



**BEYAZ YENİ ZELANDA TAVŞANLARINDA FARKLI
ANESTEZİ KOMBİNASYONLARININ
KARDİOVASKÜLER PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yakup KOCAMAN
Veteriner Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Uğur Ersöz

Doktora Tezi - 2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**BEYAZ YENİ ZELANDA TAVŞANLARINDA FARKLI
ANESTEZİ KOMBİNASYONLARININ
KARDİYOVASKÜLER PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yakup KOCAMAN

**Veteriner Cerrahisi Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Uğur ERSÖZ**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tavşan Kalbinin Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.1.1.İleti Sistemi	3
2.1.2.Sinoatriyal Düğüm	3
2.1.3.Atrioventriküler Düğüm	4
2.1.4.His Demetleri	5
2.1.5.İntranodal Yol	6
2.2.Preanestezik İlaçlar	7
2.2.1.Preanestezik Olarak Benzodiazepinler	8
2.2.2.1.Midazolam	9
2.2.2.Preanestezik Olarak $\alpha 2$ -Adrenoreseptör Agonistleri	10
2.2.2.1.Medetomidin	12
2.2.2.2.Deksmedetomidin	13
2.3.Ketamin.....	14
2.4.İzofluran.....	16
2.5.Tavşanlarda Sedasyon ve Anestezi	17
2.6.Monitorizasyon	19

2.6.1.Vücut Sıcaklığı	19
2.6.2.Kardiopulmoner Parametreler.....	19
2.7.Elektrokardiografinin Tarihçesi	22
2.8.Kalp Hücreleri.....	24
2.9.Kalbin Elektriksel Akım Fizyolojisi	24
2.10.İstirahat Membran Potansiyeli	25
2.11.Kardiyak Aksiyon Potansiyeli ve Evreleri.....	25
2.11.1.Faz 0.....	26
2.11.2.Faz 1.....	27
2.11.3.Faz 2.....	27
2.11.4.Faz 3.....	28
2.11.5.Faz 4.....	28
2.12.Kalbin Elektriksel Eksenini	28
2.13.Elektrokardiogram Elde Edilmesi.....	30
2.14.Normal EKG Bölümleri.....	32
2.14.1. P Dalgası	33
2.14.2.PR Aralığı	33
2.14.3.QRS Kompleksi	33
2.14.4. QT İntervali.....	34
2.14.5.T Dalgası.....	34
2.15.Tavşanlarda Elektrokardiografi	34
2.16.Tavşanlarda Kardiografi	35
2.17.Vertebra Kalp Skoru	36
3.MATERYAL ve METOD	38
3.1.Anestezi Protokolü.....	38
3.2.Kardiyak Radyografi ve Vertebra Kalp Skoru Analizleri	39

3.3.Elektrokardiografik Analizler	41
3.4.Monitorizasyon Analizleri	43
3.5.İstatistiksel Analizler	44
4.BULGULAR.....	46
4.1.Vertebal Kalp Skoru Analizi Bulguları	46
4.2.EKG Analizleri Bulguları	50
4.2.1.P Dalgası Analizleri Ölçümleri.....	50
4.2.2.PR İntervali Analizi Bulguları	52
4.2.3.QRS Dalgası Analizi Bulguları.....	53
4.2.4.QT İntervali Analizleri Bulguları	55
4.2.5.T Dalgası Analizleri Bulguları.....	56
4.3.Monitorizasyon Analizi Bulguları	60
4.3.1.Kalp Frekansı Analizi Bulguları	60
4.3.2.Rektal Sıcaklık Analizi Bulguları	62
4.3.3.Solunum Sayısı Analizi Bulguları	64
4.3.4.Ortalama Arteriyel Basıncı (MAP) Analizi Bulguları	66
4.3.5.SpO ₂ Analizi Ölçümleri	68
5.TARTIŞMA.....	71
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR	85
EKLER	111
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	111
EK-2 ETİK BİLİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	112
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	113

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Uğur ERSÖZ' e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ' a, sayın Doç. Dr. Elif DOĞAN' a, sayın Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY' a, sayın Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR' a ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK'a, bu çalışmayı 2022/10576 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, çalışma arkadaşlarımdan Ömer Tarık ORHUN' a, Dr. Öğr. Üyesi Ferda TURGUT' a ve Araş. Gör. Dr. Ayşe GÖLGELİ' ye, tez çalışmam sırasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Yakup KOCAMAN

ÖZET

Beyaz Yeni Zelanda Tavşanlarında Farklı Anestezi Kombinasyonlarının

ardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışma, Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında preanestezik olarak midazolam, medetomidin ve deksmedetomidin kullanılarak oluşturulan dört farklı anestezi kombinasyonunun kalp üzerinde oluşturduğu morfolojik ve fizyolojik değişimlerin ölçümünü ve bu anestezi kombinasyonlarının anestezi parametreleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Çalışma için toplam 32 Beyaz Yeni Zelanda tavşanı 4 farklı gruplara ayrılarak ilk gruba medetomidin (0.3 mg/kg) (Grup Med), ikinci gruba midazolam (1 mg/kg)+medetomidin(0.05 mg/kg) (Grup Mid+Med), üçüncü gruba deksmedetomidin(0.05 mg/kg)(Grup Deks) ve son olarak dördüncü gruba midazolam (1 mg/kg)+deksmedetomidin (0.025 mg/kg) (Grup Mid+Deks) intramusküler olarak uygulandı. Anestezi indüksiyonu ketamin (30 mg/kg) ile intramusküler olarak sağlandı. Anestezi indüksiyonu oluştuktan sonra idame izofluran (%2/1L/dk) ile yapıldı. Tavşanlarda deney öncesi (T₀) ve sırasındaki 5. (T₅), 10. (T₁₀), 30.(T₃₀), 50.(T₅₀) ve 70. (T₇₀) dakikalarda vertebral kalp skoru ölçümü yapıldı. Elektrokardiografik olarak P dalgası amplitüd ve süresi, PR İntervali süresi, QRS kompleksi amplitüd ve süresi, QT intervali süresi ve son olarak T dalgası amplitüd ve süresi değerlerinin ölçümü deney öncesi (T₀) ve sırasındaki 5. (T₅), 10. (T₁₀), 30.(T₃₀), 50.(T₅₀), 70. (T₇₀) dakikalarda yapıldı. Deney öncesi (T₀) ve sırasında 5 dakika arayla toplamda 60 dakika boyunca kalp frekansı, solunum sayısı, rektal sıcaklık, ortalama arteriyel basınç (MAP) ve periferik kan oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçümü yapıldı.

Bulgular: Mid+Med grubu dışındaki tüm gruplarda VHS değişim gösterdi. Med grubunda VHS’de sürekli bir artış gözlenirken, Deks grubunda 10. [T₁₀: 7.55(7.2-8)] ve 30. [T₃₀: 7.65 (7.2-8)] dakikalara kadar artış görüldü. T₃₀’dan sonra VHS değeri Deks grubunda azaldı. VHS değeri Mid+Deks grubunda ise T₇₀’de [7.5 (7.3-7.8)] azaldı. Elektrokardiografik değerlendirmede Med grubunda P dalgası ve QRS dalgası ile QT intervali sürelerinde uzama görülürken, PR intervali ve T dalgası süresinde herhangi bir uzama görülmedi. Mid+Med, Deks ve Mid+Deks gruplarında QRS dalgası ile QT intervali sürelerinde uzama, PR intervali ve T dalgası süresinde ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. SpO₂ değerinde tüm gruplarda artış gözlemlendi. Kalp frekansı parametresinde tüm gruplarda azalma görüldü. Solunum sayısında Med grubu dışında diğer gruplarda azalma gözlenmedi. Rektal sıcaklık değerinde tüm gruplarda azalma görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada tüm verilere bakıldığında Mid+Med grubunun kalp üzerine morfolojik ve fizyolojik etkilerinin diğer gruplara oranla daha az değişikliğe neden olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Elektrokardiografi, Radyografi, Tavşan, VHS

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Different Anesthesia Combinations on

Cardiovascular Parameters in White New Zealand Rabbits

Aim: This study aims to measure the morphological and physiological changes induced on the heart by four different anesthesia combinations using midazolam, medetomidine and dexmedetomidine as preanesthetic in White New Zealand rabbits and to investigate the effect of these anesthesia combinations on anesthesia parameters.

Materials and Methods: For the study, a total of 32 White New Zealand rabbits were divided into 4 different groups: the first group received medetomidine (0.3 mg/kg) (Group Med), the second group received midazolam (1 mg/kg) + medetomidine (0.05 mg/kg) (Group Mid+Med), The third group received dexmedetomidine (0.05 mg/kg) (Group Deks) and the fourth group received midazolam (1 mg/kg) + dexmedetomidine (0.025 mg/kg) (Group Mid+Deks) intramuscularly. Induction of anesthesia was achieved with ketamine (30 mg/kg) intramuscularly. Maintenance of anesthesia was continued with isoflurane (2%/1L/min). Vertebral heart score was measured in rabbits before (T_0) and at 5 (T_5), 10 (T_{10}), 30 (T_{30}), 50 (T_{50}) and 70 (T_{70}) minutes during the experiment. Electrocardiographic P wave amplitude and duration, PR interval duration, QRS complex amplitude and duration, QT interval duration and finally T wave amplitude and duration were measured before (T_0) and during the experiment at 5 (T_5), 10 (T_{10}), 30 (T_{30}), 50 (T_{50}), 70 (T_{70}) minutes. Heart frequency, respiratory rate, rectal temperature, rectal temperature, mean arterial pressure (MAP) and peripheral blood oxygen saturation (SpO_2) were measured for a total of 60 minutes with 5 minutes intervals before and during preanesthesia.

Results: VHS changed in all groups except the Mid+Med group. While a continuous increase in VHS was observed in the Med group, an increase was observed in the Deks group until the 10th [T_{10} : 7.55 (7.2-8)] and 30th [T_{30} : 7.65 (7.2-8)] minutes. After T_{30} , the VHS value decreased in the Deks group. The VHS value decreased in the Mid+Deks group at T_{70} [7.5 (7.3-7.8)]. In electrocardiographic evaluation, P wave, QRS wave and QT interval durations were prolonged in the Med group, whereas PR interval and T wave durations were not prolonged. In the Mid+Med, Deks and Mid+Deks groups, prolongation in QRS wave and QT interval durations and no change in PR interval and T wave duration were observed. SpO_2 value increased in all groups. Heart frequency parameter decreased in all groups. No decrease was observed in respiratory rate in all groups except Med group. Rectal temperature decreased in all groups.

Conclusion: As a result, when all data were analyzed in this study, it was determined that the morphologic and physiologic effects of the Mid+Med group on the heart caused less change compared to the other groups.

Key Words: Electrocardiography, Radiography, Rabbit, VHS

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AV	: Atrioventriküler düğüm
bpm	: Dakikadaki atım
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CO₂	: Karbondioksit
CRT	: Kapillar dolum süresi
Deks Grubu	: Deksmetomidin-Ketamin-İzofluran
dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiografi
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GABA_A	: Gama-aminobütirik asit A
IBP	: İnvaziv arteriyel kan basıncı
IM	: İntramusküler
IV	: İntravenöz
K⁺	: Potasyum
kg	: Kilogram
L	: Litre
LC	: Locus coeruleus
LMA	: Laringeal maske havayolu
MAC	: Minimum alveolar konsantrasyon
MAP	: Ortalama arteriyel basınç
Med Grubu	: Medetomidin-Ketamin-İzofluran
Mid+Med Grubu	Midazolam-Medetomidin-Ketamin-İzofluran
:	
Mid+Deks Grubu	: Midazolam-Deksmetomidin-Ketamin-izofluran

ml	: Mililitre
ms	: Milisaniye
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mV	: Milivolt
Na⁺⁺	: Sodyum
NIBP	: Non- invaziv arteriyel kan basıncı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
O₂	: Oksijen
RMP	: İstirahat membran potansiyeli
s	: Saniye
SA	: Sinoartial düğüm
SC	: Subkutan
SpO₂	: Periferik arteriyel hemoglobin saturasyonu
SVD	: Sistemik vasküler direnç
VHS	: Vertebral kalp skoru
α	: Alfa
β	: Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Laringeal maskenin çalışma sırasındaki kullanımı	39
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan röntgen cihazı	41
Şekil 3.3. Çalışmada kullanılan EKG cihazı	41
Şekil 3.4. Çalışmadaki hayvanların yatış pozisyonları ve EKG problemlerinin yerleştirilmesi.....	42
Şekil 3.5. EKG elektrotlarının bağlanması	42
Şekil 3.6. Vital parametrelerin operasyon monitörüyle kaydedilmesi	44
Şekil 4.1. VHS ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi	47
Şekil 4.2. Med grubu 3. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü	47
Şekil 4.3. Mid+Med grubu 4. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü	48
Şekil 4.4. Deks grubu 6. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü	49
Şekil 4.5. Mid+Deks grubu 5. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü	50
Şekil 4.6. P Dalgası amplitüd ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	51
Şekil 4.7. P Dalgası süresi ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	52
Şekil 4.8. PR İntervali süresi ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	53
Şekil 4.9. QRS Kompleksi amplitüd ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi .	54
Şekil 4.10. QRS Kompleksi süre ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	54
Şekil 4.11. QT İntervali süresi ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi	55

Şekil 4.12. T Dalgası amplitüd ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi	57
Şekil 4.13. T Dalgası süresi ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi	57
Şekil 4.14. Med grubu 5. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri	58
Şekil 4.15. Mid+Med grubu 3. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri	58
Şekil 4.16. Deks grubu 4. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri	59
Şekil 4.17. Mid+Deks grubu 2. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri	59
Şekil 4.18. Kalp frekansı ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	61
Şekil 4.19. Rektal sıcaklık ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	63
Şekil 4.20. Solunum sayısı ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	65
Şekil 4.21. MAP değeri ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi	67
Şekil 4.22. SpO ₂ parametresi ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi.....	70

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. α -adrenoreseptörlerin bulunduğu yerler ve alt tipleri	12
Tablo 2.2. Elektrodların yerleştirilmesi	30
Tablo 4.1. Çalışmada elde edilen vertebral kalp skoru ölçümleri.....	46
Tablo 4.2. Çalışmadaki P dalgası parametresi ölçümleri.....	51
Tablo 4.3. Çalışmadaki PR analizi parametresi ölçümleri	52
Tablo 4.4. Çalışmadaki QRS dalgası parametresi ölçümleri	53
Tablo 4. 5. Çalışmadaki QT intervali parametresi ölçümleri.....	55
Tablo 4. 6. Çalışmadaki T dalgası parametresi ölçümleri.....	56
Tablo 4.7. Çalışmadaki kalp frekansı parametresi ölçümleri.....	61
Tablo 4.8. Çalışmadaki rektal sıcaklık parametresi ölçümleri	63
Tablo 4.9. Çalışmadaki solunum sayısı parametresi ölçümleri.....	65
Tablo 4.10. Çalışmadaki MAP parametresi ölçümleri.....	66
Tablo 4.11. Gruplara göre tavşanların zaman içerisindeki SpO ₂ ölçümleri.....	69

1.GİRİŞ

Günümüzde yapılan laboratuvar çalışmalarında ve klinik uygulamalarda, sağaltım sırasında tavşanların stabilizasyonunun sağlanması için güncel birçok anestezi metodu kullanılmaktadır. Anestezi sırasında tavşanların kardiyovasküler depresyona minimal düzeyde girmesi istenir. Bunun için anestezik maddeler ile sedatifler kombinasyon halinde kullanılır. Anestezi sırasında tavşanlarda kalp üzerinde morfolojik ve fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır. Kullanılan anestezi kombinasyonları mortalite oranının artmasına ve yapılan uygulama ile çalışmalarda hatalı sonuçların elde edilmesine neden olabilmektedir.

Bu çalışma, Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında medetomidin-ketamin-izofluran, midazolam-medetomidin-ketamin-izofluran, deksmedetomidin-ketamin-izofluran ve midazolam-deksmedetomidin-ketamin-izofluran anestezi kombinasyonlarının kalp üzerinde oluşturduğu morfolojik ve fizyolojik değişimlerin ölçümünü araştırmayı amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tavşan Kalbinin Anatomisi ve Fizyolojisi

Kalp, kardiyovasküler sistemin kas pompasıdır. Dıştan içe doğru epikard, miyokard ve endokard olmak üzere 3 katmandan ve bunları çevreleyen perikard zarından oluşur. Perikard derin bir katmandan (visseral perikard) ve sıvıyla dolu perikardiyal boşluğa uzanan yüzeysel bir katmandan (parietal perikard) oluşur. Tavşanlarda vücut ağırlığının yalnızca % 0.2' sini oluşturur (Hew ve ark., 2003). Kalp ve büyük damarlar akciğer dokusu ile çevrilidir. Kalbi çevreleyen kraniyal, orta ve aksesuar loblar kalbin bulunduğu kardiyak fossa adında bir cep oluşturur. Bu çift duvarlı kese, derin bir katmandan (visseral perikard) ve sıvıyla dolu perikardiyal boşluğa uzanan yüzeysel bir katmandan (parietal perikard) oluşur. Perikardın zarı, kalbin ve ana kan damarlarının toraks içinde pozisyonunda kalmasına yardımcı olan diyaframa bağlanır.

Kalbin ekseni, ventral göğüs boyunca hafifçe sola saparak uzanır. Kalp şekli koniktir, tepe kısmı (alt uç) omurgaya ve hafifçe sola doğru yönlendirilirken daha geniş kısım veya taban göğüs kafesinin önüne doğru yönlendirilir (Washington ve ark., 2012; Daley ve ark., 2013). Kalp dört odadan, sol ve sağ ventrikül ile sol ve sağ atriyumdan oluşur. Atriyum, dört kalp kapakçığının yerleştirildiği tabanla ventriküllerden ayrılır; sağ atriyum ve sağ ventrikül arasındaki triküspital kapak, sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki mitral kapak, sol ventrikül ile aort arasında aort kapağı ve sağ ventrikül ile pulmoner arter arasında pulmoner kapak bulunur. Tavşanlarda sağ kraniyal vena cava'ya ek olarak bir de sol kraniyal vena cava bulunur. Bu damar aynı zamanda kardiyak venleri de drene eden büyük bir koroner sinüste sonlanır (Nabipour 2012).

Sağ atriyum iki kraniyal ve kaudal vena cava'dan deoksijenlenmiş kanı alır. Atriyuma girdikten sonra deoksijenlenmiş kan sağ atriyoventriküler kapak veya diğer

adıylatriküspital kapak yoluyla sağ ventriküle geçer (Hamers ve ark., 2008; Schmiedt ve ark., 2015). Sol ventrikülün sağ ventrikülden daha kalın bir duvarı vardır çünkü sağ ventrikül sadece pulmoner sisteme kan pompalarken, sol ventrikül sistemik dolaşıma kan pompalamak için daha yüksek bir basınçla çalışması gerekir. Sağ ventrikül kanı oksijenlenmek üzere akciğerlere aktarır. Yeni oksijenlenmiş kan akciğerlerden pulmoner venler yoluyla sol atriyuma gelir. Sol atriyumdan kan sol ventriküle ve vücudun geri kalanına dağıtılmak üzere aortaya geçer. Sol ve sağ kulakçıklar, kulakçıkların gövdesine kıyasla orantılı olarak büyüktür (Schmiedt ve ark., 2015).

Tavşanın normal kalp hızı, herhangi bir kısıtlama olmaksızın telemetri ile kaydedildiğinde yaklaşık 220 atım/dakikadır. Strese bağlı olarak artan sempatik ton nedeniyle oskültasyonda daha yüksek kalp hızları beklenmelidir. Sağlıklı bir tavşanın kalp atış hızı 200 ila 300 atım/dakika arasında olabilir (Mokry ve ark., 1996).

2.1.1.İleti Sistemi

Tavşan kalbindeki iletim sistemi, kedi ve köpeklerdeki sistemle benzerlik göstermektedir. Bir sinüs düğümü (SA), internodal yollar, bir atriyoventriküler düğüm (AV), bir his demeti ve bir sol ve sağ demet dalları vardır (Nabipour 2012).

2.1.2.Sinoatriyal Düğüm

Sinoatriyal düğüm elektromanyetik dalga üretme aktivitesine sahip bir miyosit kümesini temsil eder. Normal şartlar altında, kalbin ritmini ve atım hızını ayarlayan elektriksel impulslar oluşturur (Ambesh ve ark., 2017). Sinoatriyal düğümün ana görevi kalbin normal bir kalp pili olarak davranmasıdır. Atriyal ve ventriküler hücrelerin aksine, SA hücrelerinin dinlenme evresi yoktur. Bunun yerine, bu hücrelerin bir eylem potansiyeli sona erdikten sonra otomatik olarak depolarize etmeye başladıkları bir pacemaker potansiyeli vardır (Vetulli ve ark., 2018). Bu organize yapı, sinüs

interkavarum ve krista terminalisin orta bölümünün birleştiği yerde endokard ve epikard arasındaki tüm bölümü kaplar ve uzun eksenini crista terminalise paralel olacak şekilde dikdörtgen şeklindedir. Tavşanın sinüs düğümünde diğer türlere nispeten daha az kollajen vardır. Hücreler iç içe geçmiş lifler halinde organize olmuştur ve daha küçük boyutlarının yanı sıra organizasyondaki farklılıkla sıradan atriyal miyositlerden kolayca ayırt edilirler. P hücrelerinin oranı tavşanın sinüs düğümündeki geçiş veya sıradan çalışan miyokardiyal hücrelere oranı son derece yüksektir (Nabipour 2012). Bu hücreler yuvarlak veya ovaldir, kümeler halinde bulunur, nispeten az sayıda miyofibril içerir (birbirlerine paralel olmak yerine rastgele yönelmişlerdir) ve düğüm içinde pacemaking bölgesi oldukları düşünülmektedir (Pauziene ve ark., 2016). Diğer iki hücre tipi dağınık, sıradan çalışan miyositlerdir ve esas olarak düğümün kenarlarında dağılmıştır ve P hücreleri ile çalışan miyokardiyum arasında iç özellikleri olan bir grup geçiş hücresidir. P hücrelerinin dağılımı düğümün uzunluğu boyunca oldukça homojendir. Tavşanın sinüs düğümünün kenarları alışılmadık derecede belirgindir ve bu durum, sıradan atriyal miyokard ile kontrastı daha belirgin hale getiren P hücrelerinin büyük yüzdesine bağlanabilir. Hücrelerin beslenmesine yönelik küçük arteriyel dallar içerir (Nobipour 2012).

2.1.3.Atrioventriküler Düğüm

Atrioventriküler düğümü sağ atriyal endokardın hemen altında, geniş koroner sinüs ostiumunun anteriorunda ve triküspit kapağın septal girişinin üzerinde yer alır. Anatomik olarak AV sağ atriyumun tabanında bulunan Koch Üçgeni bölgesinde bulunur (Pauziene ve ark., 2016). Tavşanda koroner sinüs ostiumu çok büyük olduğu için, düğüm anteriora doğru yer değiştirir ve his demeti ile birlikte kapladığı tüm bölge kısılır. Tavşanın AV düğümü genellikle en uzun boyutu kalbin uzun eksenine daha yakın paralel olacak şekilde, interatriyal ve interventriküler septaların birleşimine dik bir çizgiden sadece küçük bir dar açıyla eğik olarak görüntülenebilir. Ön ve alt kenarlarında AV

düğümü merkezi fibröz bölüme doğru yönelir ve atriyal dokudan ince bir kolajen düzlemiyle ayrılır; anatomik olarak bu AV düğümü ile his demetinin birleştiği yer olarak kabul edilir (Nabipour 2012).

Atrioventriküler düğümün hücreleri, normal atriyal miyokardinkilerden daha küçük boyutlu lifler halinde organize olmaları bakımından sinüs düğümündekilere benzer. Bununla birlikte, AV düğümde P hücrelerinin yüzdesi SA' e göre daha azdır. Sinir gövdeleri büyüktür ve tavşanın AV düğümünde kolayca tanımlanabilir. Buradan da his demetine doğru ilerler. AV düğümün atriyal septumdan anatomik giriş sistemi, düğümün üst ve arka tepeleri ile sağ atriyal yüzeyi boyunca olmak üzere iki genel bölgeye ayrılabilir. Bu iki giriş bölgesini oluşturan atriyal septal hücreler lifler halinde bulunur ve düğüm kenarlarında birbiriyle iç içe geçer (Ho ve ark., 2020; Nobipour 2012).

Atrioventriküler düğümün ana rolü atrial impulsları yaklaşık olarak 0.12 sn geciktirmektir. Bu durum kanın atriumlardan ventriküllere iletilmesini sağlar. Normal bir kalpte kardiyak impulslar SA düğümde üretilir ve atriyal miyokardiyum yoluyla AV düğüme iletilir. AV düğümün histolojik yapısı hücrelerin serbest bir geçiş bölgesinden ve bunun çevresindeki atriyal miyokardiyuma uzanan karmaşık ve kompleks bir yapıdan oluşmaktadır (Pandozi ve ark., 2023). Bu geçiş hücreleri impuls iletimi için iki farklı yolun ortaya çıktığı Koch üçgeninde yer alır (Pauziene ve ark., 2016; Belanger ve ark., 2018).

2.1.4.His Demetleri

Atrioventriküler düğümün ön ve alt kenarından devam eden his demeti, AV düğümünün distal uzantısıdır. Bu demet dalları miyokardiyuma göre elektriksel impulsları üç kat daha çabuk iletir. Bu yapı sayesinde impulsların his demetlerinden purkinje tellerine daha çabuk iletilmesini sağlar (Belanger ve ark., 2018). Merkezi fibröz

gövdeden ventriküler septumun tepesine iner ve burada bir sol demet dalları tabakasına ve ince, küçük bir sağ demet dalına bölünmeye başlar. AV düğümün kolayca tanımlanabilen sinir gövdeleri his demeti boyunca devam eder ve daha sonra demet dallarında tanımlanması daha zor hale gelir (Nobipour 2012).

2.1.5.İntranodal Yol

Genel dağılım anterior, orta ve posterior internodal yolları (veya traktları) içerir. Ön internodal yol sinüs düğümünün ön kenarından ayrılır ve crista terminallerine girerek (düğüm normalde süperior vena kavaya yakın bir mesafede bulunur. Sağ süperior vena kavanın önünden geçer ve anterior interatriyal miyokardiyal banda (Bachmann demeti) girer; orada iki eşit kısma ayrılır. Biri sol atriyuma geçer, diğeri ise geriye kıvrılıp interatriyal septumun ön kenarından AV düğümün tepesine iner. Orta internodal yol, SA üst kenarından sinüs interkavarumu boyunca ve septumun sağ atriyal tarafı boyunca AV düğümünün üzerine geçer. Posterior internodal yol sinüs düğümünü terk ederek vena cava inferior yönünde crista terminalis'e girer ve orada bölünerek bazı lifleri koroner sinüs ostiumunun üzerinden, bazılarını da ostiumun altından gönderir, her ikisi de AV düğüm tepesinin arka kenarına doğru uzanır ama aynı zamanda bypass yolundaki liflerin çoğunu besler. Her üç internodal yol da hem sıradan miyokardiyal hücreler hem de Purkinje hücrelerine benzeyen daha büyük ve daha soluk hücreler içerir. Bu daha soluk büyük hücrelerin yüzdesi tavşan internodal yollarında insan veya köpekten daha fazla görünmektedir ve bazı bölgelerde mevcut hücrelerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (Nobipour 2012). Purkinje lifleri sağ ve sol dalın distalinden ayrıldıktan sonra, kardiyak uyarımın sağ ve sol ventrikül endokardına eşit olarak yaymak için her iki ventrikülün endokardial yüzeyine girmiş bir ağ yapısı şeklindedir. Purkinje hücreleri, ventriküler hücrelerden farklı pacemaker ve tetikleyici aktivitesi ile kardiyak impulsun ventriküler hücrelere hızlı bir şekilde yayılmasını sağlar (Belanger ve ark., 2018).

2.2.Preanestezik İlaçlar

Premedikasyonun amacı hayvanı sakinleştirmek, anestezinin sorunsuz bir şekilde başlatılmasını sağlamak, analjezi sağlamak, sorunsuz reanimasyonu teşvik etmek, gerekli idame ilaçlarının dozunu azaltmak, küçük memelilerde hava yolu sekresyonlarını azaltmak ve gastrointestinal sistem hareketliliğini uyarmaktır. Buna rağmen kardiovasküler sistem üzerinde bradikardi, hipotansiyon gibi komplikasyonlara da neden olabilir (Girling, 2013, s.36-48). Preanesteziden sonra aşırı duyarlı tavşanlarda intravenöz katater uygulaması ve sıvı sağaltımı uygulamak kolaylaşır. Muayene öncesi heyecan, korku ve stresi azaltarak, kas relaksasyonu sağlar. Hasta genellikle sedatize edildikten sonra zaptırapı işlemi kolaylaşır ve hastada strese bağlı eksitasyon azalır. Ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında oluşan ağrının kontrolünde kullanılabilir ve acil durum veya anestezik ilaç uygulamasına izin verir (Girling, 2013, s.36-48). Sedatif uygulaması, inhalasyon anesteziklerinin yüz maskesi ile uygulanmasını da kolaylaştırabilir. Buna ek olarak, sedatif ve analjeziklerin kullanımı, daha sonra uygulanacak anestezik ilaçların miktarlarının azaltılmasını sağlayarak solunum depresyonu gibi zararlı yan etkileri en aza indirecektir. Bu, özellikle hasta veya güçten düşmüş tavşanlarda bir avantajdır (Amfelbaum ve ark., 2012). Preanestezik ilaçlar genellikle çoklu ilaçların kombinasyonlarını içerir. Antikolinerjikler tükürük salgılarını azaltır, ayrıca vagal olarak indüklenen bradikardileri sınırlar veya önler. Benzodiazepinler anksiyolitik, antikonvülsan ve kas gevşetici etkileri nedeniyle tercih edilirler. $\alpha 2$ -adrenoreseptör agonistler genel anestezi oluşturmada sedasyon, analjezi ve kas gevşemesi sağlar. Bir $\alpha 2$ -adrenoreseptör agonist veya tranklizan ilacın bir opioid ile kombinasyonu, özellikle genç veya yaşlı hayvanlarda belirgin bir sakinleşme, kas gevşemesi ve analjezi oluşturur (Muir 2014, s.210-231).

2.2.1.Preanestezik Olarak Benzodiazepinler

Benzodiazepin ilaçları, ilk olarak anksiyolitik ve daha sonra hipnotik olarak piyasaya sürülmelerinden yaklaşık 50 yıl geçmesine rağmen hala yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (Donoghue ve ark., 2010). Benzodiazepin ilaçlar anksiyolitikler, hipnotikler, antikonvülzanlar ve kas gevşeticiler olarak geniş klinik kullanım alanına sahiptir. MSS'de gama-aminobütirik asit A ($GABA_A$) reseptör fonksiyonunu artırarak etki gösterirler (Möhler ve ark., 2002). Benzodiazepinlerin faydalı etkileri arasında anksiyetenin azaltılması, uykunun başlatılması ve sürdürülmesi, kas gevşemesi ve epileptik nöbetlerin sağaltımı ve önlenmesi yer alır. Bu özellikler, şu anda onaylanmış benzodiazepinlerin güçlerine ve farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak değişen derecelerde çoğu benzodiazepinler tarafından paylaşılmaktadır (Baldwin ve ark., 2013).

Benzodiazepinler, her yerde bulunan inhibitör nörotransmitter olan gama amino bütirik asidin ($GABA$) hem presinaptik hem de postsinaptik bölgelerdeki etkilerini güçlendirir. Ancak, bu aktivite beyin ve omurilikte ve hatta belirli bir yapı içindeki farklı sinapslarda büyük farklılıklar gösterir (Olsen 2018). İlgili moleküler mekanizma, $GABA$ reseptör-klorür kanal bağlantısının değiştirilmesidir, böylece bu kanallar daha sık açılır ve inhibisyon artar. Bir $GABA_A$ reseptörü, merkezi bir klorür kanalı etrafında düzenlenmiş beş transmembran glikoprotein alt biriminden oluşur. Benzodiazepinler, $GABA_A$ reseptör membran kompleksi üzerinde $GABA$ bağlanma bölgesinden farklı olan spesifik bir bölgeye bağlanır. $GABA_A$ reseptörü benzodiazepinler, barbitüratlar ve nörosteroidler dahil olmak üzere çok sayıda ek bağlanma bölgesine sahiptir. Farklı $GABA_A$ alt birimleri, merkezi sinir sistemi içinde farklı dağılımlara ve spesifik farmakolojik özelliklere sahip çeşitli reseptör alt tipleri üretmek için bir araya getirilir. Bir benzodiazepinin reseptör üzerindeki bölgesine bağlanması, reseptörün $GABA$ 'ya olan afinitesini artırır ve bu da klorür iyonlarının membrandan geçişine izin vermek için

reseptörün açılma olasılığının artmasına yol açar. Bu nöronal hiperpolarizasyon ve hedef hücrenin uyarılabilirliğinin azalmasıyla sonuçlanır (Baldwin ve ark., 2013).

2.2.2.1.Midazolam

Midazolam intravenöz olarak verilebilir ve enjeksiyonda flebitis veya ağrı oluşturmaz. Hızlı etki başlangıcı ve hızlı metabolizması vardır. Özellikle pediatrik, geriatrik ve hasta hayvanlarda bir opioid ile kombine edildiğinde premedikasyon olarak oldukça faydalıdır. Midazolam hepatik metabolizmaya ve renal atılıma uğrar. İndüksiyon için ketamin, propofol, opioidler veya barbitüratlarla kombinasyon halinde faydalıdır (Fossum, 2019, s.131). Minimal hemodinamik ve solunumsal değişikliklere neden olur ve suda çözünürlüğü nedeniyle suda çözünür maddelerle karıştırılabilir. Sedatif ve analjezik etkisinden çok antidisritmik ve antikonvülzan olarak anestezi maddelerinden istenmeyen etkilerini minimize etmek ve dozunu düşürmek için kullanılır (Dupras ve ark., 2001). Midazolam, acil serviste laserasyon onarımı ve dislokasyonların redüksiyonu gibi prosedürlerden önce sedasyon sağlamak için yaygın olarak kullanılır. Midazolam intravenöz, intramüsküler, oral, nazal veya rektal uygulamayı takiben hızlı bir etki başlangıcına sahiptir (Yanmaz ve ark., 2022; Caramalac ve ark., 2021).

Midazolam, diazepamın yaklaşık iki katı yatıştırıcı etki gücüne sahip bir anksiyolitik ve yatıştırıcıdır. Ayrıca antikonvülsan, uyku indükleyici ve kas gevşetici özelliklere sahiptir. Midazolamın yarı ömrü yaklaşık 1 saattir, ancak böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu süre uzayabilir (Caramalac ve ark., 2021; Flores-Pérez ve ark., 2023).

Midazolam kardiyopulmoner fonksiyonda minimal değişikliklere neden olur. Kalp hızında küçük bir artış ve özellikle yüksek vasküler tonusu olan hastalarda (hipertansif, hipovolemik ve duygusal olarak stresli) görülen sistemik vasküler dirençte

bir azalma genellikle belirgindir. Ön yük ve arka yükteki azalma, yetersiz kalpte performansı artırabilir. Terapötik dozlarda, tidal hacimde azalma ve kalp frekansında artış meydana gelir. Torasik bileşen korunurken solunuma abdominal katkı azalır (Caramalac ve ark., 2021; Flores-Pérez ve ark., 2023).

Sorunsuz bir anestezi indüksiyonu için sedatif kullanılması sıklıkla tavsiye edilir. Midazolam tavşanlarda ve kemirgenlerde kullanıldığında yaklaşık 1 saat boyunca yeterli düzeyde sedasyon sağlar. Tavşanlara, kobaylara ve diğer kemirgenlere intramusküler veya intravenöz olarak uygulandığında, midazolam tanısal prosedürler (örn. radyografiler, ultrasonografi) için yeterli sedasyon sağlar (Johnson-Delaney, 2010, s.28-62). Bu ilaçla ilişkili minimal kardiyorespiratuar yan etkiler mevcuttur ancak kardiyorespiretorik problemi olan hastalarda da kullanılabilir. Midazolam, ek analjezi sağlamak için opioid veya α_2 -adrenoreseptör agonistler gibi bileşiklerle de kombine edilebilir (Boehm ve ark., 2010).

2.2.2.Preanestezik Olarak α_2 -Adrenoreseptör Agonistleri

Adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere 2 ana başlık altında incelenir ve vücutta farklı bölgelere dağılmış birçok alt reseptörü bulunur (Tablo 2. 1) (Melien ve ark. 2000; Fountoulakis 2022). Epinefrin ve norepinefrini yüksek afinite ve izoproterenolü çok daha düşük afinite ile tanıyan α -adrenerjik reseptörler, katekolaminlerin çeşitli dokulardaki düz kasların kasılmasındaki etkilerine aracılık eder. Buna karşılık, β -adrenerjik reseptörler agonist izoproterenol için yüksek afiniteye ve epinefrin-norepinefrin için biraz daha düşük afiniteye sahiptir. Katekolaminlerin lipolizi uyarma etkilerine de aracılık ederler. Bunlar, β_2 -adrenoreseptörlerinin epinefrin ve norepinefrin için yaklaşık olarak eşit afinite göstermesi, β_2 -adrenoreseptörlerinde ise epinefrinin norepinefrinden önemli ölçüde daha güçlü olması bakımından farklılık gösterir (Montal ve ark.,2013).

Alfa 2-adrenerjik reseptörlerin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ -adrenoreseptörleri olarak adlandırılan iki alt tipi bilinmektedir (Laarakker ve ark., 2010). $\alpha 1$ -adrenoreseptörleri genellikle postsinaptiktir ve $\alpha 1$ -seçici antagonist prazosin için yüksek afinite gösterirler. $\alpha 2$ -adrenoreseptörleri antagonist yohimbin için yüksek afiniteye sahiptir ve bazı sistemlerde adenilat siklaz enzimine inhibitör bir şekilde bağlanmış gibi görünmektedir (Michel ve ark., 2012). $\alpha 1$ -adrenoreseptörleri hücre zarları boyunca kalsiyum akışını değiştirdiği ve bunun sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında değişiklikler meydana geldiği görülmektedir (Vázquez-Ramírez ve ark., 2006). $\alpha 2$ - adrenoreseptörlerinin mekanizmaları adenilsiklaz engelleyici, halkasal adenosin monofosfat yanıtlarını hafifletici, potasyum kanallarındaki G-proteini aktive ederek hiperpolarizasyonu, kalsiyum kanallarındaki gerilimi engelleyici, ikinci haberci sisteminin aktivasyonu, sodyum ve hidrojen değişiminin hızlandırılması, fosforilaz $\beta\alpha 2$ 'nin aktivasyonunu uyarma, araşidonik asitin mobilizasyonunu uyarma, fosfoinositid hidrolizini arttırma, artmış hücre içi kalsiyum düzeyi, $\alpha 2$ -adrenoreseptörler düz kasılma etkisine katılma, sempatik sinir uçlarından nörepinefrin salınımının engellenmesinde ve beyinden sempatik sızıntının baskılanmasında temel rol alma şeklinde sıralanabilir (Brunton ve ark., 2007). $\alpha 1$ -adrenoreseptör protein kinaz C aktivasyonunu ile fosfolipaz $\alpha 2$ ' yi uyarır ve serbest araşidonatın salınmasına neden olur ve sırasıyla lökotrienlere giden siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolları aracılığı ile metabolize edilmesini sağlar (Melien ve ark., 2000).

Tablo 2. 1. α -adrenoreseptörlerin bulunduğu yerler ve alt tipleri

α -adrenoreseptörlerin alt tipleri	α -adrenoreseptörlerin bulunduğu yerler
	Ana toplardamar, akciğer, mem mezenterik, dalak, karaciğer, omentum
α -1A	böbrek, kalp toplardamarları
α -1B	Kalp, MSS
α -1D	Aort damarı
α -1L	Vasküler düz kaslar
α -2A	Merkezi nöronlarda presinaptik otoreseptör, MSS
α -2B	Kan damarları
α -2C	Adrenal medulla ve beyin
α -2Dx	Sığır- pineal bez

2.2.2.1. Medetomidin

Medetomidin veteriner kullanımı için sağlanmış en yeni α_2 -adrenoreseptör agonistlerden biridir. Diğer α_2 -adrenoreseptör agonistlerine göre daha güçlüdür. Medetomidinin α_2 - α_1 adrenoreseptör seçiciliğine bağlanma oranı 1620 iken detomidin için 260 ve ksilazin için 160' dır (Akbar ve ark., 2014). Medetomidin, IM enjeksiyondan sonra hızla ve tamamen emilen lipofilik bir bileşiktir. Yarılanma ömrü yaklaşık 7 dakikadır ve köpekte en yüksek serum seviyelerine 30. dakikada ulaşır. Medetomidinin etki oranı ksilazinden 40 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (Kumar ve ark., 2020).

Medetomidin güvenilir sedasyon, analjezi, kas gevşemesi ve anksiyoliz etkilerinin yanı sıra inhalant ajanların anestezik gereksinimlerini azaltır. Bradikardi, aritmiler,

hipertansiyon veya hipotansiyon ve düşük kalp debisi gibi olumsuz kardiyovasküler etkiler de diğer alfa-2 agonistlerine benzer şekilde görülür (Kumar ve ark., 2020).

Köpeklerde yapılan çalışmalar, IM medetomidin uygulamasını takiben arteriyel oksijen seviyelerinde düşüş görüldüğünü ve klinik olarak kullanılan medetomidin dozlarını takiben köpeklerde solunum hızının azaldığını göstermiştir (Bennett ve ark., 2016). Ayrıca medetomidin ile sedasyon uygulanan köpeklerin üçte birinde siyanoz bildirilmiştir (Onifade 2017). Siyanozun bradikardi nedeniyle dokulardaki kan akışını yavaşlatarak oksijen ekstraksiyonunun azalmasına neden olduğu öne sürülmüştür (Kumar ve ark., 2020). Medetomidin uygulamasını takiben bazı hastalarda belirgin solunum depresyonu meydana gelebilir. Bu solunum depresyonu özellikle yüksek dozlarda medetomidin kullanıldığında veya medetomidin diğer MSS depresanlarıyla (sakinleştiriciler, opioidler, enjekte edilebilir ve inhalasyon anestezikler) birlikte kullanıldığında olasıdır. Bu potansiyel yan etkiler nedeniyle, medetomidin kullanılan hastalara oksijen desteği verilmesi şiddetle tavsiye edilir (Kumar ve ark., 2020).

2.2.2.2.Deksmedetomidin

Deksmedetomidin oldukça seçici bir α_2 adrenoreseptör agonisti olup locus ceruleus (LC)' da bulunan nöronlarda hiperpolarizasyona neden olup nöronlarının giriş direncini azaltır. Sempatik sinir uçlarındaki presinaptik reseptörlerin uyarılması norepinefrin salınımını engellerken, merkezi post-sinaptik reseptör uyarımı sempatik aktiviteyi engeller; her iki etki de kan basıncında ve kalp atış hızında azalmaya ve sedasyon derinliğinde artışa neden olur. Uygulamadan sonra deksmedetomidin hızla dağılır; karaciğerde yoğun metabolizmaya uğrar ve idrar yoluyla atılır (Ho ve ark., 2012). Bir imidazol bileşiği olan deksmedetomidin spesifik ve seçici α_2 adrenoreseptör agonizmi sergileyen medetomidinin farmakolojik olarak aktif izomeridir.

Deksmedetomidinin hemodinamik etkileri olabilir. Özellikle daha hızlı infüzyonla ve önceden kardiyak problemleri olan hastalarda hipotansiyon ve bradikardi bildirilmiştir (Ho ve ark., 2012). Deksmedetomidinin hemodinamik etkileri diğer α_2 -adrenoreseptör agonistleri gibidir. Bradikardi ve hipotansiyon deksmedetomidin uygulanan hastalarda en sık bildirilen yan etkiler arasındadır (Sheridan ve ark., 2011).

2.3.Ketamin

Ketamin, anestezik ve analjezik özelliklere sahip bir fensiklidin analogudur. Geçmişte yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, günümüzde giderek veteriner sahada daha fazla kullanılmaktadır. Ketamin hızlı bir etki başlangıcına ve uzun bir etki süresine sahiptir. Ketamin uygulamasının başlıca etkileri MSS ile ilgilidir. Ketamin, gözlerin nistagmus ile açık kaldığı ve laringeal, korneal ve papiller reflekslerin korunduğu değişmiş bilinç durumu ile derin anestezi için kullanılan bir terim olan dissosiyatif anestezi durumunu sağlar (Nowacka ve ark., 2019).

Dissosiyatif terimi, talamonokortikal ve limbik sistemlerin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılması anlamına gelmektedir. Bu durumda, duyuşal korteks ve çağrışım alanları arasındaki normal iletişimin bozulması nedeniyle beynin afferent impulsları doğru bir şekilde iletemediğine inanılmaktadır. Sonuç olarak, gözlerde nistagmus görülebilir ve kornea refleksi hala mevcut durumdadır. Değişik derecelerde iskelet kası hipertonusu mevcut olabilir. Amaca yönelik olmayan iskelet kası hareketleri cerrahi stimülasyondan bağımsız olarak ortaya çıkabilir (Topal 2005).

Anestezi indüksiyonu için intravenöz barbitüratların kullanımının aksine, ketamin uygulandığında anestezinin derecesini değerlendirmek genellikle zordur. Düşük dozlarda ketamin, analjezi ve dissosiyatif semptomlarla ilişkilendirilirken, daha yüksek dozlar yanıt kaybı ile ilişkilendirilir (Akeju ve ark., 2016). Ketamin uygulanan

Ketaminin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerine kanal bloke edici aktivitesi bu dissosiyatif semptomları kısmen açıklayabilir. Bunun nedeni, NMDA reseptör blokajının, ketaminin tek başına veya dengeli bir genel anestezi tekniğinin bir parçası olarak uygulandığında elektroensefalogram yüksek frekanslı salınımlar olarak ortaya çıkan belirgin düzensiz piramidal nöronal aktivite ile ilişkili olmasıdır (Hayashi ve ark., 2007). Bu reseptörler duyuusal bilginin iletilmesinde önemli bir rol oynar ve uyarıcı amino asit nörotransmitterleri ile etkileşimlere ikincil olarak MSS'deki nöronların uyarılmasına aracılık ettiği düşünülür. NMDA inhibisyonu, ketamin uygulamasının etkisiyle uyumlu olarak katalepsi üretir. Ketaminin güçlü bir kompetitif olmayan NMDA antagonisti olduğu gösterilmiştir ve anestezi ile davranışsal etkilerinin mekanizmasının bu olabileceği öne sürülmektedir. Ketamin ayrıca hiperpolarizasyonla aktive olan opioid ve monoaminerjik, kolinerjik, nikotinik ve muskarinik reseptörlerle etkileşime girer. Diğer etkilerine ek olarak ketamin, nöromusküler bloke edici ilaçların etkisini doza bağlı bir şekilde güçlendirir (Zanos ve ark., 2018)

15

Diğer anestezi ajanlarının etkilerinden farklı olarak ketamin kullanımı ile ketaşolamin salınımını stimüle ederek kardiyovasküler sistemde kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini yükseltir. Ayrıca miyokard depresyonu sebebiyle kardiyovasküler hastalığı olan hayvanlarda ketamin uygulanmamalıdır (Corona ve ark, 2020). Sistemik kan basıncı ve vücut sıcaklığında artışa neden olurken, midriyazis, regürjitasyon ve aritmi gibi yan etkileri vardır. Ketamin uygulanan doza bağlı olarak hayvanlarda geçici solunum apnesine neden olabilir, yüksek dozlarında yüzeysel ve düzensiz solunum oluşur (Duke 2013; Kılıç ve ark, 2018).

2.4.İzofluran

İnhalasyon anestezikleri hayvanların anestezi yönetimi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Anestezi ilaçları arasında benzersizdirler çünkü akciğerler yoluyla uygulanır ve büyük ölçüde vücuttan atılırlar. Popülerlikleri kısmen farmakokinetik özelliklerinin anestezi derinliğinin öngörülebilir ve hızlı bir şekilde ayarlanmasını desteklemesinden kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak, inhale edilen ajanları vermek için genellikle özel bir cihaz kullanılır. Bu aparat bir O₂ kaynağı ve hasta solunum devresi içerir; bu da genellikle bir endotrakeal tüp veya yüz maskesi, CO₂'yi ortadan kaldırmak için bir araç ve uyumlu bir gaz rezervuarı içerir (Jiang ve ark., 2015). Bu bileşenler, akciğer ventilasyonunu ve gelişmiş arteriyel oksijenasyonu kolaylaştırdıkları için hasta morbiditesini veya mortalitesini en aza indirmeye yardımcı olur. İnhalasyon anestezi konsantrasyonunun ölçümü, anestezi yönetiminin hassasiyetini ve güvenliğini, genellikle enjekte edilebilir anestezi ajanlarla mümkün olanın ötesinde artırır (Steffey, 2015, s.297-331).

Patlayıcı ve yanıcı olmayan bir anesteziktir. Çok keskin eterimsi kokusu vardır. Bu yüzden indüksiyonda kullanımı sınırlıdır (Ünsaldı, 2011, s.35;). Kısmen en ucuz

olanıdır. İzofluran, %1,3' lük en düşük MAC değerin de gösterdiği güçlü bir ajandır. Ancak kandaki çözünürlüğünün daha fazla olması nedeniyle hem alveoller ve MSS arasındaki anesteziik dengeyi geciktirir hem de uyanma sırasında anesteziik eliminasyonunu geciktirir (Steffey ve ark., 1983). Buna karşın kandaki eriyebilirliği düşük olduğu için indüksiyonun ve anesteziiden çıkışın kısa sürede gerçekleşmesine neden olur. Solunum yollarında irritasyon yapmaz. Kusturucu etkisi yoktur. Kas gevşetici özelliği vardır (Topal, 2005, s.131-148). Oluşturduğu metabolitlerin düşük olması nedeniyle riskli hastalarda güvenle kullanılır. Yine serebral kan akımında fazla değişimler yaratmadığı için kafa travmaları ve beyin tümörlerinde rahatlıkla kullanılırlar (Hall, 2001, s.133-148).

Tüm uçucu inhalasyon anesteziikleri kardiyovasküler performansta doza bağlı ve ilaca özgü değişikliklere neden olur. Değişimin büyüklüğü ve bazen yönü, genellikle genel anesteziye eşlik eden diğer anesteziik ajanlardan etkilenebilir. Kardiyovasküler etkilerin mekanizmaları çeşitlidir ancak genellikle doğrudan miyokardiyal depresyon ve sempatoadrenal aktivitede azalmayı içerir (Steffey, 2015, s.297-331). Kullanılan anesteziiklerin hepsi kardiyak outputu deprese ederler. İnhalasyon anesteziikleri doza bağlı olarak myokardiyal kontraktilitede azalma ve buna bağlı kardiyak outputta azalma oluşturur. Arteriyel kan basıncında azalma meydana getirirler. Koroner damarlarda genişleme yaparlar, kalbi katekolaminlerin aritmik etkisine karşı duyarlı hale getirirler (Topal, 2005, s.131-148; Juodzente ve ark., 2018).

2.5.Tavşanlarda Sedasyon ve Anestezi

Anesteziinin dahil olduğu her işlem den önce kapsamlı bir hasta öyküsü ve muayene gereklidir. Göğüs, pulmoner veya kardiyovasküler hastalık kanıtı için dikkatlice oskülte edilmeli ve rektal sıcaklık belirlenmelidir (Weave ve ark., 2010). Evcil

tavşanlarda ve kemirgenlerde solunum yolu enfeksiyonları yaygın olarak teşhis edilir. Burun akıntısı belirtileri gösteren ve solunum sesleri veya eforu artan hayvanların anestezi prosedürü için yüksek risk altında olduğu düşünülmelidir. Evcil egzotik memelilerde, hastanın genel anesteziyle ilişkili strese dayanma kabiliyetini azaltan diğer yaygın bulgular arasında dehidrasyon, anoreksi ve obezite yer alır. Mümkün olduğunda, bu anormal fiziksel koşullar anestezi uygulanmadan önce düzeltilmelidir. Sıvıların intravenöz olarak verilmesi dehidre hastaların stabilize edilmesine yardımcı olur (Wenger 2012).

Doğru ilaç ve sıvı hesaplamalarını sağlamak için tüm hayvanlar doğru bir şekilde tartılmalıdır. Tavşanlar ve kemirgenler kusamadıkları için anesteziden önce uzun süre yiyecek veya su kısıtlamasına gerek duyulmaz. Ameliyat öncesi tavşanlardan gıdanın çekilmesi konusunda bir fikir birliği yoktur. Tavşan kusamaz ve 5 günlük gıda kesilmesine rağmen midesi boşalmaz (Wenger 2012).

Atropin ve glikopirolat gibi antikolinergik ilaçlar rutin olarak premedikasyon olarak uygulanmaz, ancak işlem sırasında bradikardi gelişen hastalara uygulanır. Atropin ve glikopirolat bronşiyal ve tükürük salgılarını azaltır, ancak bu salgıların viskozitesini de artırabilir (Bateman ve ark., 2005).

Tavşanlarda sadece gaz anestezi ajanları kullanılarak anestezi indüksiyonu tek başına zararlı olabilir çünkü yaygın olarak bulunan tüm inhalasyon anestezi bileşikleri boğuşma ve apne ile ilişkilidir. Bu uzun süreli apne döneminde bradikardi, hiperkapni ve hipoksemi meydana gelebilir (Hedenqvist ve ark., 2001). İndüksiyon için gaz anestezi ajanları kullanılıyorsa, prosedürle ilişkili stresi azaltmak için tavşana midazolam, fentanil/fluanison veya asepromazin ile premedikasyon yapmak en iyisidir. Bununla birlikte, tavşanlara premedikasyon yapmak, indüksiyon sırasında solunum problemini

veya stresi önlemez. Enjekte edilebilir ilaçların kombinasyonundan oluşan dengeli bir anestezi protokolü tavşan indüksiyonu için tercih edilen yöntemdir (Wenger, 2012).

2.6.Monitorizasyon

Hasta monitörizasyonunun kardiopulmoner parametreler ve vücut ısısı olmak üzere iki alandan oluştuğu düşünülebilir. Bu iki alan, cerrahi öncesi durum ve cerrahi uyarılara veya intraoperatif olaylara verilen yanıt açısından değerlendirilmelidir (Weaver ve ark., 2010). Hasta anestezi altındayken kardiopulmoner parametreler ve vücut ısısı yakından izlenmelidir. Tavşanın solunum hızı ve ritmi çoğu durumda görsel olarak gözlemlenir. Kalp atış hızları oskültasyon, elektrokardiyogram, doppler problemleri veya nabız oksimetreleri ile ölçülebilir. İşlem sırasında vücut sıcaklığını doğru bir şekilde ölçmek için rektal termometre kullanılmalıdır. Pedal çekme refleksi anestezi derinliğini değerlendirmek için faydalıdır ve cerrahi anestezi düzlemi elde edildiğinde kaybolur (Longley, 2008, s.1-24).

2.6.1.Vücut Sıcaklığı

Hipotermi, enjekte edilebilir ajanların metabolik klirensini değiştirebilir ve inhalasyon anesteziklerinin MAC değerini azaltır. Rektal sıcaklık, mevcut aletler kullanılarak aralıklı veya sürekli olarak ölçülebilir. Özofageal sıcaklık problemleri rektal problemlere göre daha az değişkenlik gösterebilir ve sürekli izleme sağlayabilir (Weaver ve ark., 2010).

2.6.2.Kardiopulmoner Parametreler

Hemoraji, hipotermi, hipertermi, ilaç etkileri ve vazovagal veya okülokardiyak reflekslerin yokluğunda, anestezi öncesi başlangıca göre solunum ve kardiyovasküler parametre değerlerinde meydana gelen değişiklikler cerrahi bir uyarana karşı otonomik

bir yanıt oluşturabilir (Carozzo ve ark., 2010). Ventilasyonun yeterliliği hakkında bilgi, mukoza zarı renginin gözlemlenmesi, kan gazı analizi ve nabız oksimetresi yoluyla elde edilebilir (Flecknell 2015).

Tavşanda rutin olarak izlenebilecek kardiyovasküler parametreler arasında mukoza zarı rengi ve kapiller dolum süresi, kalp atış hızı, arteriyel kan basıncı ve nabız hızı ile karakteri yer alır. Kalp hızı özofagus stetoskopu veya EKG monitörü ile sürekli olarak ve stetoskopla doğrudan oskültasyon veya göğüs duvarından maksimum apeks atımının palpasyonu ile aralıklı olarak izlenebilir (Musizza ve ark., 2010). Nabız hızı ve kalitesi, merkezi auriküler veya femoral arter palpe edilerek değerlendirilebilir. Normalde tavşanlarda tipik kalp atış hızları dakikada 240-280 atım arasındadır (aralık 125-325 bpm, boyut ve stres seviyelerine bağlıdır), ancak bunlar çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Örneğin medetomidin uygulamasından sonra 120-160 bpm'e kadar düşebilir. Cerrahi işlemler sırasında uygun vasküler yapılar açığa çıktığında nabız basıncının ve karakterinin görsel olarak belirlenmesi kullanılabilir. Anestezi sırasında kardiyovasküler destek, vücut ısısının korunması, sıvı verilmesi, yeterli ventilasyonun sürdürölmesi ve premedikasyon ajanların kullanılmasını içerir (Truijen ve ark., 2012). Kapiller dolum süresi (CRT) ve mukoza zarlarının rengi periferik dolaşım hakkında bilgi sağlar; soluk renk değişikliği ve/veya CRT'nin >2 saniye olması, örneğin hipovolemi veya azalmış kardiyak kontraktilite nedeniyle dolaşımın bozulduğunu gösterir (Van Zeeland ve ark., 2014).

Solunumun hızı, derinliği ve şekli genellikle göğüs duvarının veya re-breathing torbasının doğrudan gözlemlenmesiyle değerlendirilebilir. Bununla birlikte, solunum çabasının değerlendirilmesi, solunum yüzeysel olduğunda karmaşık olabilir. Buna ek olarak, örtüler hastanın gözlemlenmesini engelleyebilir, ancak şeffaf plastik örtülerin kullanılması bu sorunun üstesinden gelmeye büyük ölçüde yardımcı olur (Heard, 2004,

s. 356-369). Alternatif olarak, solunum hızı akciğerlerin mekanik ventilasyonu sırasında anestezi tarafından belirlenebilir. Solunum paterni, solunum derinliği ve solunum çabasının değerlendirilmesi doğrudan gözlem yoluyla veya solunum akışını, tidal hacmi ve dakika ventilasyonunu ölçen veya hesaplayan monitörler kullanılarak yapılabilir (Costea 2016).

Tavşanlar genellikle anestezi öncesinde tespit edilemeyen subklinik kardiyopulmoner hastalıklardan muzdariptir (Brodelt ve ark., 2008). Ayrıca sedatifler ve anestezikler kardiyovasküler depresyona neden olabilir, bu da organ hipoperfüzyonu ile hipotansiyona ve subklinik hastalıkları hızlandırabilecek iskemik yaralanmalara yol açabilir. Harvey ve arkadaşları, tavşanların neredeyse %92' sinin cerrahi anestezi düzleminde sistolik veya ortalama arteriyel kan basıncının sırasıyla 80 veya 60 mmHg'den daha düşük olduğunu gözlemlemiştir (Harvey ve ark., 2012). Doğrudan invaziv arteriyel kan basıncı (IBP) ölçümü, arteriyel kan basıncı ölçümü için "altın standart" olarak kabul edilir. Bu teknik, küçük hayvanlarda teknik olarak zor olabilen bir arteriyel kateterizasyon gerektirir ve hematoma ile kan ekstrevasyona ve kulak nekrozu riskine yol açabilir (Love ve ark., 2006). Merkezi auriküler arter genellikle IBP ölçümü için kullanılır, ancak bazı evcil tavşan ırklarının boyutu bu artere bir kateter yerleştirilmesini sınırlar. Non-invaziv arteriyel kan basıncı (NIBP) ölçüm yöntemleri bu kısıtlamaların bazılarının üstesinden gelebilir. NIBP ile MAP ölçümü anestezi uygulanmış tavşanlarda hipotansiyonun belirlenmesinde kullanılabilir (Bellini ve ark., 2018).

Nabız oksimetre oksijen saturasyonunu ölçmek için kullanılabilir ve %85 seviyesi üzerinde saturasyon seviyeleri güvenilir görünür (Vegfors ve ark., 1991). Oksijen saturasyonunu ölçmenin yanı sıra, nabız oksimetreleri nabız hızını ve ritmini belirlemek için de yararlı olabilir. Dil genellikle oksimetrelerin yerleştirilmesi için en iyi bölgedir,

ancak tüm hastalarda erişilebilir olmayabilir. Bu gibi durumlarda, tatmin edici bir sinyal elde etmek için kulak, parmak veya kuyruk da kullanılabilir (Longley, 2008, s.36-57). Bununla birlikte, tavşanlara medetomidin gibi $\alpha 2$ -adrenoreseptör agonistlerle sedasyon sağlamak her zaman mümkün değildir çünkü bu ilaçlar vazokonstriksiyona ve zayıf periferik perfüzyona neden olur. Ayrıca, probu tutan klemp tarafından auriküler vaskülatürün aşırı sıkıştırılması zayıf sinyale neden olabilir (Heard, 2004, s. 356-369). Nabız oksimetreler doğru bilgi elde etmek için yeterli pulzasyon gerektirir. Bu nedenle kan basıncı düşük ve/veya vazokonstriksiyonu olan hastalarda güvenilir olarak kabul edilmezler. Ayrıca, nabız oksimetrelerinin nabızı ölçtüğü ancak bunun yeterli kan akışını sağlamadığı vurgulanmalıdır (Tusman ve ark., 2017).

2.7.Elektrokardiografinin Tarihçesi

Fransız fizikçi Gabriel Lippmann ile İngiliz fizyolog John Burdon Sanderson ve Frederick Page, 1870'lerin başında kalbin elektrik akımını kaydetmek için kullandıkları bir kılcak elektrometre icat etti. 1878'de her kalp kasılmasına "iki aşamadan, yani tepe noktasının pozitif hale geldiği kısa süreli bir başlangıç bozukluğundan ve tepe noktasının negatiflik eğiliminde olduğu çok daha uzun bir ikinci aşamadan" oluşan bir elektriksel değişimin eşlik ettiğini bildirdiler. Bu, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun ilk tanımıydı ve altı yıl sonra Burdon Sanderson ve Page, kapiler elektrometre ile kaydedilen kalbin elektriksel aktivitesinin birkaç izini yayınladı. Kaydettikleri dalgalanmalar daha sonra QRS kompleksi ve T dalgası olarak adlandırıldı. Kapiler elektrometrenin kalp atışlarını incelemedeki potansiyel rolü konusunda hevesli olan araştırmacılar, elektrometrenin "mümkün olan en basit karakterde" olduğunu iddia etmiş ve "çoğu fizyoloji laboratuvarında mevcut olduğunu" belirtmişlerdir (Le ve ark., 2018; AlGhatrif ve ark., 2012).

1890'lu yıllarda Einthoven'ın araştırmaları kalbin elektriksel aktivitesi üzerine yoğunlaştı. Einthoven rafine kılcal elektrometresinden daha yüksek frekanslı kayıtlar elde etmeyi başardı ve her kalp kasılmasına 5 farklı elektriksel sapmanın eşlik ettiği sonucuna vardı. Einthoven, 1895 yılında yayınlanan konuyla ilgili ilk makalesinde, P, Q, R, S ve T olarak etiketlediği bu sapmaların çizimlerine yer verdi. Einthoven 1901 yılında telli galvanometrede yaptığı modifikasyonu tanımladı ve ertesi yıl elektrokardiyografide kullanımını ilk kez rapor etti (AlGhatrif ve ark., 2012). Einthoven'ın aleti büyük bir elektromıknatıs tarafından üretilen güçlü bir manyetik alan boyunca gerilmiş ince (<3~) gümüş kaplı bir kuvars filament veya ipten oluşuyordu. Kalbin küçük bir akımı bile olsa bir elektrik akımı telden geçerse, manyetik alan içinde bir yandan diğer yana hareket etmesine neden oluyordu. İpin salınımları akımın gücünü ve yönünü yansıtıyordu. Einthoven bu küçük sapmaları projeksiyonlu bir mikroskopla büyüttü ve fotografik olarak kaydetti. Fotoğraf plakası 25 mm/s hızında hareket ediyordu, böylece apisteki her 1 mm'lik sapma 0,04 saniyeyi temsil ediyordu. Einthoven'ın bu sapmaları kaydetme formatı bugün hala kullanılan standart haline geldi (Le ve ark., 2018).

Elektrokardiyograf, başta aritmiler ve akut miyokard enfarktüsü olmak üzere çeşitli kalp hastalıkları hakkındaki anlayışımızı büyük ölçüde geliştirdi. Röntgen cihazıyla birlikte elektrokardiyograf, hekimin öykü ve fizik muayenesine dayanan geleneksel tanı yaklaşımının, sağlık ve hastalıkta insan vücudunun yapısı ve işlevi hakkında nesnel bilgi sağlayan karmaşık makinelerle desteklendiği bir dönemi başlattı. Dünya çapında pek çok araştırmacı, elektrokardiyografi cihazının kademeli olarak geliştirilmesine ve kaydedilen traselerin önemini giderek daha iyi anlamamıza katkıda bulunmuştur (Le ve ark., 2018).

2.8.Kalp Hücreleri

Kalp hücreleri genel olarak pacemaker hücreleri, özelleşmiş iletim hücreleri ve çalışan miyosit kümesi olarak ayrılabilir. Adından da anlaşılacağı üzere, kalp pili hücreleri elektriksel uyarıların spontan olarak üretilmesinden sorumludur. Atriyoventriküler düğümdeki ve his-purkinje'deki hücreler de bu görevi yerine getirebilse de yaygın olarak sinüs düğümünde bulunurlar. Özelleşmiş iletim hücreleri, nihayetinde çalışan miyokardiyal hücrelere ulaşan ve kas kasılmasını tetikleyen elektriksel impulsun hızlı (örn. purkinje hücreleri) veya yavaş (örn. atriyoventriküler düğüm) yayılmasından sorumludur (Laske, 2009, s.159-175).

2.9.Kalbin Elektriksel Akım Fizyolojisi

Kalbin elektriksel aktivitesi vücudun belirli bölgelerine takılan elektrotlar aracılığı ile toplanıp bir amplifikasyon işleminden sonra kaydedilebilir ve elektrokardiyogramlar elde edilir. Kasılmanın olabilmesi için bütün kalp hücrelerinin depolarize olması, bu depolarizasyonla, hücrelerin sarkoplazmik retikulumunda bulunan kalsiyum (Ca^{++}) iyonlarının serbestleşerek sarkoplazmadaki aktin ve miyozin filamentlerini etkinleştirmesi gerekir. Kalp hücrelerinin depolarize olabilmesi içinde impuls adı verilen depolarizasyon dalgasının sinoatrial düğümden başlayarak özel iletim yollarından geçmesi ve bütün kalp hücrelerine ulaşması gerekmektedir. Bu olaylar hücrelerde meydana gelen iyon değişikliklerine (aksiyon potansiyeline) dayanır. İyon değişimleri sırasında oluşan elektriksel potansiyel farkları da elektrokardiyogramları oluşturur. İstirahat halinde kalp hücreleri polarizedir, yani sodyum (Na^{++}), potasyum (K^{+}) ve Ca^{++} iyonlarının hücre içi ve dışı oranlarına bağlı olarak hücrelerin dışı pozitif, içi ise negatif elektrik yüklüdür. Sinüs düğümünün pacemaker (uyarı oluşturan) hücreleri, en hızlı otomasyona sahip hücrelerdir; yani bu hücreler kalp ritmini kumanda eden fizyolojik

pacemakerlardır. Bunlar güçlerini yitirdiklerinde iletim sisteminin diğer pacemakerları (atrioventriküler düğüm, his demeti ve purkinje lifleri) aktif hale geçer ki bunlara da güvenlik pacemakerları, ikincil pacemaker ya da latent pacemaker denilmektedir (Yılmaz, 2021, s.1-5).

2.10.İstirahat Membran Potansiyeli

Dinlenme durumunda, pozitif yüklerin hakim olduğu dış kısmın aksine, hücrenin içi negatif yüklüdür. Bunun başlıca nedeni hücre zarının her iki tarafındaki farklı Na^+ ve K^+ molekülü konsantrasyonlarıdır. Hücrenin içi K^+ bakımından zenginken, hücre dışı Na^+ bakımından zengindir. Hücre zarındaki çok sayıda sodyum-potasyum pompası sürekli olarak potasyum (iki K^+ molekülü) karşılığında sodyumu hücreden uzaklaştırır (üç Na^+ molekülü) ve bu da hücre içinde K^+ ve hücre dışı boşlukta Na^+ birikmesine neden olur. Bu değişimden, hücreye girenden daha fazla pozitif yükün hücreyi terk ettiği ve hücrenin içinde pozitif yük açığı olduğu anlaşılmaktadır. Buna ek olarak, hücre zarı K^+ 'ya karşı yarı geçirgendir, böylece konsantrasyon gradyanı boyunca hücre dışı boşluğa geri sızmasına izin vererek daha da büyük bir pozitif yük kaybına neden olur. Buna karşın, hücre zarı K^+ 'ya kıyasla Na^+ 'ya daha az geçirgen olduğundan, Na^+ 'nın içe doğru hareketi çok daha az ölçüde gerçekleşir. Nihayetinde bu mekanizmalar hücre zarının her iki tarafındaki pozitif yüklerin dengesizliğinden sorumludur ve hücre polarizasyonunu açıklar. Çeşitli kalp hücrelerinin istirahat membran potansiyeli -50 ila -95 milivolt (mV) arasında değişir (Wang ve ark., 2022).

2.11.Kardiyak Aksiyon Potansiyeli ve Evreleri

Aksiyon potansiyeli, çeşitli iyonların aktif veya pasif olarak hücre zarı boyunca hareketini içeren karmaşık bir olaydır. İlk olarak membran potansiyelindeki değişikliklerin Na^+ , Ca^{++} ve K^+ gibi iyonların ekstraselüler ve intraselüler

konsantrasyonlarının değiştirilmesiyle modifiye edilebileceği fark edilmiştir. Hücre dışı veya hücre içi çözeltinin belirli bir iyonik bileşiminin aynı yüke sahip daha büyük, geçirimsiz bir iyonla değiştirilmesiyle, aksiyon potansiyelinin ortadan kaldırılabilecek kısmının, iyonla özgü belirli kanallardan pasif olarak akan iyon tarafından üretilen elektrik akımı olduğu düşünülmüştür. Na^+ , Ca^{++} , K^+ ve Cl^- gibi iyonların hücre zarı boyunca diferansiyel dağılımı nedeniyle, hücre içi voltaj normalde diyastol sırasında hücre dışı voltaja göre negatiftir (Yılmaz, 2021, s.1-5). Bu iyonların hücre zarı boyunca hareket etmesine izin verilirse, daha az konsantre olan bölgeye doğru akacaklar ve bunu yaparak elektrik potansiyelinde farklılıklar yaratacaklardır. Bu akış büyük ölçüde hücre zarındaki iyon kanallarının, değiştiricilerin ve pompaların varlığına bağlıdır. Membrandaki çeşitli iyonik akımlar, bu bölümün geri kalanında açıklandığı gibi, istirahat membran potansiyelini (RMP) ve kardiyak aksiyon potansiyelini etkiler (Mavropoulou, 2018, s.169).

Kardiyak aksiyon potansiyeli 5 fazdan oluşur. Genel olarak, faz 0 yukarı vuruş veya hızlı depolarizasyon, faz 1 erken hızlı repolarizasyon, faz 2 plato, faz 3 son hızlı repolarizasyon ve faz 4 istirahat membran potansiyeli ve diyastolik depolarizasyondur. Depolarizasyon, istirahat halindeki bir hücrede elektronegatiflik derecesindeki azalmayı ifade ederken, repolarizasyon istirahat potansiyeline dönüşü ifade eder. Kalbin farklı bölümlerindeki aksiyon potansiyellerinin genliği ve süresi, iyon kanallarındaki hem niteliksel hem de niceliksel farklılıklar nedeniyle farklı olabilir (Shpotak ve ark., 2023).

2.11.1.Faz 0

Diyastolde, bir ventriküler hücrenin istirahat membran potansiyeli -85 mV'a yakındır. Komşu bir hücrede tetiklenen bir aksiyon potansiyeli, potansiyelde sodyum kanalları için aktivasyon eşiği olan -70 ila -60 mV civarına hafif bir artışa neden olur ve

bu da etkili bir şekilde depolarizasyona neden olan Na^+ içe akımıyla sonuçlanır (Kleber ve ark., 2004). Membran potansiyeli 0 mV'nin üzerine çıkar. Bu kanallar hızlı aktivasyon ve inaktivasyon ile karakterize edilir, bu da aksiyon potansiyelinin çok hızlı depolarizasyonunu ve dik yukarı vuruşunu açıklar. Bu süreç hem zamana hem de voltaja bağlıdır ve Na^+ kanalları üç durumdan birinde var olabilir: aktive olduklarında açılırlar; kısa bir süre sonra kapanarak inaktive olurlar ve istirahat membran potansiyeli yeniden sağlandığında dinlenme durumuna geçerler ve tekrar açılmaya hazır olurlar (Willis, 2018, s.35-75).

2.11.2.Faz 1

Membran potansiyelinin 0 mV'nin üzerine çıkmasıyla, başka bir voltajlı kanal türü aktive olur ve K^+ 'nın hücreden çıkışına izin verir (Sasano ve ark., 2013). Aynı zamanda, Na^+ kanalları inaktive duruma girmiş ve içe doğru Na^+ akımı durmuştur. Bu iki olayın kombinasyonu membran potansiyelinde yaklaşık 0 mV'ye net bir düşüşe yol açar. Bu aksiyon potansiyelinin 1. aşamasıdır. Ito kanalları Purkinje hücrelerinde, atriyal hücrelerinde, epikardiyal hücrelerinde ve orta miyokardiyal ventriküler hücrelerinde endokardiyal ventriküler hücrelerine kıyasla daha yüksek yoğunlukta bulunur ve daha belirgin bir faz 1 ile sonuçlanır (Willis, 2018, s.35-75).

2.11.3.Faz 2

Bu aşamada, hücreye Ca^{++} girişi ve K^+ çıkışı arasında bir denge içeren çeşitli iyon akımlarının bir kombinasyonu vardır (Kleber ve ark., 2004). Depolarizasyonun 0. aşamasında, voltaj -35 ila -30 mV'ye ulaştığında voltaj kapılı kalsiyum kanalları aktive olur. Hızlı bir şekilde açılırlar ancak inaktivasyon yavaştır. Bu dönemde, içeri doğru Ca^{++} akışı sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımını tetikleyerek çalışan miyokard hücrelerinde kas kasılmasına neden olur. Membran potansiyeli -10 mV'ye ulaştığında

depolarizasyon sırasında tamamen aktif hale gelirler ve işlevleri artan dahili kalsiyum seviyeleri ile artar. K^+ kanallarının aktivitesi de 2. aşamanın süresi ve genliği üzerinde etkilidir. Bu bölümde belirtildiği gibi, atriyal hücrelerde ve epi-orta miyokardiyal ventriküler hücrelerde daha yaygındırlar ve daha düşük plato fazına ve daha kısa aksiyon potansiyeline katkıda bulunurlar (Willis, 2018, s.35-75).

2.11.4.Faz 3

L-tipi kalsiyum kanalları inaktive olur ve Ca^{++} akımı dururken, K^+ dışa akımları istirahat membran potansiyeli tekrar sağlanana kadar devam eder. K^+ akımlarına ek olarak, bir arka plan K^+ akımı geç faz 3 repolarizasyonuna katkıda bulunur (Kleber ve ark., 2004). Bu kanallar, potansiyel istirahat membran potansiyelinin üzerindeyse hücreden K^+ çıkışına izin vererek ve membran potansiyeli istirahat membran potansiyelinin altındaysa hücreye K^+ girişine izin vererek istirahat membran potansiyelini korumayı amaçlar. Depolarizasyon sırasında kısa süreliğine kapanırlar ve repolarizasyon aşamalarında tekrar açılırlar (Willis, 2018, s.35-75).

2.11.5.Faz 4

Bu aşamada, depolarizasyon sırasında meydana gelen değişiklikler düzeltilir. $3Na^+/2K^+$ -adenozin trifosfataz pompaları ve $3Na^+/1Ca^{++}$ değiştirici, fazla Na^+ ve Ca^{++} 'yı hücreden uzaklaştırmak ve K^+ seviyelerini eski haline getirmek için çalışır. Hücre depolarizasyonunu ve repolarizasyonunu yönlendiren iyonik hareketlerin yalnızca çok az miktarda iyon içerdiğini ve bu iyonların hücre içeriğinin neredeyse hiç değişmeden kaldığını vurgulamak önemlidir (Willis, 2018, s.35-75; Opie 2004, s.73-118).

2.12.Kalbin Elektriksel Ekseni

İmpuls üretimi genellikle sinoatrial düğümden başlar. Sağ atriyumdan atriyoventriküler düğüme ilerler ve sonra his demeti, demet dalları ve purjinje hücreleri

vasıtasıyla ventriküllere doğru yayılır. Purkinje iplikleri daha sonra elektriksel iletiyi iç yüzeyden (endokardiyum) kalbin dış yüzeyine (epikardiyum) iletir. Bu nedenle impuls SA düğümünden sol ventrikül apeksine (bir saate benzetecek olursak saat 11 yönünden 5 yönüne) gider. Sağlıklı kalpteki depolarizasyonun genel yönü aşağı ve sola doğrudur. Her bir miyokard hücresi, etkili mekanik kasılma sağlamak için sırayla depolarize edilmelidir. Tüm hücrelere ulaşmak için, elektriksel aktivite neredeyse sonsuz yönlerde anında hareket eder. P veya T dalgasının, T-P veya ST segmentinin ortalama eksenini belirlenebilir; ancak ventriküler depolarizasyonu gösterdiği için QRS eksenini ölçmek en yaygın olanıdır. Aynı zamanda QRS kompleksi, diğer komplekslere kıyasla nispeten daha büyüktür, bu yüzden kolayca ölçülür (Fine ve ark., 2006).

Einthoven, üç uzvun (sağ kol, sol kol ve sol bacak) merkezinde kalp bulunan bir eşkenar üçgenin uçlarını oluşturduğu eşkenar üçgen konseptini tanıtmıştır (Detweiler, 1984, s.103-130.). Bu sistemi kullanarak, üçgenin kenarları standart uzuv derivasyonlarına (I, II ve III) benzer. Ortalama elektriksel eksen, tüm kardiyak döngü boyunca kalp tarafından üretilen elektrik potansiyelinin ortalama yönünü ifade eder. Einthoven'ın üçgenine yansıtılabilen tüm vektörlerin ortalamasıdır. Atriyal depolarizasyona (P dalgaları) veya ventriküler repolarizasyona (T dalgaları) uygulanabilir, ancak genellikle net ventriküler depolarizasyonun yönüne atıfta bulunur. Bu nedenle QRS kompleksinden hesaplanır. Sol ventrikül normalde baskın veya daha büyük ventrikül olduğundan, birkaç istisna dışında çoğu memelide ortalama elektriksel eksen genellikle sola doğrudur. Eğer belirgin sağ ventrikül hipertrofisi varsa, ortalama elektriksel eksen sağa kayacaktır. Ortalama elektriksel eksen standart uzuv derivasyonları kullanılarak belirlenebilir (Richig, 2018, s.11-19).

2.13.Elektrokardiogram Elde Edilmesi

EKG kabloları dijital pedlere veya metakarpal ve metatarsal pedlere tutturulmuş önceden jelleştirilmiş kendinden yapışkanlı elektrotlar veya hastayı sıkıştırmalarını önlemek için uçları düzleştirilmiş veya hafifçe bükülmüş timsah klipsleri kullanılarak deriye tutturulur (Tablo 2.2). Timsah klipsleri kullanılıyorsa, elektrik teması genellikle klipsler üzerinde alkol veya daha az yaygın olarak bir EKG jeli kullanılarak sağlanır (Ferasin ve ark., 2006). Ön bacaklarda klipsler olekranon üzerine yerleştirilir ve arka bacaklarda klipsler patellar tendon üzerine yerleştirilir. Bu bölgeler, altta yatan kas nispeten az olduğu için seçilmiştir, böylece Tilley tarafından tarif edildiği gibi kas aktivitesinin elektriksel girişimini en aza indirir (Ferasin ve ark., 2006; Richig, 2018, s.11-19).

Tablo 2. 2. Elektrodların yerleştirilmesi

Prob	Uygulanması Gereken Bölge
RA	Sağ ön ayak klipsi (R) elektrodu, sağ ön ayağın kaudal tarafında olekranonun proksimaline takılır
LA	Sol ön ayak klips elektrodu (Y) sol ön ayağın kaudal tarafında olekranonun proksimaline takılır
RL	Sağ arka bacak klips elektrodu (B) sağ arka bacağın ön tarafındaki patellar bağın üzerine takılmıştır
LL	Sol arka bacak klips elektrodu (G) sol arka bacağın ön tarafındaki patellar bağın üzerine takılır

Bipolar veya Standart Ekstremitte Elektrotları Elektrot I, II ve III, 1900'lerin başında klinik uygulamada kullanılan ilk elektrotlardır. Hollandalı fizyolog Willem Einthoven tarafından geliştirilmiş ve o zamandan beri kullanılmaktadırlar (Barold ve ark., 2003). Her bir ön ekstremiteye bir elektrot ve arka ekstremitelerden birine üçüncü bir

elektrot yerleştirerek, merkezinde kalp bulunan ters bir üçgen oluşturan üç bipolar elektrot elde edilir (Einthoven üçgeni). İnsanlarda bir hastada bu üçgenin şekli, kollar ayrı tutulursa ve ayaklar bir arada tutulur. Hayvanlarda durum tam olarak böyle değildir ve bu nedenle bazı varsayımlar tamamen doğru değildir (örneğin, insanlarda III. elektrot aşağıya ve sağa bakarken köpeklerde kaudale bakar); ancak bu ayrıntı normalde göz ardı edilir ve bu elektrot sisteminin klinik amaçlar için yeterli olduğu düşünülür. Derivasyon I araştırma elektrodu (pozitif) olarak sol ön ayak elektrodunu ve referans elektrot (negatif) olarak sağ ön ayak elektrodunu kullanır. Sağdan sola doğru ilerleyen bir depolarizasyon dalgası EKG'de pozitif bir sapmaya, tersi ise negatif bir sapmaya neden olur. Derivasyon II'de araştırma elektrodu olarak sol arka bacak elektrodu (pozitif) ve referans elektrot olarak sağ ön bacak elektrodu (negatif) kullanılır. Aşağıya ve sola (kranyalden kaudale ve sağdan sola) doğru ilerleyen bir depolarizasyon dalgası EKG'de pozitif bir sapmaya neden olurken, tersi negatif bir sapmaya neden olacaktır. Derivasyon III, araştırma elektrodu (pozitif) olarak sol arka bacak elektrodunu ve referans elektrot (negatif) olarak sol ön bacak elektrodunu kullanır (Willis, 2018, s.35-75).

Unipolar Ekstremité Derivasyonları Mevcut 'görüntüleme perspektiflerinin' sayısını artırmak için, heksaksiyel sistemi oluşturmak üzere Einthoven'ın bipolar derivasyon sistemine üç derivasyon daha entegre edildi. Bunlar artırılmış unipolar derivasyonlardır ve bipolar derivasyonlar gibi iki özel elektrot kullanmamalarına rağmen aynı uzuv elektrotlarını kullanırlar. Bunlar Emanuel Goldberger tarafından 1942 yılında tanıtılmıştır (Goldberger 1942). Bu, kaydedilen uzuv derivasyonlarının %50 oranında artırılmasıyla sonuçlanmış ve artırılmış tek kutuplu derivasyonlar (aVR, aVL ve aVF) ortaya çıkmıştır. aVR derivasyonu sağ ön bacak elektrodunu keşif elektrodu (pozitif) olarak kullanır. 'Yukarı ve sağa' (kaudalden kranyale ve soldan sağa) doğru ilerleyen bir depolarizasyon dalgası EKG'de pozitif bir sapmaya neden olur ve aşağı ve sola doğru

ilerleyen bir depolarizasyon dalgası negatif bir sapmaya neden olur. aVL derivasyonu keşif elektrodu olarak sol ön bacak elektrodunu kullanır (pozitif). 'Yukarı ve sola' (kaudalden kraniyale ve sağdan sola) doğru ilerleyen bir depolarizasyon dalgası EKG'de pozitif bir sapmaya, tam zıttı şeklinde ilerleyen bir depolarizasyon dalgası negatif bir sapmaya neden olur. aVF derivasyonunda keşif elektrodu olarak sol arka bacak elektrodu kullanılır. 'Aşağıya' (kranialden kaudale) doğru ilerleyen bir depolarizasyon dalgası EKG'de pozitif bir sapmaya, zıttı şekline ilerleyen bir depolarizasyon dalgası negatif bir sapmaya neden olur (Willis, 2018, s.35-75).

2.14.Normal EKG Bölümleri

Kalp döngüsünün her bir olayı EKG üzerinde bir sapma veya dalga oluşturur. Atriyal depolarizasyon P dalgası ve ventriküler depolarizasyon QRS kompleksi ile temsil edilir. EKG'de görülen dalgaların özelleşmiş iletim sisteminin değil, çalışan miyokardın depolarizasyon veya repolarizasyonunun sonucu olduğunu belirtmek önemlidir. Sinüs düğümünün depolarizasyonu ve iletim sistemi boyunca ilerleyen impuls yüzey EKG'sinde görülmez. Olaylar arasında, bir segment (örn. PR ve ST segmentleri) oluşturarak taban çizgisine bir dönüş olur. İki olay arasındaki mesafe, aralarında geçen süreyi -aralığı- temsil eder (Willis, 2018, s.35-75).

P dalgası atriyal depolarizasyonu temsil eder. Q, R ve S dalgaları birlikte ventriküler depolarizasyonu temsil eden QRS kompleksini oluşturur. T dalgası ventriküler repolarizasyonun sonucudur. Her dalga arasında, segment adı verilen bir başlangıç noktasına dönüş vardır. P dalgasının sonundan QRS'in başlangıcına kadar olan PR segmenti, impulsun atrioventiküler düğüm ve his demetleri ile purkinje liflerinden geçerken harcadığı zamanı temsil eder. QRS'in sonundan T dalgasının başlangıcına kadar olan ST segmenti sırasında miyokard hücreleri aksiyon potansiyelinin 2. aşamasındadır

ve gerçek kasılma meydana gelmektedir. PR aralığı P dalgasının başlangıcından QRS'in başlangıcına kadar ve QT aralığı QRS'nin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar başlar (Willis, 2018, s.35-75).

2.14.1. P Dalgası

P dalgası atriyal depolarizasyonu temsil eder. İmpuls sağ atriyumun çatısındaki sinüs düğümünde başlar ve aşağıya ve sola doğru ilerler. II, III ve aVF derivasyonlarında (inferior derivasyonlar) pozitif dalga olarak ve aVL ve aVR derivasyonlarında negatif dalga olarak görünür; I. derivasyonunda pozitif, bifazik veya izobifazik olarak görünebilir. P dalgasının süresi hem sağ hem de sol atriyal miyokardın tamamen depolarize olması için geçen süreyi temsil eder. Amplitüd değeri atriyal bölüm ile doğru orantılıdır, bu nedenle P dalgası QRS'e kıyasla daha küçüktür ve amplitüddeki bir artış atriyal genişlemeye işaret eder (Bini ve ark., 2022).

2.14.2.PR Aralığı

PR segmenti P dalgasının sonunda başlar ve QRS kompleksinin başlangıcında biter. Bu başlangıca dönüş, impuls atriyoventriküler düğüm (AVN) ve his demeti ile purkinje lifleri boyunca atriyal depolarizasyonun sonu ile ventriküler depolarizasyonun hemen öncesi arasında ilerlerken gerçekleşir. PR segmenti görülmezse, bu atriyoventriküler disosiyasyon veya bir aksesuar yol üzerinden ventriküler ön uyarım varlığını gösterebilir. İnsanlarda, perikardit veya atriyal enfarktüs ile PR segmenti depresyonu (başlangıç seviyesinin altında) tanımlanmıştır (Varshney 2020).

2.14.3.QRS Kompleksi

QRS kompleksi ventriküler depolarizasyonu temsil eder. Ventriküler miyokard hücreleri aksiyon potansiyelinin faz 0 ve faz 1 aşamalarını yaşar ve depolarizasyon

dalgası tüm miyokardı süpürür. Tüm hücreler depolarize olduktan sonra taban çizgisine geri dönüş olur. Demet dallarının dallanmaları Purkinje ağı aracılığıyla impulsu ventriküllere iletir ve Purkinje lifleri endokardın altında bulunduğundan depolarizasyon dalgası endokarddan epikarda doğru ilerler. İmpulsun çalışan miyokarda dağılımı, kanı semilunar kapaklara doğru etkili bir şekilde iterek apekten tabana doğru kasılmayı tetiklemek üzere tasarlanmış çok özel bir şekilde gerçekleşir (Willis, 2018, s.35-75).

2.14.4.QT İntervalı

QRS'nin başlangıcından T (veya U) dalgasının sonuna kadar geçen süre, aksiyon potansiyelinin faz 0 ila faz 4 aşamalarından itibaren ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun tamamını temsil eder. Köpeklerde, T dalgasının sonu ve başlangıç çizgisine dönüşünü II. derivasyonda ayırt etmek zor olabilir ve en iyi aVF ve V3 derivasyonlarında anlaşılır (Willis, 2018, s.35-75).

2.14.5.T Dalgası

T dalgası ventriküler repolarizasyonu temsil eder. Bu dönemde hücreler, dinlenme membran potansiyeline aşamalı bir dönüşle aksiyon potansiyelinin faz 3 aşamasını geçirmektedir. Epikardiyal hücreler endokardiyal hücrelerden önce tam repolarizasyona ulaşır ve EKG'de bir sapma olarak kaydedilen bir elektrik dipolü oluşturur. Repolarizasyonun genel yönü apekten tabana ve epikardiyumdan endokardiyuma doğrudur. Genellikle T dalgasının iki dalı asimetriktir. Normal bireylerde özellikle I, aVR, aVL ve V1 derivasyonlarında küçük ve düz bir T dalgası da görülebilir (Willis, 2018, s.35-75).

2.15.Tavşanlarda Elektrokardiografi

Tavşanlar biyomedikal araştırmalarda deney hayvanı olarak kullanılmakta ve kentsel alanlarda evcil hayvan olarak beslenmektedir. Günümüzde polikliniklerde sayıları

giderek artmaktadır. Hastalıkların teşhisi için tüm organların tam bir klinik muayenesi gereklidir. Tavşanlarda kalp atımı hızlı olduğundan ve vücut boyutları küçük olduğundan, kalbi sadece oskültasyon ve nabız muayenesi ile değerlendirmek zorlaşır. Bu eksiklik, kardiyak ritim, hız ve iletim bozukluklarını değerlendirmek için noninvaziv ve kullanışlı bir araç olan elektrokardiyografi ile giderilebilir. Tavşanların elektrokardiyografisi üzerine çok fazla çalışma yapılmamıştır (Martin 2002; Varshney 2020).

Elektrokardiyografi, kalp dokusunun yanı sıra iskelet kasındaki elektriksel aktiviteyi de tespit edecektir ve bu nedenle hastanın mümkün olduğunca hareketsiz ve sakin olması önemlidir. Geleneksel olarak, hastalar sağ yan yatar pozisyonda, ön ayakları vücudun uzun eksenine dik ve arka ayakları hafifçe bükülmüş şekilde nazikçe bağlanır (Varshney 2020).

Elektrotları yerleştirmeden önce hem elektrot hem de deri elektrokardiyografik jel, macun veya alkol ile nemlendirilir. Alkol iyi sonuç verir. Elektrotlar doğrudan deriye yapıştırılır. Elektrokardiyogram kaydı 25 mm/s veya 50 mm/s kağıt hızında yapılabilir (Varshney 2020).

2.16.Tavşanlarda Kardiografi

Göğüs/toraks radyografisi, kardiyovasküler hastalıkların veya konjestif kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir. Daha iyi sonuçlar için lateral, dorso-ventral ve ventro-dorsal görünümeler yüksek kilo voltaj piki ve düşük miliamper ile alınır. Tavşanda toraks radyografisinde kardiyak boyut ve şekil değerlendirilirken, göğüs konformasyonu her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Radyografiyi inspirasyonun zirvesinde çekmek her zaman daha iyidir (Varshney 2020).

Ventriküller normal toraks köpeklerinde yaklaşık üç interkostal boşluk kaplar. Kalbin yeri üçüncü kaburgadan altıncı kaburgaya kadar uzanır ve kalp neredeyse

diyaframa temas eder. Sağ atriyum ve sağ ventrikül kraniyal sınırdadır; sol atriyum ve sol ventriküller ise kalp silüetinin kaudal sınırındadır. Her iki atriyum, pulmoner arterler, aort ve vena kava (kraniyal ve kaudal) sağ lateral radyografilerde dorsalde yer alır (Reusch ve ark., 2003; Varshney 2020).

2.17. Vertebral Kalp Skoru

Vertebral kalp skoru, kardiyak boyutu değerlendirmek için lateral torasik radyografiler üzerinde hesaplanır. Vertebral kalp skoru ölçümü için üç farklı yöntem tanımlanmıştır. İlk yöntemde, kardiyak silüet uzun eksen ana bronşun karinasından kalbin apeksine kadar, kısa eksen ise kalbin en geniş kısmından ölçülür. Bu eksen (uzun ve kısa) ölçümleri dördüncü torakal vertebranın kranial kenarından başlayarak vertebralara aktarılır ve her iki uzunluk ölçümünün altına düşen vertebra sayısı sayılır. İkinci yöntemde, kalbin uzun ve kısa eksenleri daha önce ilk ölçümde tarif edildiği gibi aynı şekilde konumlandırılır. Kalp uzun ve kısa eksen 0,01 VHS birimine dönüştürülmüş, her iki değer de dördüncü torakal vertebranın gövde ve kaudal diskinin uzunluğuna (mm cinsinden) bölünmüştür. İki VHS ölçümü (uzun ve kısa eksen için) daha sonra toplanmıştır. Üçüncü yöntemde ise kardiyak kısa eksen uzun eksene dik olarak yerleştirilmiştir. Kalp genişliği için kaudal referans noktası vena cava caudalis'in dorsal ve ventral sınırının ortasındadır. Her iki değer de mm cinsinden ölçülmüş ve ardından dördüncü torakal vertebranın gövdesinin ve diskinin uzunluğuna bölünerek kalp boyutu ölçülmüştür (Spasojevic-Kosic ve ark., 2007). Tavşanlarda vertebral kalp skoru sistemi kurulmamıştır, ancak genel bir kardiyomegali göstergesi, lateral görünümde 2.5 ila 3 kaburga boşluğu olan kardiyak bir silüettir (Martin 2002). Kalbin büyüklüğünün bir tahminidir ve kalp büyümesinin tek kriteri olarak alınamaz (Varshney 2020).

Diğer hayvan türlerinden farklı olarak, tavşan kalbi lateral projeksiyonlarda daha kranial olarak yer değiştirir ve kranial kenarı intratorasik yağ ile temas eder. Bu yağ, kranial kardiyak sınırın doğru bir şekilde belirlenmesini engeller. Tavşan toraks radyografilerinin yorumlanması deneyimli bir radyolog için bile zordur. Köpek ve kedilerin bazı kardiyak hastalıklarında kalp boyutu artar, tavşanlarda da durum böyle olabilir (Giannico ve ark., 2015).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HAYDEK) tarafından onaylanan (Karar no: 274/2021) deneysel protokol çerçevesinde gerçekleştirildi. Çalışma boyunca hayvanlar stabil koşullar olan 22°C sıcaklık ve %30-70 nem olan odalarda barındırıldı. 12/12 saat aydınlık ve karanlık şartlarında tutularak kuru peletler ve çeşme suyu ile ad libitum beslenmeleri sağlandı. Çalışmamızda 2.5- 4 kg ağırlığında, 32 adet, erkek, Beyaz Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı.

Çalışma kapsamında anestezi uygulaması yapılacak hayvanların tümü ASA (American Society of Anesthesiologists) skorlamasına göre değerlendirildi ve skorlamada ASA-I statüsüne giren denekler çalışmaya dahil edildi (Khan ve ark., 2010).

Çalışma öncesinde anesteziye alınacak olan tüm tavşanların ön muayenesi yapıldı. Ön muayene kapsamında solunum sayısı, kalp frekansı, rektal sıcaklık, femoral nabız, mukoza rengi değerlendirildi. Solunum sayısı tavşanlarda abdomen hareketlerin 1 dk boyunca sayılması sonucu ölçüldü. Kalp frekansı stetoskop kullanılarak 1 dk boyunca ölçülmesi sonucu elde edildi. Rektal sıcaklık, dijital rektal termometre yardımıyla rektumdan ölçüldü. Femoral nabız sol arteria femoralis üzerinden 1 dk sayılması sonucu elde edildi.

3.1. Anestezi Protokolü

Anestezi öncesi su kısıtlamasına gidilmeyen ancak 4 saat açlık uygulanan tavşanlar rastgele 4 ayrı gruba ayrıldı. Gruplar sırayla; Medetomidin (0.3mg/kg, Zoetis, New Zeland) (Grup Med), Midazolam (1mg/kg, Zolamid 15mg/3ml, Mefar Farma, İstanbul) + Medetomidin (Grup Mid+Med), Deksmetomidin (0.05mg/kg, Sedadomid 200µg/2ml I.V., Koçak Farma, Tekirdağ) (Grup Deks), Midazolam + Deksmetomidin (Grup Mid+Deks)'di. Preanestezik maddeler T₀ ölçümü alındıktan sonra IM olarak

musculus quadriceps kas grubundan enjekte edildi (5ml/22 G kanül, Ayset, Tepefarma, İzmir, Türkiye). Beşinci dakikada (T₅) ise indüksiyonu sağlamak için ketamin (30mg/kg, Ketazol %10, İnterhas, Ankara) tüm gruplarda IM uygulandı. Entübasyon işlemi için, %10 lokal anestetik sprey (VEMCAINE %10 pump oral spray, VEM, Tekirdağ, Türkiye) kullanıldı. Denekler dorsal pozisyonda, baş ve omurga düz hizada olacak şekilde masaya yerleştirildikten sonra, yeterli anestezi derinliği elde edildiğinde (yutkunma refleksinin olmaması) laringeal maske (No: R4, V- Gel Advanced Veterinary Airway Management System, Docsinnovet, London, England) kullanılarak entübasyon işlemi kör bir şekilde gerçekleştirildi ve laringeal maskenin kafı enjektör vasıtasıyla oda havası ile 1 ml manometre kullanılmadan şişirildi (Şekil 3. 1). Anestezi idamesi İzofluran (Forane %99.9, Aesica, Queenborough, UK) %100'lük oksijen içerisinde %2/1L/dk oksijen akış hızı ile uygulandı.



Şekil 3. 1. Laringeal maskenin çalışma sırasındaki kullanımı

3.2.Kardiak Radyografi ve Vertebral Kalp Skoru Analizleri

Tavşanlar VHS değerlerinin radyografik olarak değerlendirilmesi sağ laterolateral pozisyonda yapıldı. Radyografik incelemeler için, 5 kilowatt (kW), 110 kilovolt (kV)/100 miliamper (mA) gücünde sabit röntgen cihazı (Mex-100, Oberhausen Almanya)

kullanıldı (Şekil 3.2). Radyografi cihazı 50 KV, 4.00 mAs, 100 mA dozunda ve incelenecek dokudan 80 cm mesafede tutularak radyografik çekimler 35x43 röntgen kaseti ile (DRx, Carestream, Newyork, Amerika Birleşik Devletleri) yapıldı. Ölçümler anestezi öncesi (T0), anestezi sonrası 5. (T₅),10. (T₁₀), 30.(T₃₀), 50.(T₅₀) ve 70.(T₇₀) dakikalarda yapıldı.

Vertebral kalp skoru ölçümleri için sağ laterolateral toraks radyografisinde kalbin karina bölgesi ile keşisen sınırı ve apeksi arasındaki en uzun mesafe elektronik olarak ölçüldü. Bu ölçüm, sol atrium ile sol ventrikül arasındaki toplam uzunluk ölçülerek yapıldı. Kısa eksen ise kalbin en geniş bölümünün cranial ile vena cava caudalis ventralinin kalbin caudali ile keşisen kısmı arası mesafesi ile ölçüldü. Daha sonra dördüncü torasik vertebranın kranialinden başlayarak, her eksenin kaç vertebra uzunluğunda olduğu bulunarak her iki eksen ölçümleri toplandı ve vertebral kalp skoru değerleri hesaplanarak oluşturuldu. Hata payını en aza indirmek için Veterinary Carestream (Carestream, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılarak ölçümler elektronik olarak aynı kişi tarafından aynı saatlerde yapıldı.



Şekil 3. 2. Çalışmada kullanılan röntgen cihazı

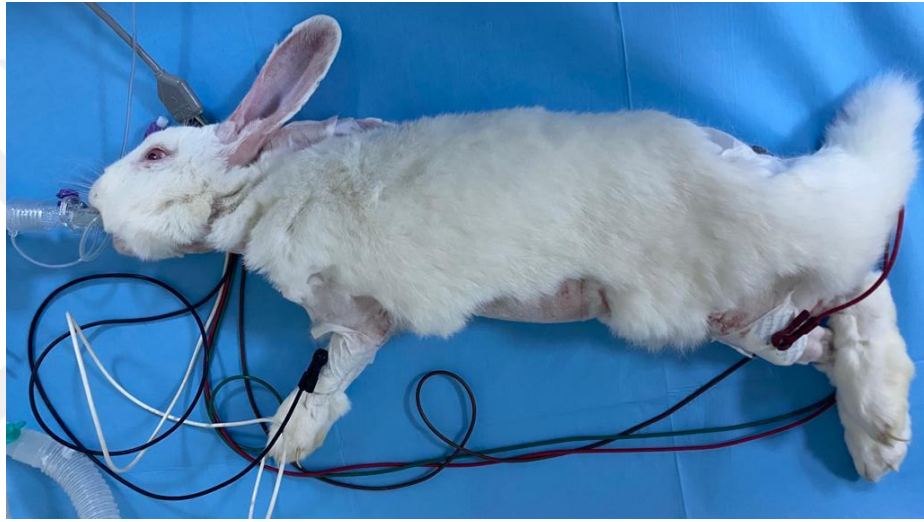
3.3.Elektrokardiografik Analizler

Elektrokardiografi ölçümü için Biopac Systems, Inc Mp 150 400 kHz (Aero Camino, Goleta, Amerika Birleşik Devletleri) EKG cihazı kullanıldı (Şekil 3. 3).



Şekil 3. 3. Çalışmada kullanılan EKG cihazı

Elektrokardiografi problemlerinin bağlanabilmesi için ön ekstremitelerde dirsek ekleminin 1-2 cm distalindeki deri, arka ekstremitelerde diz ekleminin 1 cm proksimalindeki deri ve L5- L6 dorsali düzeyindeki kıllar tıraş edildi. Alkol ile katı kirleri uzaklaştırıldı. Problemlerin uygulanması sırayla beyaz prob sağ ön bacağı, siyah prob sol ön bacağı, yeşil prob sağ arka bacağı, kırmızı prob ise sol arka bacağı ve son olarak kahverengi prob dorsal bölgeye yerleştirildi (Şekil 3.4, Şekil 3.5).



Şekil 3. 4. Çalışmadaki hayvanların yatış pozisyonları ve EKG problemlerinin yerleştirilmesi



Şekil 3. 5. EKG elektrotlarının bağlanması

Ölçümler daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi (Ersöz 2019, s41) anestezi uygulamasından önce (T_0), anestezi uygulamasından sonraki 5. (T_5), 10. (T_{10}), 30. (T_{30}), 50. (T_{50}) ve son olarak 70. (T_{70}) dakikada kaydedildi. EKG analizlerinin değerlendirmesi (Intel® Core I5 CPU M460 2.53 Ghz, HP, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) Acqknowledge programı (4.1.1 version AcqKnowledge for MP Systems) ile gerçekleştirdi. Tüm ölçümler ortalama 3 dakika olarak alındı ve sonuçlar kaydedildi. Ölçülen dalgalarda P dalgası, QRS dalgası ve T dalgası amplitüd (mV) ve süreleri (ms) ölçülürken; PR aralığı ve QT intervallerinin süreleri (ms) aynı kişi tarafından aynı sürelerde kaydedildi.

3.4. Monitorizasyon Analizleri

Tüm hayvanlarda kalp atım sayısı hasta başı monitörüne ait dil probunun tavşanların diline yerleştirilmesiyle tüm çalışma süresince hasta başı monitöründen (Comen C80-V, China) takip edildi. Rektal sıcaklık çalışma boyunca dijital termometre ile rektumun dorsal duvarından ölçüldü. Solunum sayısı, tavşanların ön bacaklarındaki musculus triceps üzerindeki deri, arka bacaklarındaki musculus quadriceps üzerindeki deri ve son olarak da dorsalde deri tıraş edildikten (Heiniger saphir, İsviçre) sonra timsah uçlu klipslerin yerleştirilmesiyle tüm çalışma boyunca hasta başı monitöründen takip edildi. MAP ölçümü sol arka bacakta tarsal eklemin proksimali tıraş edildikten sonra hastabaşı monitörüne ait 2 numara manşon (4-6 cm) kullanılarak tüm çalışma boyunca hastabaşı monitöründen takip edildi. Periferik oksijen saturasyonu (SpO_2) hasta başı monitörüne ait dil probunun tavşanların diline yerleştirilmesiyle tüm çalışma süresince hasta başı monitöründen takip edildi. Tavşanlara ait bu fizyolojik parametreler yukarıda belirtilen yöntemlerle cihazlar aracılığıyla toplamda 60 dk olmakla birlikte her 5 dk' da bir ölçülüp kayıt altına alındı.



Şekil 3. 6. Vital parametrelerin operasyon monitörüyle kaydedilmesi

3.5.İstatistiksel Analizler

Her bir grupta gerekli olan minimum hayvan sayısını belirlemek amacıyla güç analizi gerçekleştirildi (PS-Power and Sample Size Calculation, Version 3.1.2, Vanderbilt University, TN, ABD). Buna göre Tip I hatanın (α) 0.05 ve Tip II hatanın (güç, β) 0,95 olarak belirlendiği bir hesaplamada, ölçülen VHS değerlerinin arasındaki 0.2 farklılığın (Standart sapma ± 0.1) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilmesi için her grupta 8 hayvan olması gerektiği belirlendi. Çalışma öncesinde ön çalışma olarak tavşanlarda medetomidin uygulamasına bağlı VHS değerlerindeki farklılık incelendi ve bu çalışmanın verilerini oluşturabilmek için ön çalışma kullanıldı.

Çalışmada kullanılan tüm veriler SPSS programı kullanılarak analiz edildi (IBM Company, SPSS Inc., IL, ABD). Verilerin normal dağılımının belirlenmesi için analizlerden önce Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan veriler tekrarlı varyans analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edildi. Küresellik varsayımının karşılanmadığı 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. Normal dağılmayan veriler için Kruskal-Wallis testi ve sonrasında Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak sunuldu ve p değerinin <0.05 olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmada kullanılacak tavşanlara ön muayene yapıldı ve ASA skorlamasında ASA-1 statüsüne giren tavşanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma sırasında anesteziye bağlı olarak tavşanlardan Med grubundaki bir denekte anestezi sırasında 55. dakikada dispne şekillendi ve saf oksijen desteğiyle solunum düzenli hale geldi. Mid+Med grubu iki denekte ketamin uygulamasından sonra ortalama 1 dakika boyunca aralıklı olarak apnetik solunum görüldü. Bu denekler çalışmaya dahil edildi. T₁₅'te Mid+Med grubunda bir denek öldü. Ölen tavşan yerine yeni tavşan kullanılarak çalışmaya devam edildi.

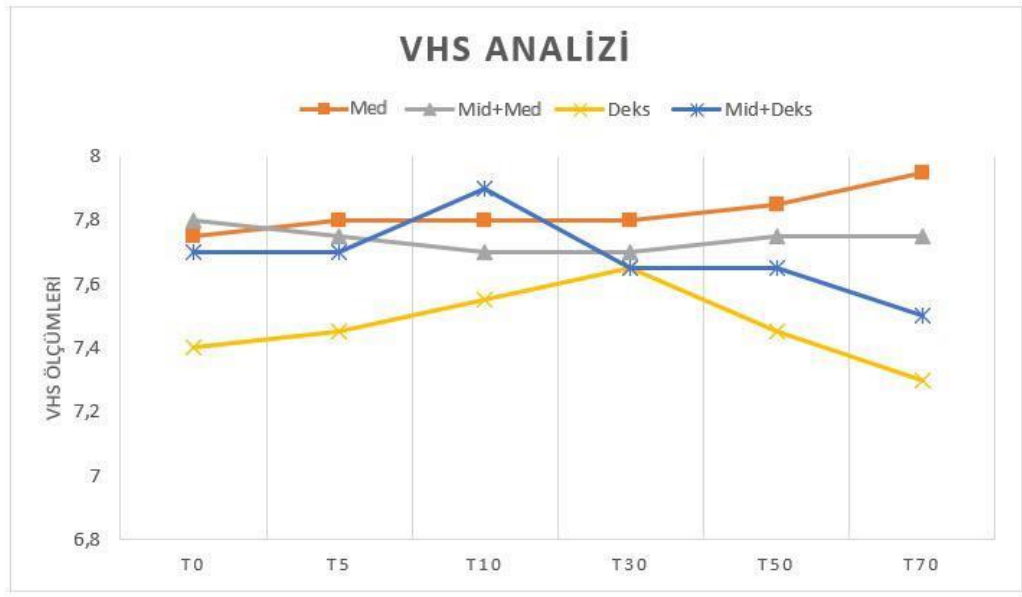
4.1. Vertebral Kalp Skoru Analizi Bulguları

Grup içi Med grubu vertebral kalp skoru değerlendirilmesinde T₅ [7.8 (6.8-8.5)], T₃₀ [7.8 (6.8-8.3)], T₅₀ [7.85 (6.9-8.4)] ve T₇₀ [7.95 (7-8.5)] zaman dilimlerinde deney öncesi ölçümüne göre artış görüldü ve bu artışın T₀ [7.75 (6.7-7.8)]'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi [(p<0.05), (Tablo 4.1), (Şekil 4.2)].

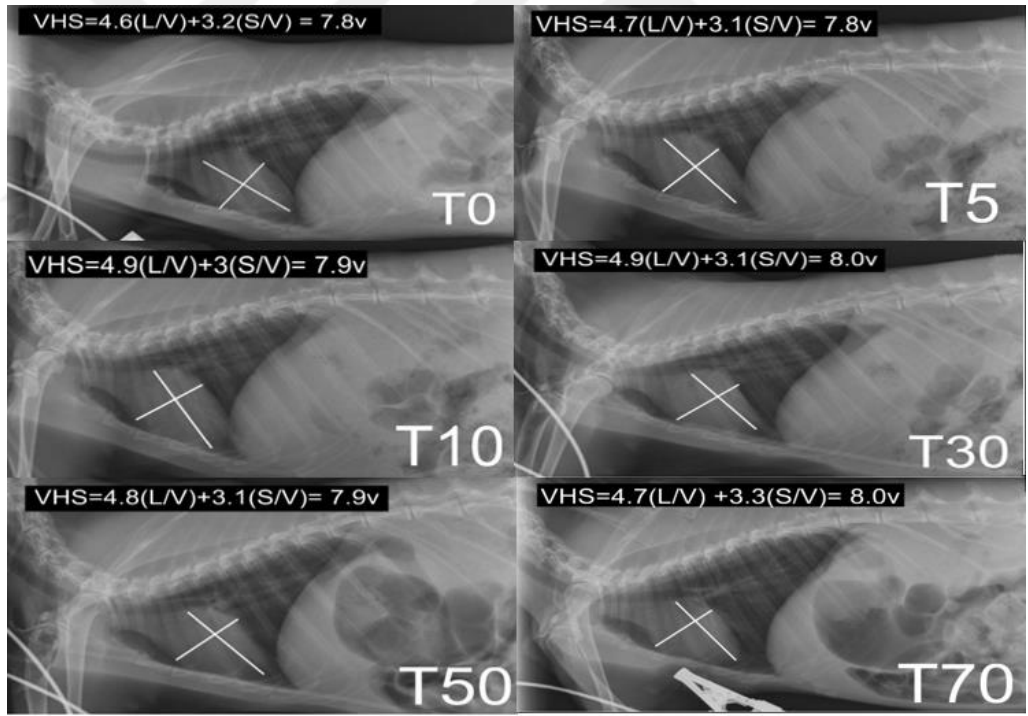
Tablo 4. 1. Çalışmada elde edilen vertebral kalp skoru ölçümleri

Gruplar	Zaman					
	T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₃₀	T ₅₀	T ₇₀
Med	7.75 (6.7-7.8) ^{ab}	7.8 (6.8-8.5) [*]	7.8 (6.8-8.2)	7.8 (6.8-8.3) [*]	7.85 (6.9-8.4) [*]	7.95 (7-8.5) ^{##}
Mid+Med	7.8 (7.5-8.1) ^a	7.75 (7.5-8)	7.7 (7.6-8.2)	7.7 (7.3-7.9)	7.75 (7.3-7.9)	7.75 (7.4-7.9)
Deks	7.4 (7-7.9) ^b	7.45 (7-8)	7.55 (7.2-8) [*]	7.65 (7.2-8) [*]	7.45 (7.1-7.9)	7.3 (6.9-7.8) [#]
Mid+Deks	7.7 (7.5-7.9) ^{ab}	7.7 (7.5-8)	7.9 (7.5-8.1) ^{*^}	7.65 (7.3-7.9) [#]	7.65 (7.3-8) [#]	7.5 (7.3-7.8) ^{*^#}

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). ^{*} işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). [^] işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). [#] işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).

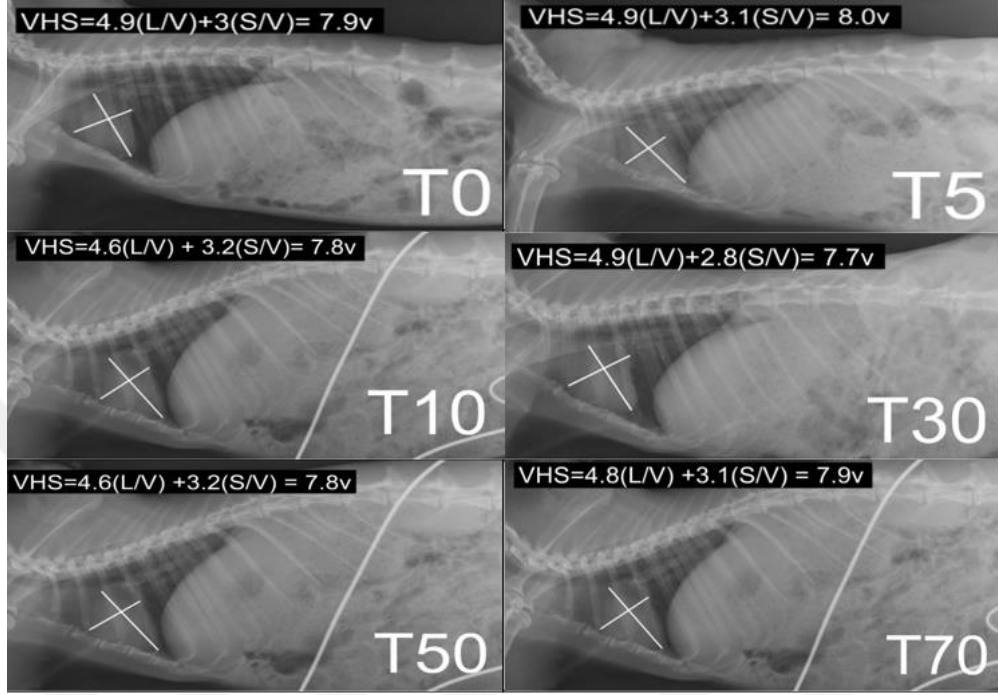


Şekil 4.1. VHS ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi



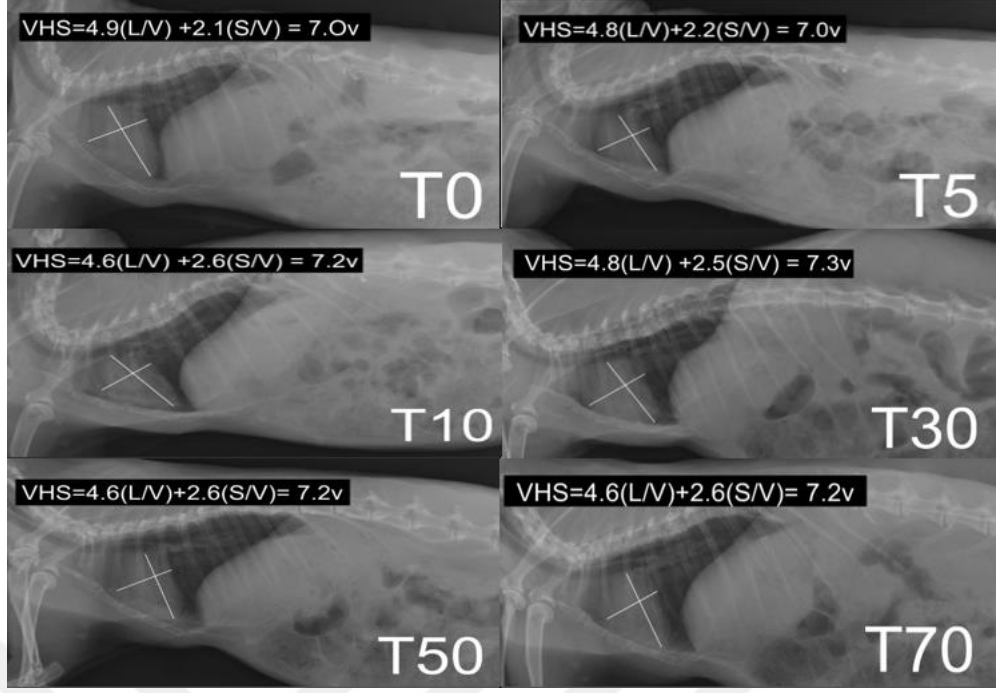
Şekil 4. 2. Med grubu 3. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü

Midazolam- medetomidin (Mid+Med) grubu VHS ölçümlerinde grup içi zaman kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi [(p>0.05), (Tablo 4.1), (Şekil 4.3)].



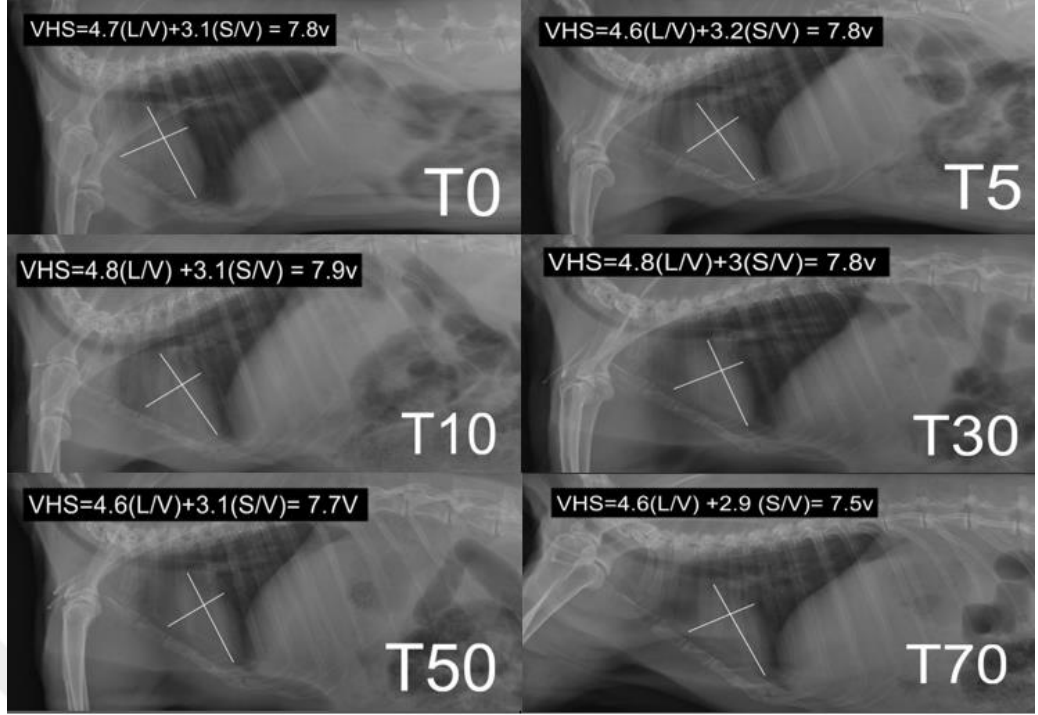
Şekil 4. 3. Mid+Med grubu 4. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü

Deksmedetomidin (Deks) grubunda T₁₀ [7.65 (7.2-8)] ve T₃₀ [7.65 (7.2-8)] zaman dilimlerinde VHS değerinde artış görüldü ve bu artışın T₀ [7.4 (7-7.9)]' a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0.05). T₇₀ [7.3 (6.9-7.8)] zaman diliminde VHS değerinde azalma görüldü ve bu azalmanın T₁₀ [7.55 (7.2-8)]' a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi [(p<0.05), (Tablo 4.1), (Şekil 4.4)].



Şekil 4. 4. Deks grubu 6. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü

Grup içi değerlendirmelerde, midazolam-deksmedetomidin (Mid+Deks) grubunda T₁₀ [7.9 (7.5-8.1)] zaman diliminde VHS değerinde artış ve T₇₀ [7.5 (7.3-7.8)] zaman diliminde bir azalış olduğu görüldü ve bu değişimlerin T₀ [7.7 (7.5-7.9)]'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). T₁₀ (7.9 (7.5-8.1)) zaman diliminde VHS değerinde artış görüldü ve bu artışın T₅ [7.7 (7.5-8)]'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). T₃₀ [7.65 (7.3-7.9)], T₅₀ [7.65(7.3-8)] ve T₇₀ [7.5 (7.3-7.8)] zaman dilimlerinde VHS değerinde azalma görüldü ve bu azalmanın T₁₀ [7.9 (7.5-8.1)]'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu [$(p < 0.05)$, (Tablo 4.1), (Şekil 4.5)].



Şekil 4. 5. Mid+Deks grubu 5. deneğin tüm zamanlardaki radyografi görüntülerinde vertebral kalp skoru ölçümü

Gruplar arası değerlendirmede, T_0 zaman dilimi için Mid+Med [7.8 (7.5-8.1)] ve Deks [7.4 (7-7.9)] grupları VHS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ve Deks grubundaki ölçümlerin daha düşük olarak elde edildiği belirlendi ($p<0.05$). Diğer zaman ölçümlerinde VHS ölçümlerinde gruplar arası fark tespit edilmedi ($p>0.05$), (Tablo 4.1)].

4.2.EKG Analizleri Bulguları

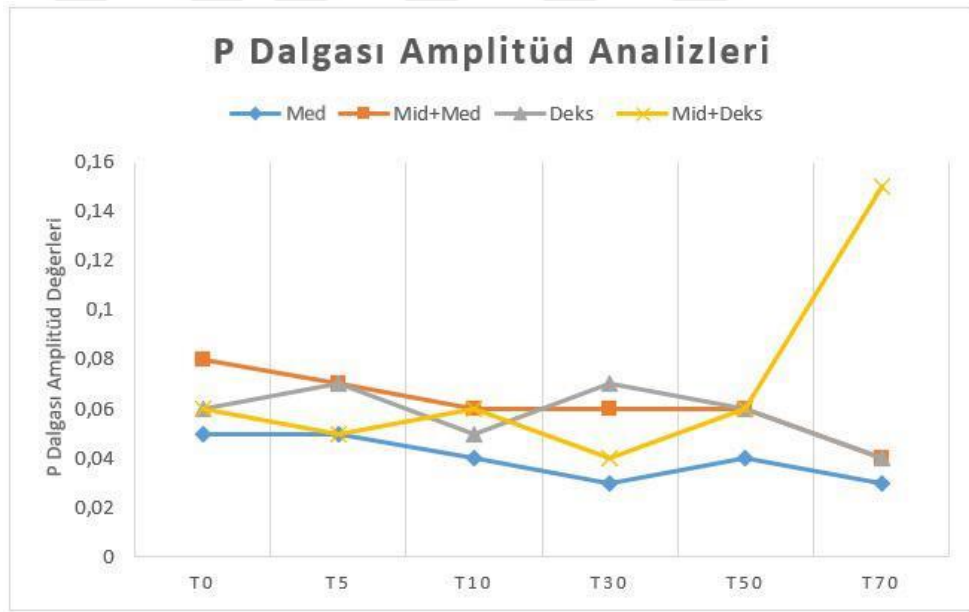
4.2.1.P Dalgası Analizleri Ölçümleri

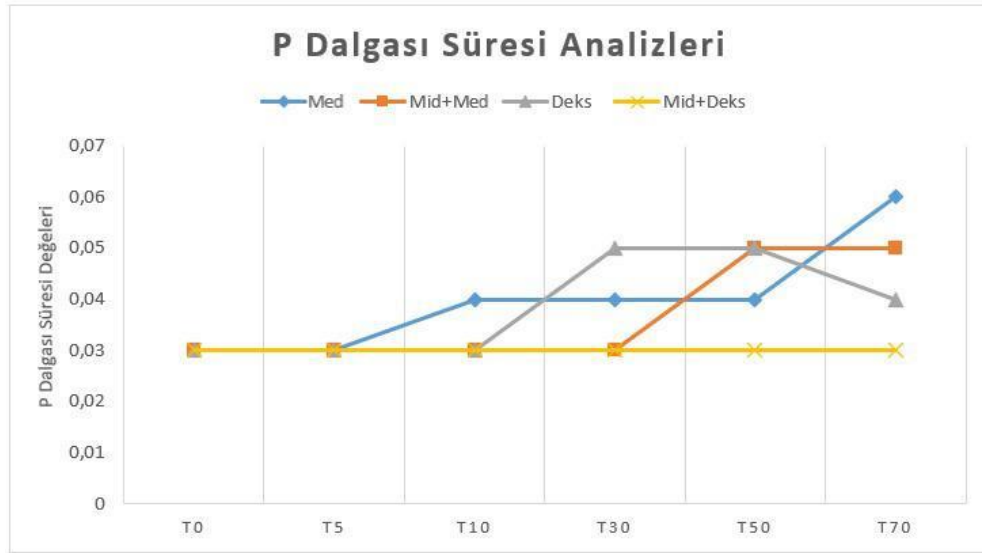
P dalgası amplitüdü ve milisaniye ölçümlerinde istatistiksel olarak grup içi zaman ve gruplar arası anlamlı fark belirlenemedi ($p>0.05$). Med grubu T_{50} (0.04 ± 0.01 mm/ms) zaman diliminde P dalgası milisaniyesinde artış görüldü ve bu artışın T_5 'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi [$p<0.05$], (Tablo 4.2), (Şekil 4.6, Şekil 4.7)].

Tablo 4.2. Çalışmadaki P dalgası parametresi ölçümleri

Parametre	Gruplar	Zaman					
		T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₃₀	T ₅₀	T ₇₀
P Dalgası Amplitüdü	Med	0.05±0.03	0.05±0.02	0.04±0.01	0.03±0.01	0.04±0.02	0.03±0.01
	Mid+Med	0.08±0.02	0.07±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.06±0.05	0.04±0.02
	Deks	0.06±0.02	0.07±0.02	0.05±0.02	0.07±0.02	0.06±0.05	0.04±0.02
	Mid+Deks	0.06±0.01	0.05±0.01	0.06±0.01	0.04±0.02	0.06±0.02	0.15±0.28
P Dalgası Milisaniye	Med	0.03±0.01	0.03±0.01	0.04±0.02	0.04±0.01	0.04±0.01 [*]	0.06±0.05
	Mid+Med	0.03±0.06	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.05±0.02	0.05±0.02
	Deks	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.05±0.01	0.05±0.03	0.04±0.01
	Mid+Deks	0.03±0.03	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).

**Şekil 4.6.** P Dalgası amplitüd ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi



Şekil 4.7. P Dalgası süresi ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi

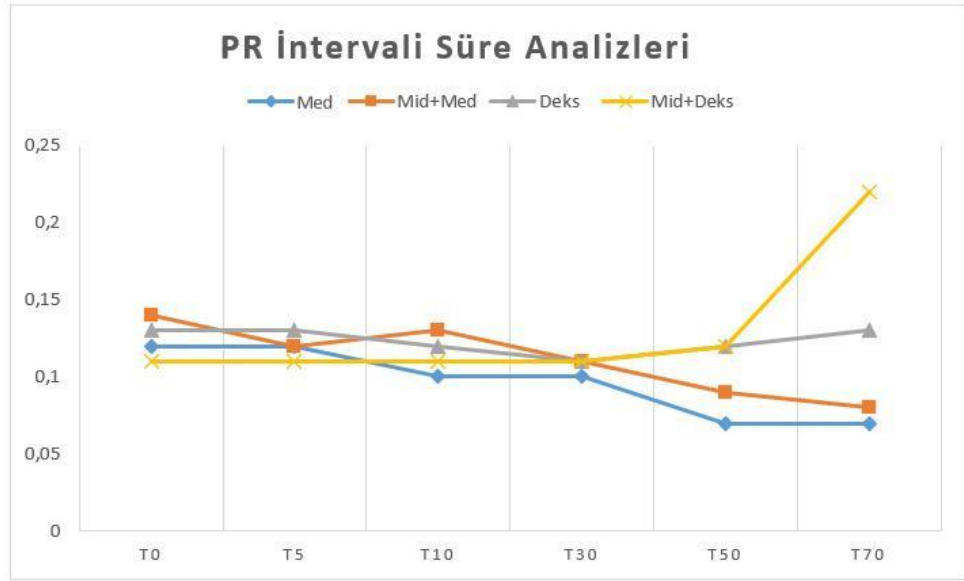
4.2.2.PR İntervali Analizi Bulguları

PR aralığı milisaniye ölçümlerinde istatistiksel olarak grup içi zaman ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı [($p>0.05$), (Tablo 4.3), (Şekil 4.8)].

Tablo 4.3. Çalışmadaki PR analizi parametresi ölçümleri

Parametre	Gruplar	Zaman					
		T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₃₀	T ₅₀	T ₇₀
PR İntervali Milisaniye	Med	0.05±0.03	0.04±0.01	0.06±0.03	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01
	Mid+Med	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.06±0.02	0.06±0.01
	Deks	0.04±0.01	0.04±0.01	0.05±0.01	0.06±0.02	0.06±0.02	0.05±0.01
	Mid+Deks	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.05±0.01

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir ($p<0.05$). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir ($p<0.05$). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir ($p<0.05$). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir ($p<0.05$). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir ($p<0.05$).



Şekil 4. 8. PR İntervali süresi ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi

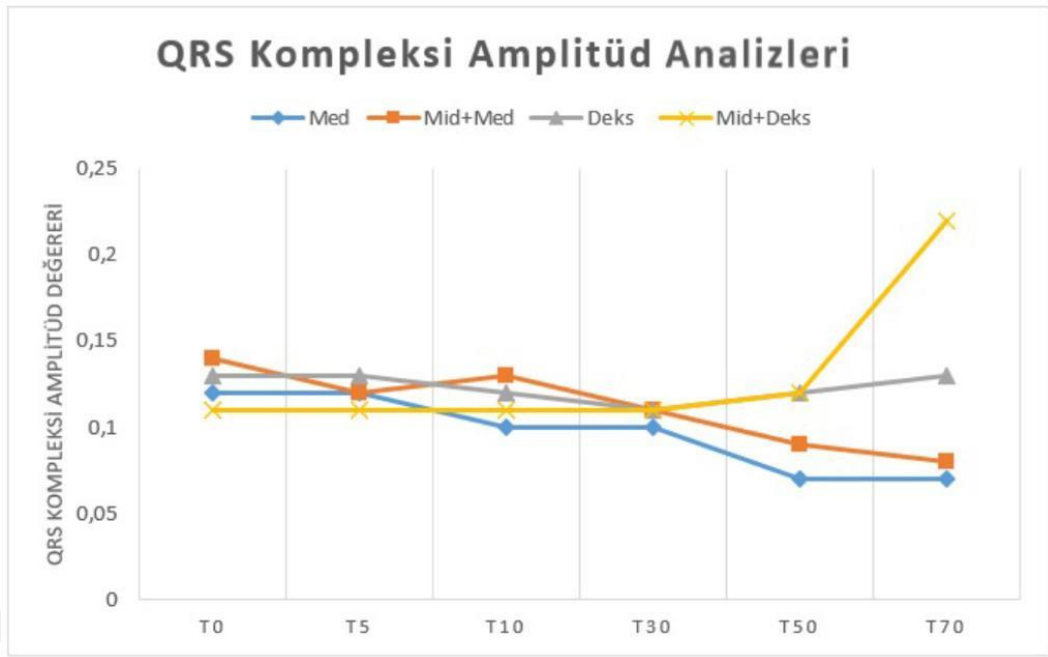
4.2.3.QRS Dalgası Analizi Bulguları

QRS dalgası amplitüdü ve milisaniye ölçümlerinde istatistiksel olarak grup içi zaman ve gruplar arası anlamlı fark gözlemlenmedi [($p>0.05$)], (Tablo 4.4), (Şekil 4.9, Şekil 4.10)].

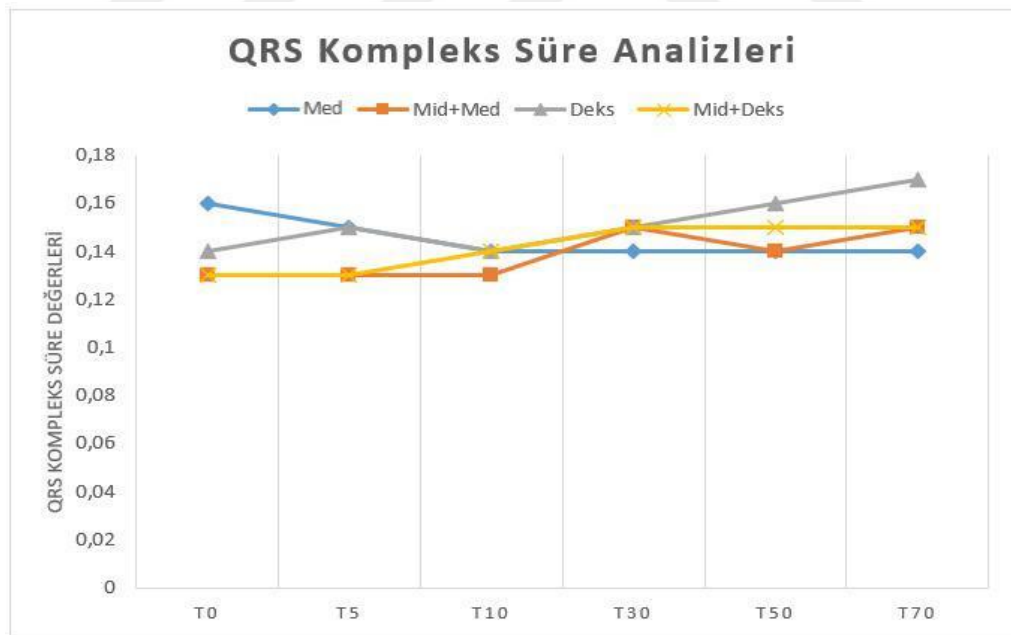
Tablo 4.4. Çalışmadaki QRS dalgası parametresi ölçümleri

Parametre	Gruplar	Zaman					
		T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₃₀	T ₅₀	T ₇₀
QRS Dalgası Amplitüdü	Med	0.12±0.07	0.12±0.04	0.10±0.06	0.10±0.05	0.07±0.02	0.07±0.02
	Mid+Med	0.14±0.04	0.12±0.04	0.13±0.04	0.11±0.04	0.09±0.05	0.08±0.04
	Deks	0.13±0.04	0.13±0.03	0.12±0.03	0.11±0.04	0.12±0.03	0.13±0.04
	Mid+Deks	0.11±0.02	0.11±0.02	0.11±0.02	0.11±0.01	0.12±0.03	0.22±0.31
QRS Dalgası Milisaniye	Med	0.16±0.04	0.15±0.03	0.14±0.03	0.14±0.027	0.14±0.04	0.14±0.05
	Mid+Med	0.13±0.01	0.13±0.01	0.13±0.01	0.15±0.023	0.14±0.03	0.15±0.03
	Deks	0.14±0.02	0.15±0.01	0.14±0.02	0.15±0.028	0.16±0.03	0.17±0.03
	Mid+Deks	0.13±0.02	0.13±0.01	0.14±0.02	0.15±0.025	0.15±0.02	0.15±0.02

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir ($p<0.05$). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir ($p<0.05$). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir ($p<0.05$). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir ($p<0.05$). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir ($p<0.05$).



Şekil 4.9. QRS Kompleksi amplitüd ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi



Şekil 4.10. QRS Kompleksi süre ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi

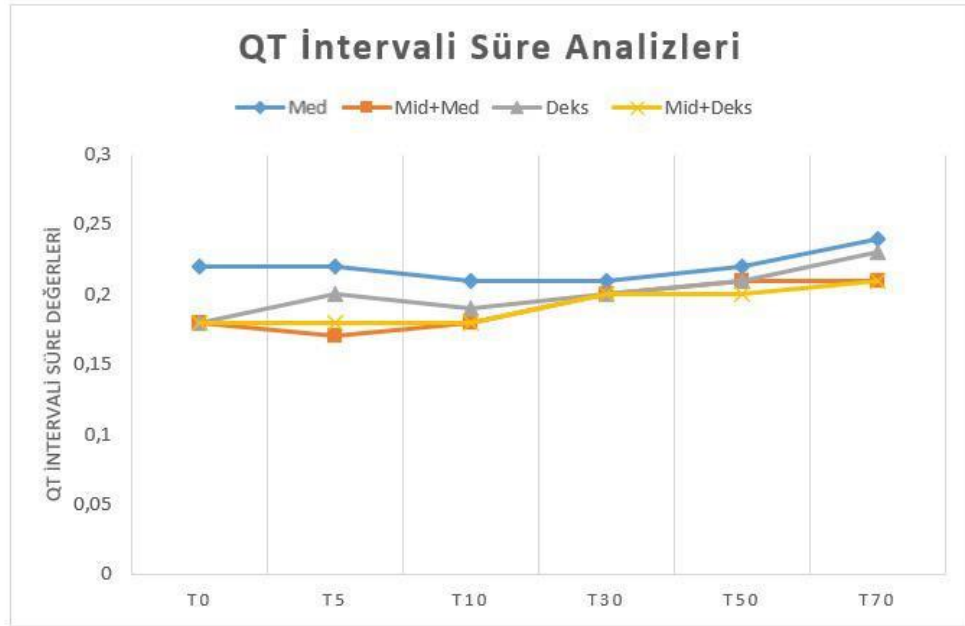
4.2.4. QT İntervali Analizleri Bulguları

QT intervali milisaniye ölçümlerinde istatistiksel olarak grup içi zaman ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark belirlenemedi [(p>0.05), (Tablo 4.5), (Şekil 4.11)].

Tablo 4. 5. Çalışmadaki QT intervali parametresi ölçümleri

Parametre	Gruplar	Zaman					
		T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₃₀	T ₅₀	T ₇₀
QT İntervali Milisaniye	Med	0.22±0.06	0.22±0.05	0.21±0.06	0.21±0.07	0.22±0.09	0.24±0.06
	Mid+Med	0.18±0.02	0.17±0.02	0.18±0.01	0.20±0.04	0.21±0.04	0.21±0.04
	Deks	0.18±0.02	0.20±0.02	0.19±0.03	0.20±0.06	0.21±0.04	0.23±0.04
	Mid+Deks	0.18±0.02	0.18±0.02	0.18±0.02	0.20±0.03	0.20±0.02	0.21±0.02

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).



Şekil 4.11. QT İntervali süresi ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi

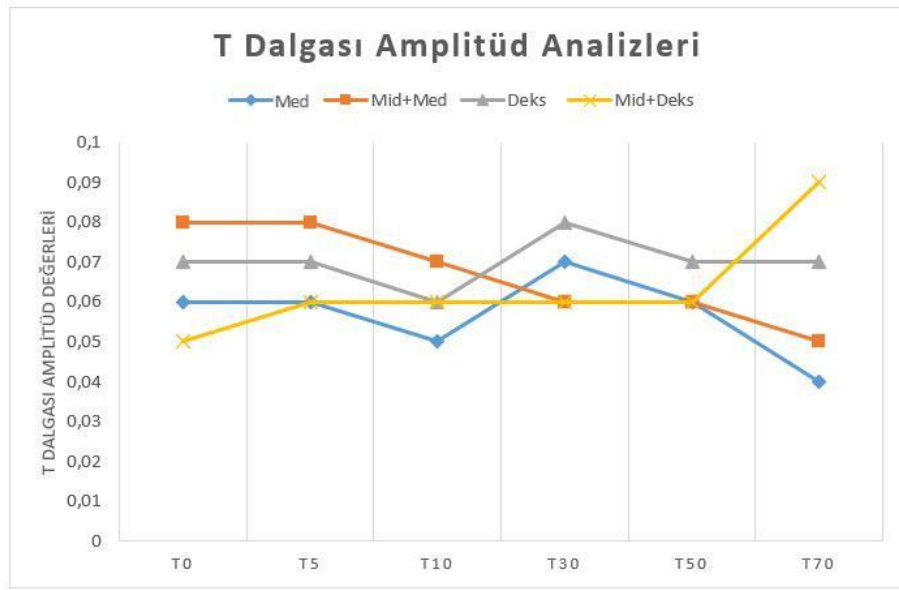
4.2.5.T Dalgası Analizleri Bulguları

T dalgası milisaniye ölçümlerinde T₅₀ zaman diliminde Med (0.07±0.03 mm/ms) ve Mid+Med (0.037±0.009 mm/ms) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ve Mid+Deks ölçümünün daha düşük olduğu belirlendi (p<0.05). 70. dakika (T₇₀) ölçümlerinde Med (0.070±0.025 mm/ms) ile Deks (0.04±0.01 mm/ms) ve Med (0.07±0.02 mm/ms) grubu ile Mid+Deks (0.04±0.01 mm/ms) grupları arasında T dalgası süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ve deksmedetomidin kullanılan gruplarda daha düşük ölçümlerin bulunduğu tespit edildi [(p<0.05), (Tablo 4.6), (Şekil 4.12, Şekil 4.13)].

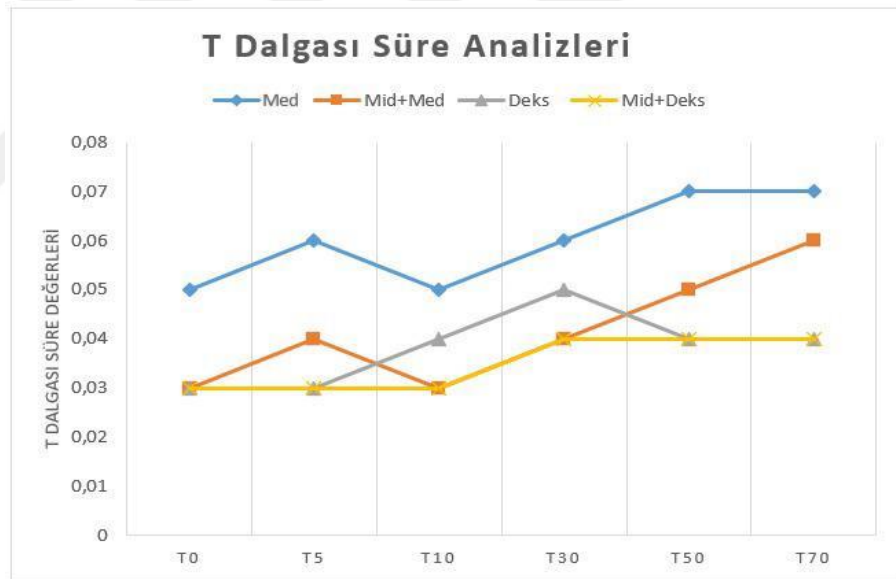
Tablo 4. 6. Çalışmadaki T dalgası parametresi ölçümleri

Parametre	Gruplar	Zaman					
		T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₃₀	T ₅₀	T ₇₀
T Dalgası Amplitüdü	Med	0.06±0.04	0.06±0.03	0.05±0.01	0.07±0.05	0.06±0.06	0.04±0.01
	Mid+Med	0.08±0.03	0.08±0.03	0.07±0.02	0.06±0.03	0.06±0.04	0.05±0.02
	Deks	0.07±0.02	0.07±0.03	0.06±0.02	0.08±0.05	0.07±0.03	0.07±0.02
	Mid+Deks	0.05±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.09±0.09
T Dalgası Milisaniye	Med	0.05±0.03	0.06±0.04	0.05±0.03	0.06±0.02	0.07±0.03 ^a	0.07±0.02 ^a
	Mid+Med	0.03±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01	0.04±0.01	0.05±0.02 ^{ab}	0.06±0.02 ^{ab}
	Deks	0.03±0.01	0.03±0.01	0.04±0.01	0.05±0.04	0.04±0.01 ^{ab}	0.04±0.01 ^b
	Mid+Deks	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01 ^b	0.04±0.01 ^b

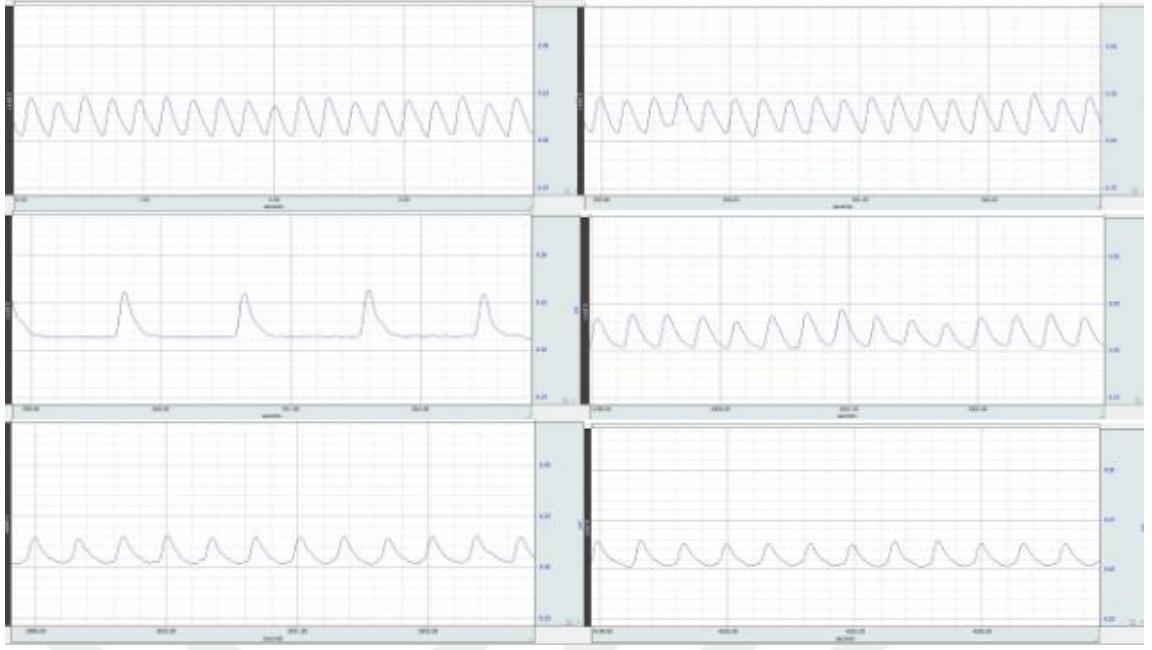
Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).



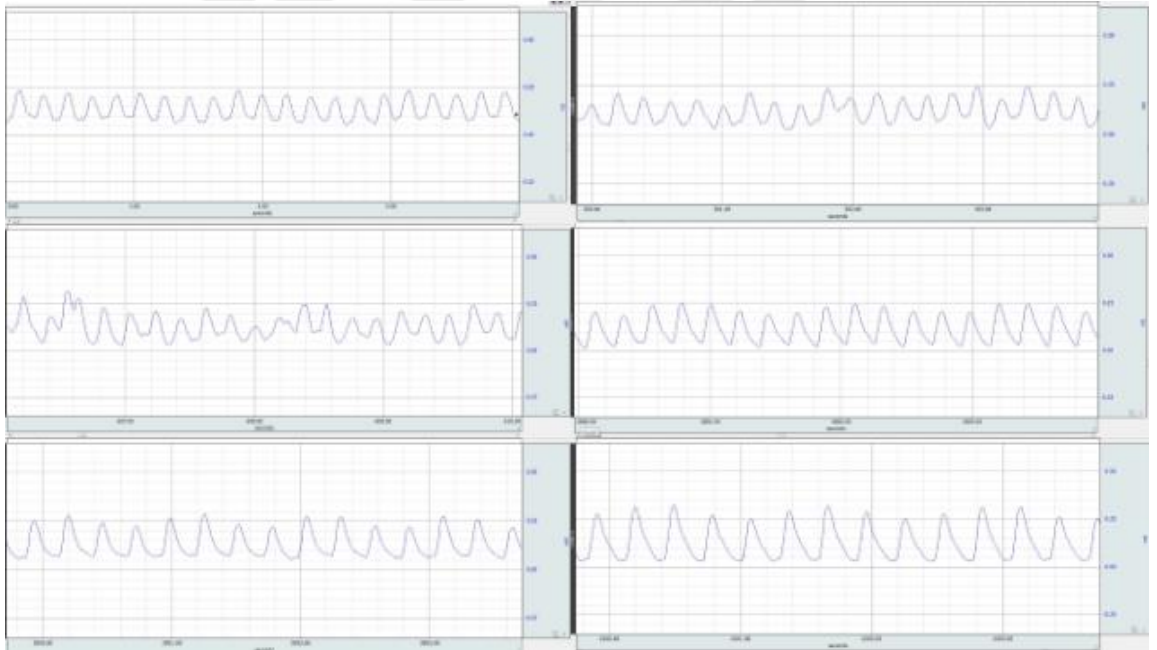
Şekil 4.12. T Dalgası amplitüd ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi



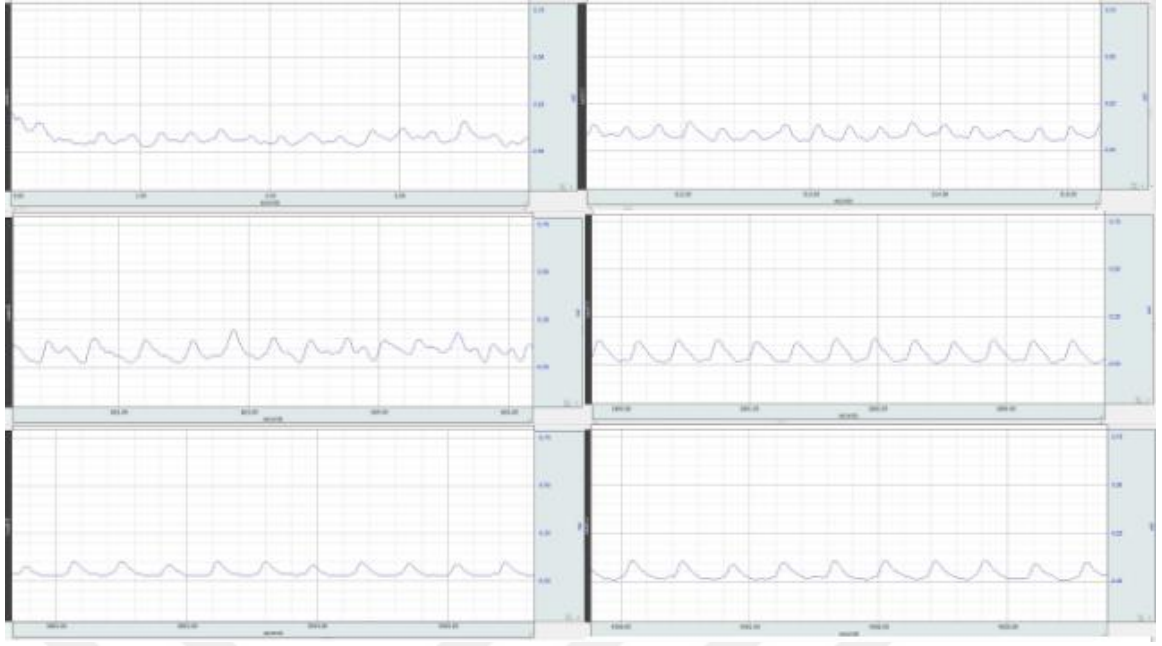
Şekil 4.13. T Dalgası süresi ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi



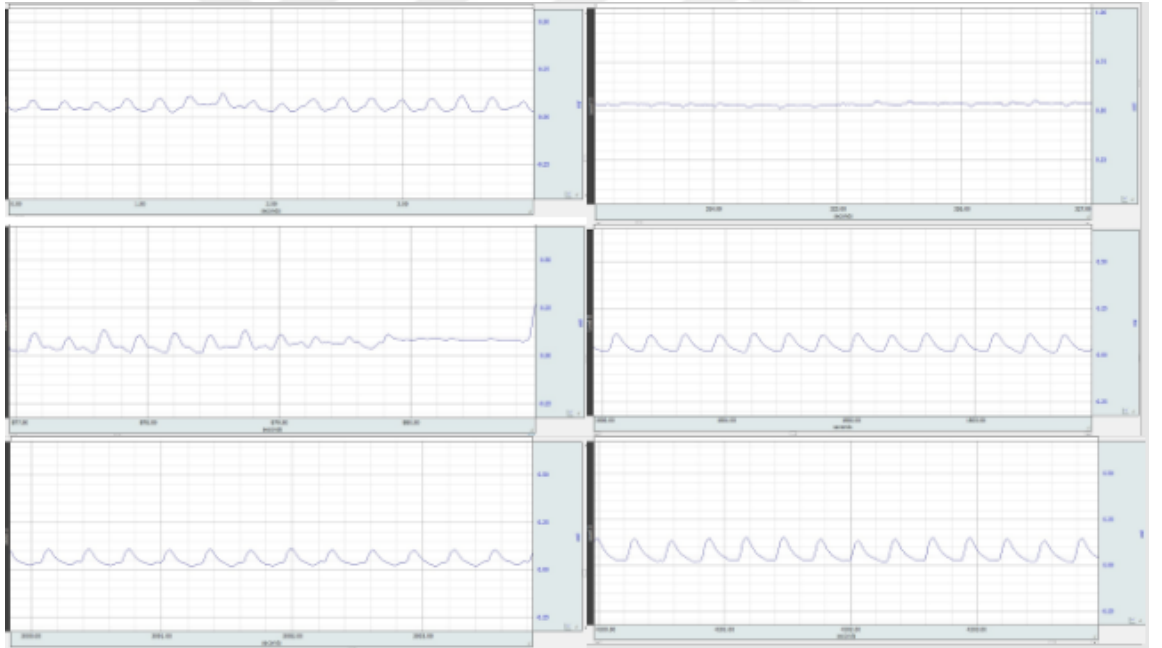
Şekil 4.14. Med grubu 5. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri



Şekil 4.15. Mid+Med grubu 3. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri



Şekil 4.16. Deks grubu 4. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri



Şekil 4.17. Mid+Deks grubu 2. Deneğin tüm zamanlardaki EKG analizleri

4.3. Monitorizasyon Analizi Bulguları

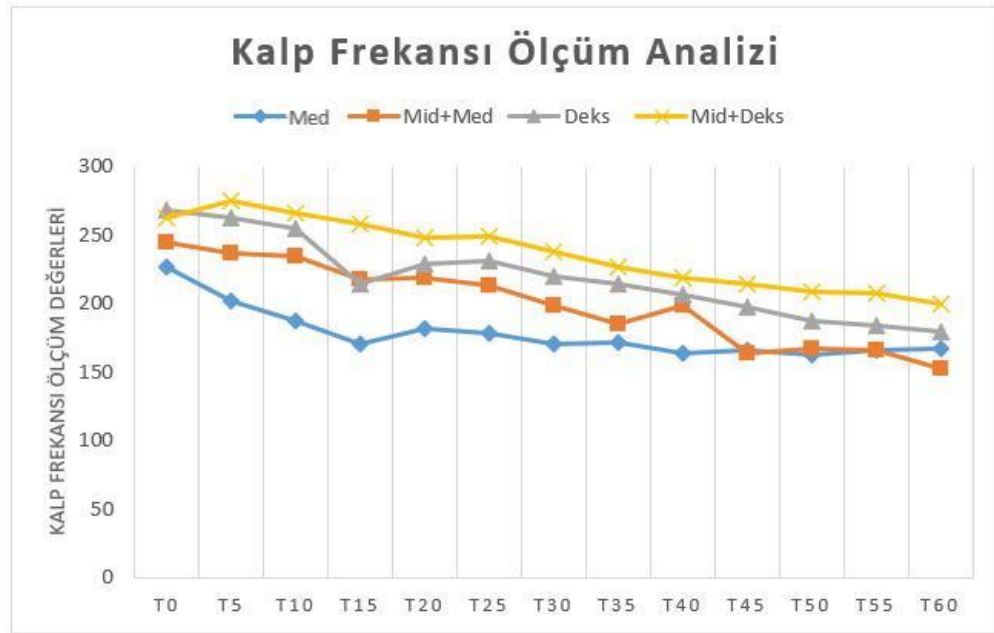
4.3.1. Kalp Frekansı Analizi Bulguları

Medetomidin (Med) grubunda ölçülen kalp frekansı parametresinin T_{20} (182 ± 33) zaman diliminde azaldığı gözlemlendi ve bu azalmanın T_5 (202 ± 34)'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Mid+Med grubunda kalp frekansı parametresinin T_{60} (152 ± 27) zaman dilimindeki ölçümünün T_0 (244 ± 36)'a göre azaldığı gözlemlendi ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). T_{50} (167 ± 32), T_{55} (166 ± 33) ve T_{60} (152 ± 27) zaman dilimlerinde kalp frekansının azalış gösterdiği ve bu azalmanın T_5 'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). T_{30} (198 ± 51), T_{35} (185 ± 54), T_{50} (167 ± 32) ve T_{55} (166 ± 33) zaman dilimlerinde kalp frekansının azalış gösterdiği ve bu azalmanın T_{10} (234 ± 45)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Deks grubu için ölçülen kalp frekansı parametresinin T_{45} (197 ± 35), T_{50} (187 ± 34), T_{55} (184 ± 35) ve T_{60} (179 ± 31) zamanlarında azaldığı gözlemlendi ve bu azalışın T_0 (268 ± 15) ve T_5 (262 ± 25)'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.05$). T_{20} (229 ± 31) ve T_{60} (179 ± 31) zaman dilimlerinde kalp frekansında T_{10} (255 ± 28)'a göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p < 0.05$). Mid+Deks grubu için ölçülen kalp frekansı parametresinin T_{60} (200 ± 27) zaman diliminde azaldığı gözlemlendi ve bu azalmanın T_5 (275 ± 28)'e ve T_{10} (266 ± 33)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi [$(p < 0.05)$, (Şekil 4.18)].

Tablo 4.7. Çalışmadaki kalp frekansı parametresi ölçümleri

Gruplar	Zaman												
	T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₁₅	T ₂₀	T ₂₅	T ₃₀	T ₃₅	T ₄₀	T ₄₅	T ₅₀	T ₅₅	T ₆₀
Med	226 ±5	202± 34 ^a	187 ±29 ^a	170± 39 ^a	182± 33 ^a	178± 32 ^a	170± 25 ^a	171 ±25 ^a	163 ±37	166± 35	162± 31 ^a	166± 31	167± 37
Mid+Med	244 ±3 6	236± 37 ^{ab}	234± 45 ^{ab}	217± 46 ^{ab}	219 ±52 ^{ab}	213 ±52 ^{ab}	198± 51 ^{#ab}	185 ±54 ^{# ab}	198 ±64	164± 40	167± 32 ^{^#ab}	166± 33 ^{^#}	152 ±27 ^{^*}
Deks	268 ±1 5	262± 25 ^b	255± 28 ^b	214± 79 ^{ab}	229± 31 ^{#ab}	231± 24 ^b	220± 25 ^{ab}	214 ±30 ^{a b}	206 ±32	197± 35 ^{^*}	187± 34 ^{^*ab}	184± 35 ^{^*}	179± 31 ^{^*}
Mid+Deks	262 ±3 0	275± 28 ^b	266± 33 ^b	258± 30 ^b	248± 30 ^b	249± 38 ^b	238± 35 ^b	227 ±31 ^b	219 ±38	214± 37	209± 34 ^b	207± 36	200± 27 ^{^*}

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).

**Şekil 4.18.** Kalp frekansı ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi

T₅ ve T₁₀ zaman dilimlerinde Med (202±33.9, 187 ±29) grubu ile Deks (262±25, 234±45) grubu ve Med (202±34, 187 ±29) grubu ile Mid+Deks (275±28, 266±33) grupları arasında kalp frekansı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ve en yüksek ölçümlerin deksmedetomidin kullanılan gruplarda kaydedildiği gözlemlendi.

($p<0.05$). T_{15} ve T_{20} zaman dilimlerinde Med (170 ± 39 , 258 ± 30) grubu ile Mid+Deks (258 ± 30 , 248 ± 30) grubu arasında kalp frekansı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ve Mid+Deks grubunda yüksek ölçümlerin kaydedildiği görüldü ($p<0.05$). T_{25} zaman dilimlerinde Med (178 ± 32) grubu ile Deks (231 ± 24) ve Med (178 ± 32) grubu ile Mid+Deks (249 ± 38) grupları arasında kalp frekansı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ve en yüksek ölçümlerin deksmedetomidin kullanılan gruplarda kaydedildiği gözlemlendi ($p<0.05$). T_{30} , T_{35} ve T_{50} zaman dilimlerinde Med (170 ± 25 , 171 ± 25 , 162 ± 31) grubu ile Mid+Deks (238 ± 35 , 227 ± 31 , 209 ± 34) grubu arasında kalp frekansı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ve Mid+Deks grubunda yüksek ölçümlerin kaydedildiği görüldü [$(p<0.05)$, (Tablo 4.7)].

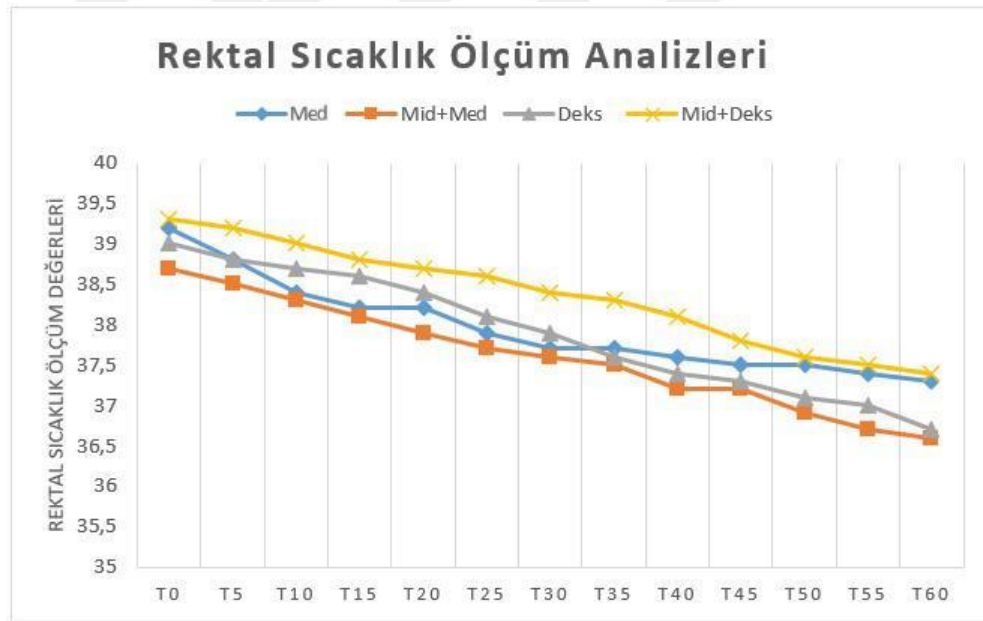
4.3.2.Rektal Sıcaklık Analizi Bulguları

Medetomidin (Med) grubunda ölçülen rektal sıcaklık parametresinin T_{20} (38.2 ± 0.7), T_{25} (37.9 ± 0.5), T_{30} (37.7 ± 0.5), T_{35} (37.7 ± 0.3), T_{50} (37.5 ± 0.5), T_{55} (37.4 ± 0.3) ve T_{60} (37.3 ± 0.4) zaman dilimlerinde azaldığı gözlemlendi ve bu azalışın T_0 (39.2 ± 0.5)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Mid+Med grubu için ölçülen rektal sıcaklık parametresinin 20. dakika (T_{20}) ve sonrasında yapılan ölçümlerde giderek azaldığı görüldü ve bu azalışın T_0 (38.7 ± 1)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). 30. Dakika (T_{30}) sırasında ve sonrasında yapılan ölçümlerde rektal sıcaklık değerinin giderek azaldığı görüldü ve bu azalışın T_5 (38.5 ± 1)'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu [$(p<0.05)$, (Şekil 4.19)].

Tablo 4.8. Çalışmadaki rektal sıcaklık parametresi ölçümleri

Gruplar	Zaman												
	T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₁₅	T ₂₀	T ₂₅	T ₃₀	T ₃₅	T ₄₀	T ₄₅	T ₅₀	T ₅₅	T ₆₀
Med	39.2 ±0.5	38.8 ±0.8	38.4 ±0.8	38.2 ±0.6	38.2± 0.7*	37.9± 0.51*	37.7± 0.5*	37.7 ±0.3 *ab	37.6 ±0.6	37.5 ±0.6	37.5± 0.5*	37.4± 0.3*	37.3± 0.4*
Mid+Med	38.7 ±1	38.5 ±0.9	38.3 ±0.9	38.1 ±1.2	37.9± 1.1*	37.7± 1*	37.6± 0.9*^#	37.5 ±0.9 *^a	37.2 ±0.9 *^#	37.2 ±0.9* ^	36.9± 0.9*^ #	36.7± 0.8*^ #	36.6± 0.8*^ #
Deks	39± 0.44	38.8 ±0.4	38.7 ±0.4	38.6 ±0.4*	38.4± 0.5*	38.1± 0.4*^#	37.9± 0.5*^	37.6 ±0.5 *^#ab	37.4 ±0.5 *^#	37.3 ±0.5* ^#	37.1± 0.5*^#	37.0± 0.4*^#	36.7± 0.3*^#
Mid+Deks	39.3 ±0.2	39.2 ±0.2	39.0 ±0.2*	38.8 ±0.2*	38.7± 0.3	38.6± 0.2*^ #	38.4± 0.3*^ #	38.3 ±0.3 *^#b	38.1 ±0.4 *^#	37.8 ±0.3* ^#	37.6± 0.4*^ #	37.5± 0.5*^ #	37.4± 0.5*^ #

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).

**Şekil 4.19.** Rektal sıcaklık ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi

T₃₀ (37.6±0.9), T₄₀ (37.2±0.9), T₅₀ (36.9±0.9), T₅₅ (36.7±0.8) ve T₆₀ (36.6±0.8) zaman dilimlerinde rektal sıcaklığın azaldığı saptandı ve bu azalışın T₁₀ (38.3±0.9)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Deks grubu için ölçülen rektal sıcaklığın anestezinin 15. Dakikası (T₁₅) ve sonrasında yapılan ölçümlerde giderek

azaldığı görüldü ve bu azalışın T_0 (39 ± 0.4)' a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). 25. Dakika (T_{25}) ve sonrasında yapılan ölçümlerde rektal sıcaklığın azaldığı görüldü ve bu azalışın T_5 (38.8 ± 0.4)'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$). T_{25} (38.1 ± 0.4), T_{35} (37.6 ± 0.5), T_{40} (37.4 ± 0.5), T_{45} (37.3 ± 0.5), T_{50} (37.1 ± 0.5), T_{55} (37.0 ± 0.4) ve T_{60} (36.7 ± 0.3) zaman dilimlerinde rektal sıcaklığın giderek azaldığı ve bu azalışın T_{10} (38.7 ± 0.4)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Mid+Deks grubu için ölçülen rektal sıcaklık parametresinin T_{10} (39.0 ± 0.2), T_{15} (38.8 ± 0.2), T_{25} (38.6 ± 0.2), T_{30} (38.4 ± 0.3), T_{35} (38.3 ± 0.3), T_{40} (38.1 ± 0.4), T_{45} (37.8 ± 0.3), T_{50} (37.6 ± 0.4), T_{55} (37.5 ± 0.5) ve T_{60} (37.4 ± 0.5) zaman dilimlerinde azaldığı görüldü ve bu azalışın T_0 (39.3 ± 0.2)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Anestezinin 25. Dakika (T_{25}) sırasında ve sonrasında yapılan ölçümlerde rektal sıcaklığın azaldığı görüldü ve bu azalışın T_5 (39.2 ± 0.2) ile T_{10} (39.0 ± 0.2)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$). T_{35} zaman diliminde Mid+Med (37.5 ± 0.9) ve Mid+Deks (38.3 ± 0.3) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü [$(p<0.05)$, (Tablo 4.8)].

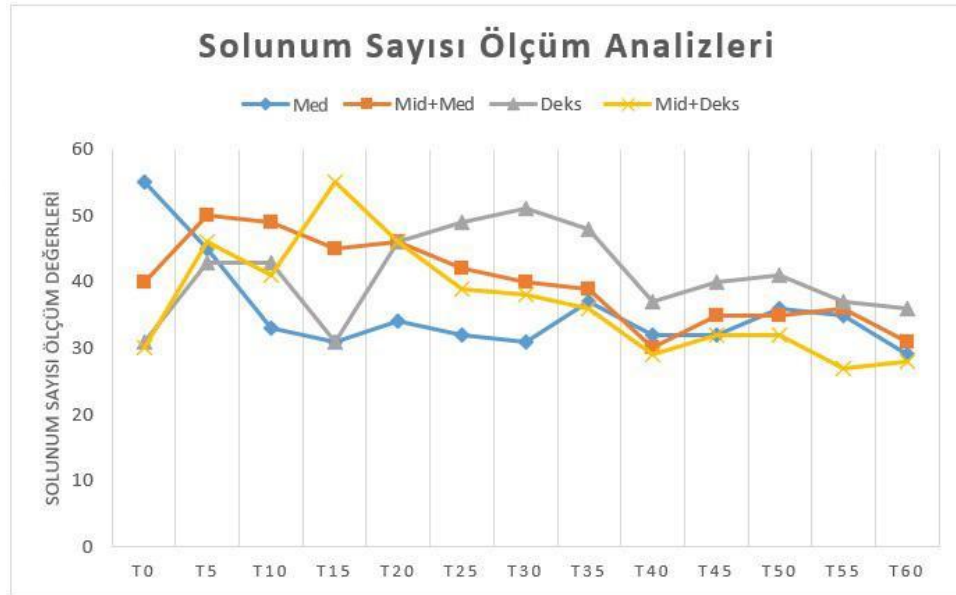
4.3.3.Solunum Sayısı Analizi Bulguları

Medetomidin (Med) grubunda ölçülen solunum sayısı parametresinin T_{40} (32 ± 15) ve T_{60} (29 ± 11) zaman dilimlerinde azaldığı görüldü ve bu azalışın T_0 (55 ± 19)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Med (55 ± 19) ve Mid+Deks (30 ± 6) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ve Me grubunda yüksek ölçümün kaydedildiği bulundu [$(p<0.05)$, (Tablo 4.9), (Şekil 4.20)].

Tablo 4.9. Çalışmadaki solunum sayısı parametresi ölçümleri

Gruplar	Zaman												
	T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₁₅	T ₂₀	T ₂₅	T ₃₀	T ₃₅	T ₄₀	T ₄₅	T ₅₀	T ₅₅	T ₆₀
Med	55± 19 ^a	45± 20	33±1 3	31±1 2	34±1 3	32±1 6	31±1 4	37± 17	31.9 ±15*	32±1 1	36±1 3	35±1 3	29±1 1*
Mid+Med	40± 25 ^{ab}	50± 26	49±2 3	45±2 0	46±1 4	42±1 1	40±1 5	39± 18	30± 13	35±1 2	35±1 4	36±1 6	31±1 3
Deks	31± 14 ^{ab}	43± 19	43±1 3	31±2 0	46±1 1	49±1 6	51±1 3	48± 10	37± 13	40±9	41±7	37±8	36±1 2
Mid+Deks	30± 6 ^b	46± 17	41±1 9	55±2 9	46±2 9	39±2 2	38±1 8	36± 6	29± 10	32±5	32±6	27±1 0	28±8

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).

**Şekil 4.20.** Solunum sayısı ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi

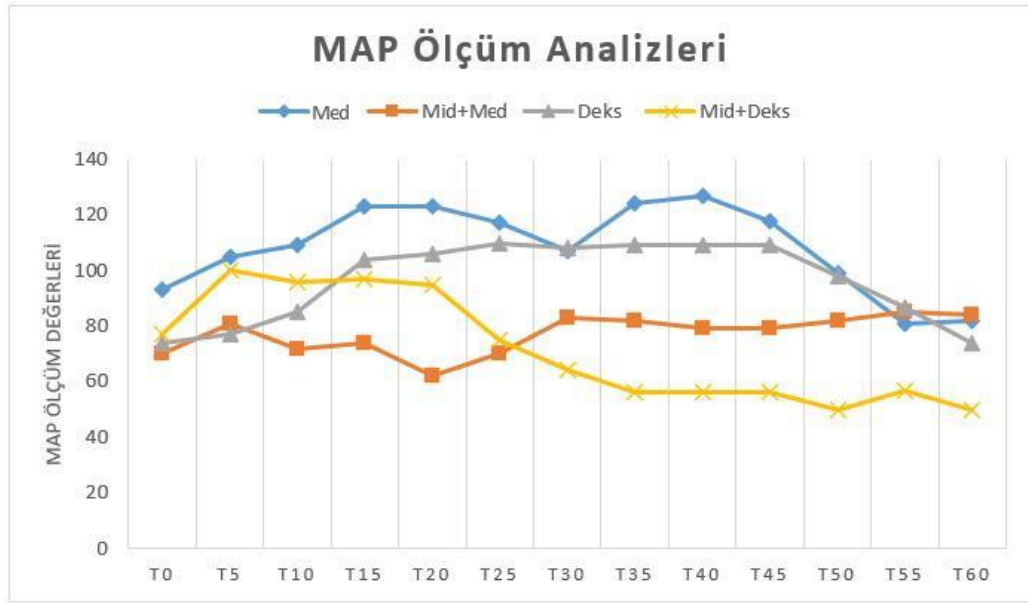
4.3.4.Ortalama Arteriyel Basınç (MAP) Analizi Bulguları

Midazolam- deksmedetomidin (Mid+Deks) grubunda ölçülen MAP değeri T₅ (100±34), T₁₀ (96±34), T₁₅ (97±57) ve T₂₀ (95±41) için artarken T₃₅ (56±27), T₄₀ (56±31), T₄₅ (56±34), T₅₀ (50±25), T₅₅ (57±44) ve T₆₀ (50±24)’da azaldığı görüldü ve bu değişimin T₀ (77±12)’a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0.05). T₁₀ (96±34), T₂₀ (95±41), T₃₅ (56±27), T₄₀ (56±31), T₄₅ (56±31), T₅₀ (50±25), T₅₅ (57±44) ve T₆₀ (50±24) zaman dilimlerinde MAP değerinde azalma görüldü ve bu değişimin T₅ (100±34)’e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.05). T₁₅ (97±57) ve T₂₀ (95±41) zaman dilimleri için MAP değerlerinde artış görülürken T₃₅ (56±27), T₄₀ (56±31), T₄₅ (56±31), T₅₀ (50±25), T₅₅ (57±44) ve T₆₀ (50±24) zaman dilimlerinde azalma görüldü ve bu değişim T₁₀ (96±34)’a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi [(p<0.05), (Şekil 4.21)].

Tablo 4.10. Çalışmadaki MAP parametresi ölçümleri

Gruplar	Zaman												
	T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₁₅	T ₂₀	T ₂₅	T ₃₀	T ₃₅	T ₄₀	T ₄₅	T ₅₀	T ₅₅	T ₆₀
Med	93±12 ^a	105±40	109±43	123±39	123±41 ^a	117±46 ^a	107±37	124±66 ^a	127±54 ^a	118±30 ^a	99±2 ^a	81±6	82±2 ^a
Mid+Med	70±11 ^b	81±28	72±28	74±28	62±14 ^b	70±18 ^b	83±21	82±13 ^{ab}	79±14 ^{ab}	79±14 ^{ab}	82±20 ^{ab}	85±7	84±21 ^a
Deks	74±12 ^b	77±12	85±9	104±47	106±34 ^{ab}	110±41 ^{ab}	108±61	109±62 ^a	109±59 ^a	109±63 ^a	98±53 ^a	87±40	74±33 ^{ab}
Mid+Deks	77±12 ^{ab}	100±34 [*]	96±34 ^{*^}	97±57 ^{*#}	95±41 ^{*^#ab}	75±18 ^{ab}	64±22	56±27 ^{*^#}	56±31 ^{*^#}	56±34 ^{*^#b}	50±25 ^{*^#b}	57±44 ^{*^#}	50±24 ^{*^#b}

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).



Şekil 4.21. MAP değeri ölçümlerinin tüm gruplardaki zamanla değişimi

Gruplar arası değerlendirmede, T₀ zaman dilimi MAP değerlerinde Med (93±12) ile Mid+Med (70±11) ve Deks (74±12) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0.05). T₂₀ (123±41, 62±14) ve T₂₅ (117±46, 82±13) zaman diliminde MAP değerlerinde Med ile Mid+Med arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ve Mid+Med kullanılan gruptaki MAP ölçüm daha düşüktü (p<0.05). T₃₅ zaman diliminde Med (124±66) grubu ile Mid+Med (82±13) ve Mid+Deks (56±27) grupları arasında MAP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ve midazolam kullanılan gruplardan daha düşüktü (p<0.05). T₄₀ zaman diliminde Med grubu ile Mid+Deks grubu arasında MAP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ve Mid+Deks grubunda MAP ölçümü daha düşüktü (p<0.05). T₄₅ ve T₅₀ zaman dilimleri için Mid+Deks (56±34, 50±25) grubu ile Med (118±30, 99±12) ve Deks (109±63, 98±53) grupları arasında MAP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ve Med ile Deks grupların MAP değerleri daha yüksekti (p<0.05). T₆₀ zaman diliminde Mid+Deks (50±24) grubu ile Med (82±12) ve Mid+Med (84±21) grupları arasında MAP değerlerinde istatistiksel olarak

anlamli fark görüldü ve Med ile Mid+Med gruplarında MAP değerleri daha yüksekti [(p<0.05), (Tablo 4.10)].

4.3.5.SpO₂ Analizi Ölçümleri

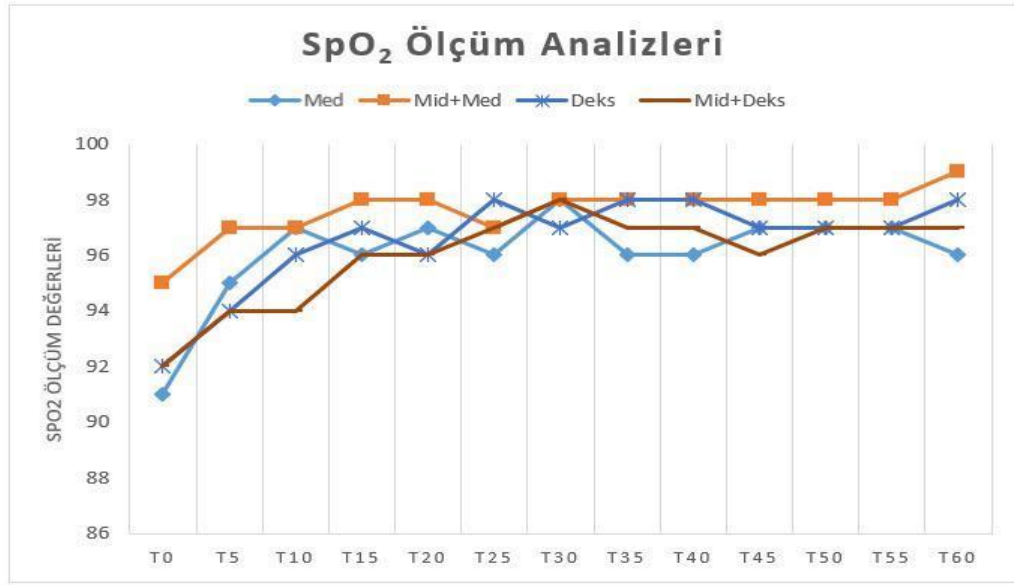
Midazolam- medetomidin (Mid+Med) grubunda SpO₂ parametrelerinin T₄₀ (98±1) ve T₅₀ (98±1) zaman dilimlerinde giderek artış gösterdiği ve bu artışın T₀ (95±1)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Deks grubu analizleri incelendiğinde T₁₅ (97±1), T₂₅ (98±1), T₃₀ (97±1) ve T₆₀ (98±1) zaman dilimlerinde SpO₂ değerleri artış gösterdiği ve bu artışın T₀ (92±3)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0.05). Mid+Deks grubu analizleri incelendiğinde tüm zaman dilimlerinde SpO₂ değerlerinde artış görüldü ve bu artışın T₀ (92±1)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.05). T₁₅ (96±1), T₂₀ (96±1), T₂₅ (98±1), T₃₀ (98±1), T₅₀ (97±1), T₅₅ (97±1), T₆₀ (97±1) zamanlarında SpO₂ değerlerinde artış görüldü ve bu artışın T₅ (94±1)'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05).

Tablo 4.11. Gruplara göre tavşanların zaman içerisindeki SpO₂ ölçümleri

Gruplar	Zaman												
	T ₀	T ₅	T ₁₀	T ₁₅	T ₂₀	T ₂₅	T ₃₀	T ₃₅	T ₄₀	T ₄₅	T ₅₀	T ₅₅	T ₆₀
Med	91 ±6	95±3 ab	97 ±2 ^a	96±4	97±2 ^a b	96±4	98.5± 1	96± 5	96± 5	97±4	97±4	97±3	96±6
Mid+Med	95 ±1	97±1 a	97±1 a	98±1	98.5± 1 ^a	97±1	98±1	98± 1	98± 1 [*]	98±1	98±1 *	98±1	99±1
Deks	92 ±3	94±2 b	96±1 ab	97±1 *	96±2 ^b	98±1 *	97±1 */^#	98± 1	98± 1	97±1	97±1	97±1	98±1 *
Mid+Deks	92 ±1	94±1 *ab	94±1 *b	96±1 *^	96±1 [*] ^ab	97±1 */^#	98±1 */^#	97± 1 [*]	97± 1 [*]	96±1 *#	97±1 */^#	97±1 */^#	97±1 */^#

Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). Farklı harfler aynı zaman dilimindeki farklılıkları göstermektedir (p<0.05). * işareti T₀ ile olan grup içi fark göstermektedir (p<0.05). ^ işareti T₅ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05). # işareti T₁₀ ile olan grup içi farkı göstermektedir (p<0.05).

Midazolam- medetomidin (Mid+Med) grubunda SpO₂ parametrelerinin T₄₀ (98±1) ve T₅₀ (98±1) zaman dilimlerinde artış görüldü ve bu artışın T₀ (95±1)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Deks grubu analizleri incelendiğinde T₁₅ (97±1), T₂₅ (98±1), T₃₀ (97±1) ve T₆₀ (98±1) zaman dilimlerinde SpO₂ değerleri giderek artış görüldü ve bu artışın T₀ (92±3)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0.05). Mid+Deks grubu analizleri incelendiğinde tüm zaman dilimlerinde SpO₂ değerlerinde artış görüldü ve bu artışın T₀ (92±1)'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.05). T₁₅ (96±1), T₂₀ (96±1), T₂₅ (97±1), T₃₀ (98±1), T₅₀ (97±1), T₅₅ (97±1), T₆₀ (97±1) zamanlarında SpO₂ artış görüldü ve bu artışın T₅ (94±1)'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi [(p<0.05), (Şekil 4.22)].



Şekil 4.22. SpO₂ parametresi ölçümlerinin tüm gruplarda zamanla değişimi

T₂₅ (97±1), T₃₀ (98±1), T₄₅ (97±1), T₅₀ (97±1), T₅₅ (97±1), T₆₀ (97±1) zaman dilimlerinde SpO₂ değerlerinde artış görüldü ve bu artışın T₁₀ (94±1)' a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Mid+Med (97±1) ve Deks (94±2) grupları arasında T₅ zaman dilimi SpO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (p<0.05) ve Mid+Med grubu SpO₂ değeri daha yüksek olarak ölçüldü. T₁₀ zaman diliminde Med (97 ±2) ve Mid+Med (97±1) grupları ile Mid+Deks (94±1) grubu arasında SpO₂ değerlerinde anlamlı bir fark görülürken Med ile Mid+Deks gruplarında SpO₂ ölçümü daha yüksek olarak ölçüldü [(p<0.05), (Tablo 4.11)].

5.TARTIŞMA

Çeşitli türler arasında, Yeni Zelanda beyaz tavşan türleri araştırma faaliyetleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Tavşan, biyomedikal araştırmalar için standart bir hayvan modelidir. Bu türler doğaları gereği daha az agresiftir, kolay erişilebilir ve ekonomiktir. Ayrıca, kısa yaşamsal döngülere ve diğer türlere kıyasla daha az sağlık sorununa sahiptirler (Mapara ve ark., 2012). Çalışmamızda avantajları ve deneysel çalışmalardaki yeri göz önünde bulundurularak deneysel hayvan olarak tavşan tercih edildi.

Evcil tavşanların boyutları cinsiyete, kısırlaştırma durumuna, yaşa ve yılın zamanına göre değişir. Daha önceki çalışmalarda kedilerde kalp büyüklüğü ve vücut büyüklüğünün arasında güçlü bir kolerasyon bulunduğu belirtilmiştir (Buchanan ve ark., 1995; Moarabi ve ark., 2015). Bu çalışmada tavşanların cinsiyete bağlı oluşabilecek varyasyonları elimine etmek amacıyla tüm denekler erkek tercih edildi.

Tavşanlarda anesteziye bağlı kusma rapor edilmediğinden, anestezi öncesinde açlığa ihtiyaç olmadığı bildirilmiştir (Mapara ve ark., 2012). İnsanlarda alınan post anestezi EKG değerlerinin gıda kısıtlaması ve gıda alımı sonrasında alınan değerlerden farklı olduğu bildirilmiştir (Widerlöv ve ark., 1999). Bu çalışmada tavşanlar anestezi uygulanmadan önce 4 saat aç bırakıldı.

α_2 -adrenoreseptör agonistler veteriner sahada sıkça kullanılan ilaç türleridir. Medetomidin diğer α_2 - adrenoreseptör agonistlere göre daha güçlüdür. Lipofiliktir ve vücut tarafından hızla elimine edilir (Paddleford ve ark., 1999). Çalışmamızda bu yüzden anestezi grupları içerisinde medetomidine ve onun aktif enantiomeri olan deksmedetomidine yer verilmiştir. Tavşanlarda medetomidinin 0.25, 0.35 ve 0.5 mg/kg dozlarda intramusküler kullanılmasıyla analjezi ve sedasyon olduğu rapor edilmiştir ve 0.25 mg/kg ile 0.5 mg/kg doz oranları aralığının kalp hızı, kan basıncı, arteriyel PaO₂'de orta düzeyde bir depresyon meydana getirdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir

(Kalesnykas ve ark., 2007; Blum ve ark., 1992). Bu çalışmada medetomin Me grubu için 0.3 mg/kg IM tek doz olarak kullanıldı. Mid+Me grubu için ise daha önceki çalışmalara paralel olarak 0.05 mg/kg tek doz IM olarak uygulandı. Deksmedetomidinin klinik uygulamalar için 0.1 mg/kg yükleme dozu sonrasında idamenin 0.0002-0.0007 mg/kg/saat dozda yapılması önerilmektedir (Rhodes ve ark., 2017; Yavuz ve ark., 2021). Bu çalışmada Deks grubu için 0.05 mg/kg tek doz halinde IM uygulanan deksmedetomidin ile sedasyon sağlandı. Mid+Deks grubunda ise 0.025 mg/kg tek doz halinde IM olarak kullanıldı. Mid+Me ve Mid+Deks grupları için midazolam, önceki çalışmada belirtildiği gibi 1mg/kg uygulama dozunda kullanıldı (Henke ve ark., 2005).

Midazolam, normal ketamin dozlarının neden olduğu kalp hızı ve kan basıncındaki artışı hafifletir ve bu etki sayesinde anestezi indüksiyonunda bir avantaj sağlaması ve kardiovasküler koruyucu özelliği, öngörülebilir kas içi emilimi nedeniyle midazolamın ketamin ile kullanıldığı çalışmalar bildirilmiştir (White, 1982; Bellini ve ark., 2014). Daha önceki çalışmalarda midazolamın deksmedetomidinin analjezik özelliklerini artırdığı ve küçük memelilerde yeterli analjezi ve sedasyon sağlamak için α 2- adrenoreseptör agonistlerle birleştirilebileceği belirtilmiştir (Boehm ve ark., 2012). Deksmedetomidin tavşanlarda kalp hızı ve kan basıncında doza bağlı bir düşüşe ve hafif solunum depresyonuna neden olduğu ve ratlarda deksmedetomidin ile uygulanan midazolamın minimal kardiovasküler ve solunum etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Zornow, 1991; Bol ve ark., 2000). Çalışmamızda midazolam; medetomidin, deksmedetomidin sedatif etkilerini artırıcı ve α 2- adrenoreseptör agonistler ile ketaminin öngörülen komplikasyonunu önleyici özelliklerinden dolayı tercih edildi.

Tavşanlarda indüksiyon inhalasyon anestezisiyle ve katı anesteziklerle sağlanabilir. Fakat inhalasyon anestezikleri ile indüksiyon sağlanabilmesi için maske yöntemiyle kullanılması gerekir. Önceki çalışmada tavşanlar, bir indüksiyon odasına

yerleştirildiklerinde ya da anestezi yüz maskesi kullanılarak verildiğinde şiddetli bir şekilde mücadele etmiştir (Hedenqvist ve ark., 2001). Bu yüzden çalışmamızda inhalasyon anestezisi için maske uygulanan tavşanlarda indüksiyona girecekleri dönemde zapt-u rapt işleminin zor olması ve o esnada oluşacak yoğun stres nedeniyle fizyolojik parametrelerin değişeceği hususları göz önünde bulundurularak bu çalışmada anestezi indüksiyonu için katı anestezi tercih edildi.

Dissosiyatif bir anestezik olan ketamin tavşanlarda deneylerde ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Ketamin, tavşanlarda minimal kardiyovasküler ve solunum depresan etkileri ile hızlı etki başlangıcı için kullanılır (Avsaroglu ve ark., 2003) Ketamin tek anestezik ajan olarak kullanıldığında hipertonusa, zayıf kas gevrşemesine ve kalıcı ağrı refleks yanıtlarına neden olma eğilimindedir (Kiliç 2004). Bu istenmeyen yan etkilere karşı koymak için, bir α_2 - adreno reseptör agonist bileşiği olan ksilazin gibi çeşitli ilaçların ketamin ile birlikte kullanıldığı ve α_2 - adreno reseptör agonist ilaç ile kombine edilen ketaminin tavşanlarda iyi anestezi sağladığı bildirilmiştir (Kiliç 2004). Çalışmamızda Ketaminin kardiyovasküler olarak minimal komplikasyonlara neden olması ve uygulama kolaylığı dūřünölerek ketamin kullanımı tercih edildi.

Tavřanlarda hava yolu yönetimini zorlaştıran anatomik özellikler arasında dar ağız boşluğu, büyük kesici dişler, büyük dil ve temperomandibular eklemin sınırlı hareketliliği yer alır. Ek bir fizyolojik bir kısıtlamaya sahip olan tavşan larenksi temas halinde spazm geçirme eğilimindedir. Bu nedenle bu durum LMA'ların, tavşanlarda genel anestezi uygulamasının daha basit bir yolu olarak faydalı olabileceğini dūřündürmektedir (Smith ve ark., 2004). Çalışmamızda anestezi indüksiyonu sonrasında anestezi idamesi için entübasyon işlemi gerektiğinden ve kullanımı kolay ve güvenilir olduğundan LMA ile entübasyon sağlandı.

İntramuskuler anestezi kombinasyonları kısa sürede muayene, basit girişimler ve cerrahi prosedürlerin gerçekleştirilmesi için tercih edilebilir. Tavşanların hızlı metabolizması nedeniyle enjektabl anestezikler kısa süreli bir etkiye sahiptir ve uygulanacak işlemler için uygun zamanı kazanmak adına yüksek dozlar tercih edilir (Borkowski ve ark., 1999). Maske veya endotrakeal tüp ile uygulanan izofluran kullanılarak gerçekleştirilen inhalasyon anestezisinin tavşanlarda kolay ve güvenli olduğu daha önceki çalışmada da belirtilmiştir. İnhalasyon anestezisinin avantajlı olduğu, çünkü solunumun manuel olarak desteklenebildiği öne sürülmüştür. Bu, anestezi ajanların solunumun depresan etkilerini hafifletmeye ve böylece atalektazi ve hipoksemiye önlemeye yardımcı olur (Borkowski ve ark., 1999). Çalışmamızda katı anestezi idame dozlarının daha fazla komplikasyon oluşturabileceği düşünülerek izofluran ile anestezi idamesi sağlandı.

Görüntüleme teknikleri, özellikle tavşanlar olmak üzere küçük hayvanlarda sağaltımdan önce kesin tanı için önemlidir. Köpek ve kedi gibi birçok hayvanda göğüs radyografisi almak ekokardiyografi uygulamasından daha kolay olduğu ve hızlı değerlendirme sağladığı için daha avantajlıdır (Moarabi ve ark., 2015). Bu yüzden çalışmamızda VHS ile lateral radyografide kalp silüetinin ölçümü tercih edilmiştir. Önceki çalışmada (Giannico ve ark., 2015) tavşanlarda diğer türlerin aksine kalbin, intratorasik yağ sebebiyle daha kranialde yer almasından ve bu yağ tabakasının kalbin kranial sınırı ile süperpoze olmasından kaynaklı olduğu belirtilmiştir (Giannico ve ark., 2015). Çalışmamızda kalbin kranialinin sınırı diğer türlere oranla daha zor belirlenerek Giannico ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik gösterdi. Daha önceki çalışmalarda kedilerde kalp büyüklüğü ve vücut büyüklüğü arasında güçlü bir kolerasyon bulunduğu belirtilmiştir (Buchanan ve ark., 1995). Tavşanlarda lateral pozisyonda alınan toraks radyografisi VD pozisyona göre hasta için daha konforlu ve daha az stres oluşturmaktadır.

Tavşanlarda sol lateral yönden alınan toraks grafilinin, sağ lateral yönden alınan toraks grafiline göre kalbi daha büyük gösterdiği vurgulanmıştır (Moarabi ve ark., 2015). Bu çalışmada VHS değerlerinde olası hatalı ölçümlerin önüne geçmek için tavşanların toraks rayografisi sağ lateral pozisyonda gerçekleştirildi.

Elektrokardiografi ölçümleri sırasında kaydedilen dalgalardan P, PR intervali ve QRS değerlerine bakılması sırasıyla atrial boyutun indirekt ölçümü, ventriküler aktivasyonun ölçümü, kalpte hipertrofinin belirlenmesini sağlarken, QT intervali ve T dalgaları ise ventriküler miyositlerin depolarizasyonunu, repolarizasyonunu ve ventriküler miyositlerin aksiyon potansiyeli boyunca oluşturduğu yansımayı ölçmeye imkân sağlamaktadır (Walsh ve ark., 1992). Bu çalışmada yapılan elektrokardiyografik parametreler literatüre dayandırılarak kalbin morfolojik ve iletim sistemi üzerine değerlendirmeler yapıldı.

Anestezi ve cerrahi işlem hayati fonksiyonlarda hızlı değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle anestezi, her türlü anestezi esnasında anestezi ekipman ve cihazlarını kullanarak hastaların fizyolojik değişkenlerini izlemelidir (Longley, 2008, s.1-24). Çalışmamızda bu yüzden anestezi süresince kalp frekansı, rektal sıcaklık, solunum sayısı, MAP ve SpO₂ parametrelerinin monitörizasyonu gerçekleştirildi.

Çalışma sırasında Me grubu bir denekte oluşan dispne ve Mid+Me grubu iki denekte oluşan apnetik solunum daha önce wistar ırkı ratlarda yapılan bilimsel çalışmada (Bhatia ve ark., 2022) belirtildiği gibi ketamin uygulanmasını takiben oluşan solunum sistemi depresyonuna bağlı düzensiz solunumun neden olabileceği düşünüldü.

Moarabi ve arkadaşları Yeni Zelanda tavşanlarında sağ lateral pozisyonda aldıkları radyografik değerlendirmede ortalama VHS değerini 7.8 ± 0.33 olarak bulmuşlardır (Moarabi ve ark., 2015). Çalışmamızdaki Med, Mid+Med ve Mid+Deks grupları T₀ ölçüm verilerinin Moarabi ve arkadaşlarının verileriyle paralel seyrettiği fakat

Deks grubunda daha düşük bir VHS ölçümünün elde edildiği görüldü. Bunun temel nedeninin intratorasik yağ hacminin tavşanlarda diğer türlerin aksine daha fazla olması nedeniyle alınan lateral radyografilerde tavşanların kalbinin daha kranialde olmasına ve bu yağ tabakasının kalbin kraniali ile süperpoze olması kaynaklı oluşan artefakt oluşumuna bağlı olabileceği düşünüldü. Fraksiyonel kısalma, sol ventrikül sistolik performansını değerlendirmek için kullanılan bir indekstir ve yapılan bir çalışmada deksmedetomidin uygulamasından sonra önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Moarabi ve ark., 2015). Yapılan başka bir çalışmada medetomidin uygulamasında fraksiyonel kısalmanın deksmedetomidin uygulamasındaki gibi azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2016). Bu bulgulara paralel olarak medetomidin ve deksmedetomidin kullanımının E-noktası septal ayrımının artışına bağlı olarak sol ventrikül dilatasyonuna neden olduğu ve kalp silüetinde artış görüldüğü belirtilmiştir (Doss ve ark., 2017; Wang ve ark., 2016; Zwicker ve ark., 2016). Benzer şekilde çalışmamızdaki Med, Deks ve Mid+Deks gruplarındaki VHS ölçümündeki artışın atrioventriküler iletimdeki gecikmeden kaynaklı olarak sol ventriküler dilatasyon sonucu oluşan kardiomegaliye bağlı geliştiği düşünüldü. Mid+ Me grubunda herhangi bir değişiklik olmamasının nedeni ise Dupras ve arkadaşlarının da belirttiği üzere midazolam kullanımına bağlı şekillenen antidisritminin kalpte iletimin yavaşlamasını önlemesi kaynaklı olabileceği kanaatine varıldı. Deks grubundaki T₅₀ ile T₇₀ zaman dilimlerinde ve Mid+Deks grubunda T₃₀, T₅₀, T₇₀ zaman dilimlerinde VHS’deki azalışın önceki çalışmalarda da tanımlandığı gibi deksmedetomidinin yarılanma ömrünün kısalığından (Nguyen ve ark., 2017) ve ketaminin vasküler direnci azaltarak deksmedetomidinin oluşturduğu atrioventriküler gecikmeyi azaltmasından (Morgan ve ark., 2012; Craven 2007) kaynaklanabileceği sonucuna varıldı.

Elektrokardiografik değerlendirmede, derivasyon II de yapılan kayıta P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgası pozitif olarak belirlendi. Ksilazin ve ketamin uygulanan farelerde P dalgası amplitüdü azalırken, süresinin uzadığı rapor edilmiştir (Pişkin ve ark., 1999). Öte yandan medetomidin uygulaması yapılan köpeklerde P dalgası süresinde ve amplitüdünde azalma olduğu belirtilmiştir (Yayingül ve ark., 2018). P dalgası süresinin uzaması sol atriyal dilatasyonu gösterirken amplitüdünün uzaması sağ atriyal dilatasyonu göstermektedir (Yılmaz 2021, s.22-30). Yapılan alışmalarda P dalgası amplitüdü ile süresinin tavşanlarda 0.04 ila 0.12 mV ve 0.01 ila 0.05 s arasında değiştiği belirtilmiştir (Reddy ve ark., 2017; Lord ve ark., 2010). Çalışmamızda P dalgası süresindeki uzama Med grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da T₇₀ zamanındaki uzama sol atrial dilatasyon ve dolayısıyla SA düğümündeki impuls iletiminin hızının yavaşlaması ile ilgili olabilir.

QRS kompleksi sürelerinde grup içi ve gruplar arası kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görölme de çalışmamızdaki tüm gruplarda QRS kompleksi sürelerinin sağlıklı tavşanlarda yapılan bir çalışmada (Lord ve ark., 2010) bildirilen QRS kompleksi sürelerine (0.02-0.06 s) göre uzama gösterdiği tespit edildi. Cave ve arkadaşları Yeni Zelanda tavşanlarında lipid emölşiyonu ile tedavi edilen bupivakain zehirlenmesi sonrası hipertonic sıvı sağaltımının QRS kompleksi üzerine etkilerini araştırdığı çalışmasında (Cave ve ark., 2010) geniş QRS kompleksinin sol taraflı intraventriküler iletimin gecikmesini yansıtırken uzamış QRS kompleksinin ventriküler fonksiyonun gecikmiş depolarizasyonunu yansıttığını tanımlamıştır. Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmamızda medetomidin ve deksmedetomidin uygulaması sonrası QRS kompleksi sürelerindeki uzamanın sol taraflı intraventriküler gecikme kaynaklı olabileceği düşünölüdü. Bu düşünceimizi destekler şekilde Shekidef ve arkadaşları buzağılarda α_2 -adrenoreseptör agonisti kullanımına bağlı QRS kompleksi sürelerinin uzadığını ve bu durumun

ventriküler depolarizasyondaki gecikmeye bağılı olduğunu bildirmişlerdir (Shekidef ve ark., 2007).

Dişi tavşanlarda ilaç uygulamasına bağılı oluşan uzun QT (0.15-0.17s) ve kardiyak aritmilerin risk faktörlerinin değerlendirdiği bir çalışmada, QT aralığının ölçümünün kardiyak repolarizasyon anormalliklerinin tespitinde önemli olduğu ve bu aralığın uzamasının aritmilerin ortaya çıkmasıyla ilgili olduğu vurgulanmıştır (Lu ve ark., 2001). Çalışmamızda QT aralığının süresinin Lord ve arkadaşlarının sağlıklı tavşanlarda bulunduğu verilere (Lord ve ark., 2010) göre (ortalama 0.12s) uzamasının Yılmaz ve arkadaşlarının da belirttiği gibi (Yılmaz 2021, s25-31) ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki gecikme sonucu oluşan kardiyomyopatiden kaynaklı olduğu düşünöldü. Bu düşünceimizi destekler şekilde Drici ve arkadaşları, kedilerde antipsikotik ilaçların kullanımına bağılı oluşan uzamış QT sendromunun nedeninin ilaca bağılı oluşan ventriküler aritmi olduğunu tanımlamış (Drici ve ark., 1998), Kinjavdekar ve arkadaşları ise keçilerde α_2 -adrenoreseptör agonistlerinin subaraknoid uygulamasıyla QT intervali süresinin uzayabileceği ve bu uzamanın ventriküler depolarizasyondaki gecikmeden kaynaklı olabileceğini bildirmiştir (Kinjavdekar ve ark., 1999).

Çalışmamızda T_0 'daki ortalama kalp frekansının daha önce tavşanlar için bildirilen (Marano ve ark., 1996) ortalama kalp frekansı (200-300) ile benzer olduğu saptandı ve kalp frekansının tüm gruplarda zamanla azaldığı göröldü. Bunun nedeninin Murrell ve arkadaşlarının çalışmasında (Murrell ve ark., 2005) belirtildiği gibi medetomidin ve deksmedetominin neden olduğu bradikardiden kaynaklı olduğu düşünöldü. Benzer şekilde Yamashita ve arkadaşları atlarda α_2 adrenoreseptör agonistlerinin kullanımının kalp frekansını önemli derecede azalttığını bildirmiştir (Yamashita ve ark., 2000). Çalışmamızda kalp frekansının azalması α_2 adrenoreseptör agonistlerinin merkezi sinir sisteminden sempatik nörotransmitter madde çıkışını

azaltarak neden olduğu sinüs bradikardi ile açıklanabilir. Benzer olarak England ve arkadaşları da α_2 -adrenoreseptör agonistlerinin sinüs bradikardi sonucu kalp frekansında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (England ve ark., 1996). Mid+Deks grubundaki kalp frekansı Med grubundaki kalp frekansından yüksek saptandı. Bu durumun oluşmasında midazolamın antidisritmik özelliğinin kalp frekansını düzenleyici etkisinin rol oynadığı (Dupras ve ark., 2001) düşünöldü. Granholm ve arkadaşlarının kedilerde medetomidin ve deksmedetomidinin güvenilirliğini araştırdığı çalışmada (Granholm ve ark., 2006) kalp frekansının deksmedetomidin kullanılan grupta medetomidin kullanılan gruba göre artış gösterdiğini ve bu durumun MSS üzerinde nörepinefrin salınımını önleyerek sempatik tonun azalmasına bağılı olarak şekillendiğini bildirmişlerdir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda Mid+ Deks grubunda kalp frekansının daha yüksek bulunmasında hem midozalam kullanımının hem de deksmedetomidin kullanımının etkili olabileceğı sonucuna varıldı.

Deney öncesinde rektal sıcaklık, tüm gruplarda referans değerler (37.4-39.6) içersindeydi (Gallego 2017). Zamanla tüm değerlerin giderek azaldığı ancak referans değerlerin içersinde yer aldığı göröldü. Deksmetomidin ve medetomidin uygulamasından sonra zamanla vücut sıcaklığında görölen bu düşüşün, α_2 -adrenoreseptör agonist uygulaması sonrası kas aktivasyonundaki azalmaya ve termoregülasyonun etkilenmesine bağılı olduğı düşünöldü. Bu sonuçlar Ansah ve ark. ve Selmi ve ark.'nın bulguları ile de uyumluydu. Kedilerde de α_2 -adrenoreseptör agonist uygulaması sonrası hipotermi şekillendiğı ve bu durumun sedasyon sırasında kas aktivitesinin azalması sonucu ısı üretiminin azalmasına bağılı olduğı ve α_2 -adrenoreseptör agonistlerinin termoregülasyon üzerindeki doğrudan etkilerine bağılı olabileceğı belirtilmiştir (MacDonald ve ark., 1988). Benzer olarak köpeklerde medetomidin ve deksmedetomidin uygulamasından sonra α_2 -agonistlerin merkezi α_2 -

adrenoseptörler aracılığıyla termoregülasyonu etkilediği ve rektal sıcaklığın düştüğü bildirilmiştir (Granholm ve ark.,2007). Fakat Granholm ve arkadaşlarının çalışmasında deksmedetomidin ve medetomidin uygulamaları arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda ise T_{35} ' te Mid+Med ve Mid+Deks grupları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ve deksmedetomidin kullanılan grubun medetomidin kullanılan gruptan daha yüksek bir sıcaklık değerine sahip olduğu belirlendi. Bu durumun kas aktivitesi seviyelerinin farklı olmasından ve ısıнын kas aktivitesi yoluyla üretilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Düşüncemizi destekler şekilde kedilerde medetomidin ve deksmedetomidin uygulaması sonrası rektal sıcaklıkta gruplar arası farklılık tespit edilmiş ve bu durumun kas aktivitesi seviyesindeki farklılıktan kaynaklandığı bildirilmiştir (Ansah ve ark., 1998).

Tavşanlarda dinlenme sırasındaki normal solunum sayısı dakikada 30 ila 60'dır (Johnson-Delaney ve ark., 2011). Çalışmamızda Med grubu dışında kaydedilen tüm solunum sayısı ölçümleri normal aralıkta bulundu. Med grubunda ise T_{40} ve T_{60} ' da T_0 'a göre anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Çalışmamızdaki bu düşüşün Granholm ve arkadaşlarının da belirttiği gibi medetomidinin etkisine bağlı olarak sempatik tondaki azalmaya bağlı gelişebileceği düşünüldü (Granholm ve ark., 2006). Benzer olarak koyunlarda yapılan bir çalışmada da medetomidin uygulaması sonrası sempatik tondaki azalmaya bağlı 5-60. dakikalar arasında bradipne görüldüğü rapor edilmiştir (Bryant ve ark., 1998).

Tavşanlarda anesteziye bağlı hipotansiyonun belirlenmesinde noninvaziv MAP değerinin 60 mmHg'nin üstünde olması gerektiği rapor edilmiştir (Okur ve ark., 2023). Çalışmamızda non-invaziv yöntemle değerlendirilen MAP değerlerinde Med, Mid+Med ve Deks gruplarında zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi. Mid+Deks grubunda ise MAP değerinin T_5 ile T_{20} . dakikalar arasında bir artış gösterip T_{35} 'den sonra giderek azaldığı görüldü. MAP'daki başlangıçtaki bu artışta vasküler direnç

artışının ve vasküler düz kasların kasılmasının etkili olduğu (Brunton ve ark., 2007), azalmada ise deksmedetomidinin presinaptik α_2 - adrenoreseptörlerini aktive ederek dolaşımdaki plazma norepinefrin emilimini azaltmasının (Okur ve ark., 2023) ve anestezinin sürdürülmesi için kullanılan izofluranın arteriyel kan basıncını düşürücü etkisinin (Murrell ve ark., 2005) rol oynadığı düşünüldü. Benzer olarak köpeklerde yapılan bir çalışmada (Ansah ve ark., 1998) deksmedetomidinin arteriyel basıncı azaltıcı etkilerinin bulunduğu ve medetomidinin bu hemodinamiğe etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.

Nabız oksimetresi, akciğer ventilasyonu hakkında bilgi sağlayan ve hastanın oksijenasyon ve perfüzyonunu değerlendirmek için kullanılabilen non-invaziv bir izleme yöntemidir (Guzel ve ark., 2018). SpO₂ referans değeri tavşanlarda %94 ve üzeri olarak kabul edilir ve %90 ın altındaki ölçümler hipoksi olarak değerlendirilir (Huynh ve ark., 2016). Çalışmamızda tüm gruplardaki tüm SpO₂ ölçümleri referans değerler içerisinde bulundu. Ancak Mid+Med grubunda T₄₀ ve T₅₀ dakikalarda artış görülürken Deks grubunda T₁₅, T₂₅, T₃₀ ve T₆₀ dakikalarda artış görüldü. Mid+Deks grubunda ise T₅' den T₆₀'a kadar artış görüldü. T₁₀ zaman diliminde Mid+Deks grubunda SpO₂ parametresinin Med ile Mid+Med gruplarına kıyasla daha düşük ölçülmesi hususunda deksmedetomidin diğerlerinden daha güçlü sedasyon oluşturmalarının etkisi olabilir. Nitekim bu düşüncemizi destekler şekilde köpeklerde yapılan bir çalışmada (Kuusela ve ark., 2000) deksmedetomidinin eşdeğer medetomidin dozuna kıyasla daha güçlü ve daha öngörülebilir bir sedasyon ve analjezi sağladığı bildirilmiştir. Aynı şekilde, Yanmaz ve arkadaşları (Yanmaz ve ark., 2022) da Yeni Zelanda tavşanlarında deksmedetomidin ve midazolamın intranazal kombinasyonlarını kullandıkları çalışmalarında SpO₂' nin zaman içinde giderek azaldığını ve oksijen verilmesine rağmen %90'ın altında kaldığını bildirmişlerdir. Öte yandan, Wei ve arkadaşları (Wei ve ark., 2023) ise medetomidinin

intranasal uygulamasından sonra SpO₂ değerini Yanmaz ve arkadaşlarının ölçtüğü SpO₂ değerinden yüksek bulmuşlardır. Görüldüğü üzere bu çalışmalar düşük SpO₂ değerlerinin saptanmasında deksmedetomidin rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca tavşanlarda yapılan bir çalışmada midazolamın deksmedetomidine kıyasla daha az solunum depresyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (Okur ve ark., 2023). Bu bildirimler ışığında bizim çalışmamızda gruptaki hayvanların SpO₂ değerlerinin referans değerler içinde olması ve en yüksek SpO₂ değerlerinin Mid+Med grubunda saptanması kullanılan midazolam-medetomidin kombinasyonunun daha az solunum depresyonuna neden olduğu şeklinde yorumlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Medetomidin ve deksmedetomidin dahil α_2 - adrenerjik agonistleri, evcil hayvanlarda sedatif-analjezik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaçların bradikardi, kardiyak outputta azalma, periferik vazodilatasyon ve geçici hipertansiyon sonrası hipotansiyon gibi kardiovasküler sistem üzerine etkileri belirtilmiş olsa da anestezi kombinasyonları üzerine bilgiler çok sınırlıdır. Bu çalışmada medetomidin ve deksmedetomidin uygulaması ile kalpte VHS değerinin referans değerlere göre artış gösterdiği, deksmedetomidin kullanımına bağlı EKG’de minimal değişiklikler olduğu ve midazolamın bu sedatif ilaçlara ek olarak kullanılmasıyla oluşabilecek kardiovasküler komplikasyonları en aza indirebileceği belirlendi. Kalp boyutlarının ve fizyolojisinin değerlendirilmesi için kardiyak rayografi ve VHS ölçümü yanında elektrokardiografik muayene yapılmasının hatalı tanı konulmasını engelleyeceği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak bu çalışmamızda;

Med grubu için VHS değeri artış gösterdi. P dalgası ve QRS dalgası ile QT intervali sürelerinde uzama görülürken, PR intervali ve T dalgası süresinde herhangi bir değişiklik görülmedi. SpO₂ değerinde artış görülürken, kalp frekansı, rektal sıcaklık, solunum sayısı ve MAP değerinde azalma tespit edildi.

Mid+Med grubunda VHS değerinde herhangi bir değişim görülmedi. QRS dalgası ile QT intervali sürelerinde uzama, P dalgası amplitüd ve süresinde, PR intervali ve T dalgası süresinde ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. SpO₂ artış gösterirken kalp frekansı, rektal sıcaklık, solunum sayısı ve MAP değerleri azaldı.

Deks grubunda VHS değerinde önce artış daha sonra ise azalış belirlendi. QRS dalgası ile QT intervali sürelerinde uzama, P dalgası amplitüd ve süresinde, PR intervali ve T dalgası süresinde ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. SpO₂ artış gösterirken kalp frekansı, rektal sıcaklık, solunum sayısı ve MAP değerleri azaldı.

Mid+Deks grubunda VHS değerinde önce artış daha sonra ise azalış belirlendi. QRS dalgası ile QT intervali sürelerinde uzama, P dalgası amplitüd ve süresinde, PR intervali ve T dalgası süresinde ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. SpO₂ artış gösterirken kalp frekansı, rektal sıcaklık, solunum sayısı ve MAP değerleri azaldı.

Çalışmada tüm veriler incelendiğinde midazolam-medetomidin-ketamin-izofluran (Grup Mid+Med) anestezi kombinasyonunun kalp üzerine morfolojik ve fizyolojik etki bakımından diğer gruplara oranla daha az değişikliğe neden olduğu tespit edildi.



KAYNAKLAR

- Adams J. D., Baillie T. A., Trevor A. J., Castagnoli N., 1981. Studies on the biotransformation of ketamine-identification of metabolites produced in vitro from rat liver microsomal preparations. *Biomedical Mass Spectrometry*, 8, 527-538.
- Aeschbacher G., Webb A. I., 1993. Propofol in rabbits: 2. Long-term anesthesia. *Laboratory Animal Science*, 43, 328-335.
- Akbar, H., Khan, M. A., Khan, M. S., Aslam, S., Nasir, A., Anjum, A. A., 2014. Effects of different doses of medetomidine on clinical and hematological parameters in dogs. *JAPS: Journal of Animal & Plant Sciences*, 24(3).
- Akeju O., Song A. H., Hamilos A. E., Pavone K. J., Flores F. J., Brown E. N., Purdon P. L., 2016. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clinical Neurophysiology*, 127, 2414–22.
- Al Ghatrif M., Lindsay J., 2012. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2(1), 14383.
- Allen, J., Murray, A., 1996. Assessing ECG Signal Quality On A Coronary Care Unit. *Physiological Measurement*, 17, 249.
- Ambesh P., Kapoor A., 2017. Biological pacemakers: Concepts and techniques. *The National Medical Journal of India*, 30, 324.
- Apfelbaum, J. L., Connis, R. T., Nickinovich, D. G., Pasternak, L. R., Arens, J. F., Caplan, R. A., ... & American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation., 2012. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*, 116(3), 522-538.

- Anderson R. H., Ho S. Y., 1998. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 9, 1233-1248.
- Anestezikler, G. İ., 2015. İnhalasyon anestezisi ve güncel inhalasyon anestezikler. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Surg-Special Topics*, 1(3), 23-6.
- Ansah, Raekallio, Vainio, 1998. Comparison Of Three Doses Of Dexmedetomidine With Medetomidine İn Cats Following İntramuscular Administration. *Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics*, 21(5), 380-387.
- Avsaroglu, H., Versluis, A., Hellebrekers, L. J., Haberham, Z. L., Van Zutphen, L. F., Van Lith, H. A., 2003. Strain Differences İn Response To Propofol, Ketamine And Medetomidine İn Rabbits. *Veterinary Record-English Edition*, 152(10), 300-300.
- Baldwin D. S., Aitchison K., Bateson A., Curran, H. V., Davies, S., Leonard, B., Wilson, S., 2013. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *Journal of Psychopharmacology*, 27(11), 967-971.
- Barold S. S., 2003. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Cardiac Electrophysiology Review*, 7, 99–104.
- Bateman L., Ludders J. W., Gleed R. D., Erb, H. N., 2005. Comparison between facemask and laryngeal mask airway in rabbits during isoflurane anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32, 280-288.
- Belanger, C., Gunther-Harrington, C. T., Nishimura, S., Oldach, M. S., Fousse, S. L., Visser, L. C., Stern, J. A., 2018. High-pressure balloon valvuloplasty for severe pulmonary valve stenosis: a prospective observational pilot study in 25 dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(2), 115-122.

- Bellini L., Veladiano I. A., Schrank M., Candaten M., Mollo A., 2018. Prospective clinical study to evaluate an oscillometric blood pressure monitor in pet rabbits. *BMC Veterinary Research*, 14, 1-8.
- Bellini, L., Banzato, T., Contiero, B., Zotti, A., 2014. Evaluation Of Sedation And Clinical Effects Of Midazolam With Ketamine Or Dexmedetomidine In Pet Rabbits. *Veterinary Record*, 175(15), 372-372.
- Bennett, R. C., Restitutti, F., 2016. Dexmedetomidine or medetomidine: which should veterinary surgeons select?. *Companion Animal*, 21(3), 128-137.
- Bergstrom K., 1988. Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanesthetic drug in the dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 29, 109-116.
- Bernard J. M., Doursout M. F., Wouters P., Hartley, C. J., Cohen, M., Merin, R. G., Chelly J. E., 1991. Effects of enflurane and isoflurane on hepatic and renal circulations in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 74(2), 298–302.
- Bhatia, A., Saikia, P. P., Dkhar, B., Pyngrope, H., 2022. Anesthesia protocol for ear surgery in Wistar rats. *Animal Models and Experimental Medicine*, 5(2), 183-188.
- Bini, M., Vezzosi, T., Fernández Del Palacio, M. J., Talavera, J., Patata, V., Marchesotti, F., & Domenech, O., 2022. Clinical and Electrocardiographic Findings for Predicting the Severity of Pulmonary Valve Stenosis in Dogs. *Veterinary Sciences*, 9(2), 61.
- Blum, J., Daunt, D., Hamm, T., Faroghi, A., Birusingh, K., 1992. Cardio-Respiratory Effects Of Medetomidine In Rabbits. *Veterinary Surgery*, 21, 158
- Boehm C. A., Carney E. L., Tallarida R. J., Wilson P. P., 2010. Midazolam enhances the analgesic properties of dexmedetomidine in the rat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37, 550-556.

- Bol, C. J., Vogelaar, J. P., Tang, J. P., Mandema, J. W., 2000. Quantification of pharmacodynamic interactions between dexmedetomidine and midazolam in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294(1), 347-355.
- Borkowski, R., Karas, A.Z., 1999. Sedation And Anesthesia Of Pet Rabbits. *Clinical Techniques In Small Animal Practice*, 14(1), 44–49.
- Brodbelt D. C., Blissitt K. J., Hammond R. A., Neath P. J., Young L. E., Pfeiffer D. U., et al., 2008. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35, 365–73.
- Brosnan, R. J., 2013. Inhaled anesthetics in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 29(1), 69-87.
- Brosnan, R. J., Steffey, E. P., 2018. Inhalation anesthetics. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10, 216-246.
- Bryant, C. E., Thompson, J., Clarke, K. W., 1998. Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Research in veterinary science*, 65(2), 149-154.
- Brunton L. L., Goodman L. S., Blumenthal D., Buxton I., Parker K. L., 2007. Principles of toxicology. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 137-200.
- Buchanan, J.W., Bucheler, J., 1995. Vertebral Scale System To Measure Canine Heart Size In Radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206, 194–199.
- Buisman M, Wagner MC, Hasiuk MM, Prebble M, Law L, Pang DSJ. Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2015, Vol. 18(8), 643–651.
- Burchell H. B., 1987. Did Einthoven invent a string galvanometer? *British Heart Journal*, 57, 190-193.

- Burdon Sanderson J., Page F. J. M., 1884. On the electrical phenomena of the excitatory process in the heart of the tortoise, as investigated photographically. *Journal of Physiology*, 4, 327-338.
- Caramalac, S. M., Souza, A. F. D., Caramalac, S. M., Albuquerque, V. B. D., Azuaga, L. B. D. S., & Frazílio, F. D. O., 2021. Comparative study between ketamine-S-dexmedetomidine and ketamine-S-midazolam-methadone in the anesthesia of capuchin monkeys (*Sapajus apella*). *Ciência Rural*, 52.
- Carozzo, S., Garbarino, S., Serra, S., Sannita, W. G., 2010. Function-related gamma oscillations and conscious perception. *Journal of psychophysiology*.
- Cave, G., Harvey, M., Prince, G., Lahner, D., Desmet, J., 2010. Effect Of Hypertonic Saline On Electrocardiography QRS Duration In Rabbit Model Of Bupivacaine Toxicity Resuscitated By Intravenous Lipid. *Anaesthesia*, 65(8), 792-798.
- Chang T., Savory A., Albin M., 1970. Metabolic disposition of tritium-labelled ketamine in normal human subjects. *Metabolic Clinical Research*, 18, 597-601.
- Chrysostomou, C., Komarlu, R., Lichtenstein, S., Shiderly, D., Arora, G., Orr, R., Wearden, P.D., Morell, V.O., Munoz, R., Jooste, E.H., 2010. Electrocardiographic Effects Of Dexmedetomidine In Patients With Congenital Heart Disease. *Intensive Care Medicine*, 36, 836-842.
- Clark, K., England G. C. W., 1989. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamazole. *Journal of Small Animal Practice*, 30, 343-348.
- Corona, D., Ranninger, E., Jörger, F.B., Goldinger, E., Stefan, A., Torgerson, P.R., Bettschart-Wolfensberger, R., 2020. Cats undergoing spay with medetomidine, ketamine and butorphanol develop arterial oxygen desaturation independent of

- surgical positioning and increased intraocular pressure in Trendelenburg position. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 162(9):539-550.
- Costea, R., 2016. Anesthesia considerations for critically ill patients. *Analgesia for the emergency/critical care patient-part 1: Pain assessment* 4-7, 26, 27.
- Craven, R., 2007. Ketamine. *Anaesthesia*, 62, 48-53.
- Cullen L. K., 1996. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*, 152, 519-535.
- Daley, M. A., Bramble, D. M., Carrier, D. R., 2013. Impact loading and locomotor-respiratory coordination significantly influence breathing dynamics in running humans. *PloS one*, 8(8), e70752.
- Davies R. R., 2006. Digestive system. In Meredith A., Flecknell P. (eds): *BSAVA Manual of Rabbit Medicine and Surgery*, 2nd edition, BSAVA Press, pp 74-84, Gloucester, UK.
- Dawson B., Michenfelder J. D., Theye A., 1971. Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: modification by prior administration of thiopental. *Anesthesia and Analgesia*, 50, 443-447.
- Demers Lavelle, E., Kurra, S., 2018. Pharmacology of inhaled anesthetics. *Basic Sciences in Anesthesia*, 177-193.
- Detweiler D. K., 2010. *Comprehensive electrocardiology*, 1861–1908, London, England.
- Detweiler D. K., Swenson M. J., 1984. Electrophysiology of the heart. In Swenson, M.J. (Ed.), *Duke's Physiology of Domestic Animals*, 10th ed. Cornell University Press, 103-130 p, New York, USA.
- DeWitt L. M., 1909. Observations on the sino-ventricular connecting system of the mammalian heart. *The Anatomical Record*, 3(9), 475-497.

- Donoghue J., Lader M., 2010. Usage of benzodiazepines: a review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(2), 78-87.
- Doss, G. A., Mans, C., Hoey, S., Di Girolamo, N., Stepien, R. L., Waller , K. R., 2017. Vertebral heart size in chinchillas (*Chinchilla lanigera*) using radiography and CT. *Journal of Small Animal Practice*, 58(12), 714-719.
- Drici, M. D., Wang, W. X., Liu, X. K., Woosley, R. L., Flockhart, D. A., 1998. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *Journal of clinical psychopharmacology*, 18(6), 477-481.
- Duke T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. *Canadian Veterinary Journal* 2013, 54, 276-282.
- Dundee J. W., Halliday N. J., Harper K. W., Brogden R. N., 1984. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 28, 519-543.
- Dupras J., Vachon P., Cuvelliez S., Blais, D., 2001. Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with and without xylazine. *Canadian Veterinary Journal*, 42, 455–460.
- England, G. C. W., Clarke, K. W., 1996. Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse—A review. *British Veterinary Journal*, 152(6), 641-657.
- Ersöz, U., 2019. Tavşanlarda $\alpha 2$ -Adrenoreseptör Agonistlerinin Kalpte Oluşturduğu Değişikliklerin Elektrokardiyografik ve Kardiyografik Değerlendirilmesi. (Doktora Tezi), Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Esener, Z. K., 2004. Genel anestezi, Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık, 65-125 p, İstanbul, Türkiye.
- Evans H. E., 1993. The heart and arteries. In: Evans H. E. (ed.), *Miller's Anatomy of the Dog*. 3rd edition, WB Saunders, 586–681 p, Philadelphia, USA.

- Ferasin L., Amodio A., Murray J. K., 2006. Validation of 2 techniques for electrocardiographic recording in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1–4.
- Fine D. M., 2006. How to determine and interpret the mean electrical axis. *Veterinary Medicine*, 28-36.
- Flecknell R. A., Liles J. H., 1990. Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *Journal of Association of Veterinary Anaesthetists*, 17, 24-29.
- Flecknell, P., 2015. *Laboratory animal anaesthesia*. Academic press.
- Flores-Pérez, C., Flores-Pérez, J., Moreno-Rocha, L. A., Chávez-Pacheco, J. L., Noguez-Méndez, N. A., Ramírez-Mendiola, B., Sarmiento-Argüello, L., 2023. Influence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Midazolam and the Depth of Sedation in Pediatric Patients Undergoing Minor Surgeries. *Pharmaceutics*, 15(2), 440.
- Fossum T. W., 2019. *Small Animal Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences, 5th Edition, Elsevier Health Sciences, 131 p, Philadelphia, USA.
- Fountoulakis, K. N., 2022. The Neural Synapse. In *The Human Connectome: How the Brain Works*. Springer International Publishing. p. 107-146.
- Furukawa T., Myerburg R. J., Furukawa N., Bassett A. L., Kimura S., 1990. Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circulation Research*, 67, 1287–1291.
- Fye W. B., 1994. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *The American Journal of Cardiology*, 73, 937-949.
- Gallego, M., 2017. Laboratory reference intervals for systolic blood pressure, rectal temperature, haematology, biochemistry and venous blood gas and electrolytes in healthy pet rabbits. *Open veterinary journal*, 7(3), 203-207.

- Garcia-Sainz J. A., Fain J. N., 1980. Effect of insulin, catecholamines and calcium ions on phospholipid metabolism in isolated white fat cells. *Biochemical Journal*, 186, 781-789.
- Gasthuys F., Terpstra P., Van den Hende C., De Moor A., 1987. Hyperglycaemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 34(1-10), 641-648.
- Giannico A. T., Garcia D. A. A., Lima L., de Lara F. A., Ponczek C. A. C., Shaw G. C., Froes T. R., 2015. Determination of normal echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic cardiac parameters in the conscious New Zealand white rabbit. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 24(2), 223-234.
- Giannico, A. T., Garcia, D. A. A., Lima, L., De Lara, F. A., Ponczek, C. A. C., Shaw, G. C., Froes, T. R., 2015. Determination Of Normal Echocardiographic, Electrocardiographic, And Radiographic Cardiac Parameters In The Conscious New Zealand White Rabbit. *Journal Of Exotic Pet Medicine*, 24(2), 223-234.
- Girling S. J., 2013. Small mammal handling and chemical restraint. *Veterinary Nursing of Exotic Pets*, 36-48.
- Goldberger E., 1942. A simple, indifferent, electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented, unipolar, extremity leads. *American Heart Journal*, 23, 483-492.
- Granholm, M., Mckusick, B. C., Westerholm, F. C., Aspegren, J. C., 2006. Evaluation Of The Clinical Efficacy And Safety Of Dexmedetomidine Or Medetomidine In Cats And Their Reversal With Atipamezole. *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*, 33(4), 214-223.
- Granholm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., Aspegren, J. C., 2007. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of

- dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record*, 160(26), 891-897.
- Guzel, O., Kaya, D. A., Altunatmaz, K., Sevim, G., Sezer, D., Erdikmen, D. O., 2018. Evaluation Of The Cardiorespiratory Effects Of The Alpha-2 Adrenoceptor Agonists Xylazine, Medetomidine And Dexmedetomidine İn Combination With Ketamine İn Dogs. *Veterinárni Medicina*, 63(12), 546-554.
- Haas, D. A., Harper, D. G., 1992. Ketamine: A review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesthesia Progress*, 39(3), 61.
- Haefely, W., 1983. Benzodiazepine receptors: Summary and commentary. *Pharmacology of Benzodiazepines*. 411 p, California, USA.
- Hall, B. A., Chantigian, R. C., 2014. Anesthesia: A Comprehensive Review E-Book.
- Hall, L.W., Clorke, K.W., Trim, C.M., 2001. Anaesthesia Of Birds, *Laboratory Animals And Wild Animals İn Veterinary Anaesthesia*, 463-478.
- Hamers, J. P., 2008. Left ventricular electromechanical behavior in the paced heart. (Master), Technische Universiteit Eindhoven.
- Han, C. D., Wilson, K. M., Minneman, K. P., 1990. Alpha 1-adrenergic receptor subtypes and formation of inositol phosphates in dispersed hepatocytes and renal cells. *Molecular Pharmacology*, 37(6), 903-910.
- Harvey, L., Knowles, T., Murison, P. J., 2012. Comparison of direct and Doppler arterial blood pressure measurements in rabbits during isoflurane anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39, 174–84.
- Hayashi, K., Tsuda, N., Sawa, T., Hagihira, S., 2007. Ketamine increases the frequency of electroencephalographic bicoherence peak on the alpha spindle area induced with propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 99, 389–95.

- Heard, D., 2004. Anesthesia, analgesia, and sedation of small mammals. In: Quesenberry, K., Carpenter, J. (Eds.), *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*, 2nd Ed., Saunders, St. Louis, 356–369 p, Missouri, USA.
- Hedenqvist, P., Orr, H. E., Roughan, J. V., Flecnell, P. A., 2001. Induction of anesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. *Laboratory Animals*, 35, 172-179.
- Heinonen, M.L., Rackallio, M.R., Olivicro, C., Ahokas, S., Peltoniemi, O., 2009. Comparison of azaperone–detomidine–butorphanol– ketamine and azaperone–tiletamine–zolazepam for anaesthesia in piglets. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36, 151–157.
- Henke, J., Astner, S., Brill, T., Eissner, B., Busch, R., Erhardt, W., 2005. Comparative Study Of Three Intramuscular Anaesthetic Combinations (Medetomidine/Ketamine, Medetomidine/Fentanyl/Midazolam And Xylazine/Ketamine) In Rabbits. *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*, 32(5), 261-270.
- Hew, K. W., Keller, K. A., 2003. Postnatal anatomical and functional development of the heart: a species comparison. *Developmental and Reproductive Toxicology*, 68, 309–20.
- Hill, D. W., 1980. *Physics Applied to Anaesthesia*, 4th ed., Butterworth, 162-179 p, London, UK.
- Hindman, B. J., Funatsu, N., Cheng, D. C. H., Bolles, R., Todd, M. M., Tinker, J. H., 1990. Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracerebral water content during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology*, 73, 951-957.
- Ho, K. M., 2012. Is dexmedetomidine an ideal sedative agent for neurosurgical patients?. *Anaesthesia and intensive care*, 40(6), 927-928.

- Ho, S. Y., 2020. Anatomy of the atrioventricular junction, atrioventricular grooves, and accessory pathways. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 12(4), 437-445.
- Hsu, W. H., Schaffer, D. D., Hanson, C. E., 1987. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190, 423-426.
- Huynh, M., Boyeaux, A., & Pignon, C. (2016). Assessment and care of the critically ill rabbit. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 19(2), 379-409.
- James, T. N., 1961. Morphology of the human atrioventricular node, with remarks pertinent to its electrophysiology. *American Heart Journal*, 62, 756.
- James, T. N., 1963. The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *American Heart Journal*, 66, 498.
- James, T. N., 1965. Anatomy of the sinus node, AV node and os cordis of the beef heart. *The Anatomical Record*, 153, 361.
- James, T. N., 1967. Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbit. *Circulation Research*, 20, 638–648.
- James, T. N., Sherf, L., Fine, G., Morales, A. R., 1966. Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. *Circulation*, 34(1), 139-163.
- Jiang, J., Jiang, H., 2015. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular medicine reports*, 12(1), 3-12.
- Johnson-Delaney, C., 2010. Guinea pigs, chinchillas, degus and duprasi. In: Meredith A, Johnson-Delaney C (eds). *BSAVA Manual of Exotic Pets* (5th ed.), 28-62 p, Gloucester, UK.

- Juodzente, D., Macas, A., Karveliğne, B., Petkevicius, S., Riskeviciene, V., 2018. Comparison of the cardiovascular and respiratory effects and sevoflurane requirement in dogs premedicated with two doses of medetomidine and butorphanol undergoing surgical sterilization. *Polish journal of veterinary sciences*, 21(1).
- Kalesnykas, G., Uusitalo, H., 2007. Comparison Of Simultaneous Readings Of Intraocular Pressure In Rabbits Using Perkins Handheld, Tono-Pen XL, And Tonovet Tonometers. *Graefe's Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology*, 245, 761-762.
- Kaya, S., Pirinçci, İ., Ünsal, A., Traş. B., Bilgili. A., Akar F., Veteriner Farmakoloji (5. Baskı), cilt 1, Kaya S, Medisan yayınevi, Ankara 2009, 211- 236.
- Khan, M., Rooh-ul-Muqim, Z, M., Khalil, J., & Salman, M., 2010. Influence of ASA score and Charlson Comorbidity Index on the Surgical Site Infection Rates. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 20(8), 506-509.
- Kılıç, N., 2004. Comparison Between Medetomidine-Ketamine And Xylazine-Ketamine Anaesthesia In Rabbits, *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 28, 921-926.
- Kılıç, N., Koxacı, D.L., Kibar, B., Bilgen, Şen, Z., Bellek, C.G., Bulut, O., 2018. Effect(s) of Long-Term Anaesthesia Induced by Isoflurane, Sevoflurane, Propofol-Fentanyl, Medetomidin-Midozolam-Ketamine or Xylazine-Ketamine Combinations on the Acut Phase Proteins and Cardiac Troponins Levels in Rabbits. *Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, Fırat Üniversitesi*, 32 (1), 07 – 12.
- Kinjavdekar, P., Singh, G. R., Amarpal, Pawde, A. M., Aithal, H. P., 1999. Effects of subarachnoid xylazine and medetomidine on haemodynamics and ECG in goats. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 46(5), 271-275.

- Kittleson, M., 1998. Small animal cardiovascular medicine, 248-259 p, California, USA.
- Kleber, A. G., Rudy, Y., 2004. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiological Reviews*, 84, 431–488.
- Ko, J. C., Abbo, L. A., Weil, A. B., Payton, M., 2007. A comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-butorphanol and tiletamine-zolazepam-butorphanol-medetomidine in cats. *Veterinary Therapeutics*, 8, 164–176.
- Kozma, C., Macklin, W., Cummins, L. M., Mauer, R., 1974. Anatomy, physiology and biochemistry of the rabbit. *The Biology of the Laboratory Rabbit*, 49-72.
- Kulli, J., Koch, C., 1991. Does anesthesia cause loss of consciousness? *Trends in Neurosciences*, 14, 6-10.
- Kumar, R., Singh, M., Verma, N. K., Kumar, R., Hoque, M., 2020. Systemic Effects and Clinical Application of Medetomidine in Animals: A Review. *Indian journal of animal research*, 54(9).
- Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O., 2000. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Therap.* 23:15–20.
- Laarakker, M. C., van Raai, J. R., van Lith, H. A., Ohl, F., 2010. The role of the alpha 2A-adrenoceptor in mouse stress-coping behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 490-502.
- Lands, A., Arnold, A., McAuliff, J. P., Luduena, F. P., Brown, J. T., 1967. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214(5088), 597-598.
- Laske, T. G., Shrivastav, M., Iaizzo, P. A., 2009. Handbook of cardiac anatomy, physiology and devices. Springer, Newyork, USA, 159–175.

- Lawson, D., Norley, I., Korbon, G., Loeb, R., Ellis, J., 1987. Blood flow limits and pulse oximetry signal detection. *Anesthesiology*, 67, 599-603.
- Le, V. K., Salehian, O., Sadreddini, M., 2018. The future of electrocardiogram interpretation teaching in the digital age. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(9), 1091-1093.
- Lipman, N. S., Marini, R. P., Flecknell, P. A., 1997. Anesthesia and analgesia in rabbits. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 205-232.
- Longley, L., 2008. Introduction to anaesthesia in exotic species. *Anaesthesia of Exotic Pets*, Edinburgh, UK, 1-24.
- Longley, L., 2008. Rabbit anaesthesia. *Anaesthesia of Exotic Pets*, Edinburgh, UK, 36-57.
- Lord, B., Boswood, A., Petrie, A., 2010. Electrocardiography Of The Normal Domestic Pet Rabbit. *The Veterinary Record*, 167(25), 961-965.
- Love, L., Harvey, R., 2006. Arterial blood pressure measurement: physiology, tools, and techniques. *Comprehensive Continuing Education for Practicing Veterinarians*, 28, 450–461.
- Lu, H. R., Remeysen, P., Somers, K., Saels, A. N., De Clerk, F., 2001. Female gender is a risk factor for drug-induced long QT and cardiac arrhythmias in an in vivo rabbit model. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 12(5), 538-545.
- Macdonald, E., Scheinin, H., Scheinin, M., 1988. Behavioural And Neurochemical Effects Of Medetomidine, A Novel Veterinary Sedative. *European Journal Of Pharmacology*, 158(1-2), 119-127.
- Mapara, M., Thomas, B. S., Bhat, K. M., 2012. Rabbit As An Animal Model For Experimental Research. *Dental Research Journal*, 9(1), 111.

- Martin, M., 2002. ECG interpretation in small animals: 3. practical guidelines. *In Practice*, 24(5), 250-261.
- Mavropoulou, A., 2018. Ventricular rhythms. Guide to Canine and Feline Electrocardiography, Nottingham, UK, 169.
- Melien, Q., Sandnes, D., Johansen, E. J., Christoffersen, T., 2000. Effects of pertussis toxin on extracellular signal-regulated kinase activation in hepatocytes by hormones and receptor-independent agents: Evidence suggesting a stimulatory role of Gi proteins at a level distal to receptor coupling. *Journal of cellular physiology*, 184(1), 27-36.
- Michel, T., Hoffman, B. B., Lefkowitz, R. J., 1982. Regulation of adenylate cyclase by adrenergic receptors. *Biochemical Actions of Hormones*, 9, 43-68.
- Moarabi, A., Mosallanejad, B., Ghadiri, A. R., Avizeh, R., 2015. Radiographic Measurement Of Vertebral Heart Scale (VHS) In New Zealand White Rabbits. *Iranian Journal Of Veterinary Surgery*, 10(1), 37-42.
- Mokrý, J., Remeňová, T., Javorka, K., 2006. Changes in respiratory rate, blood pressure and heart rate variability in rabbits during orthostasis. *Acta Veterinaria Brno*, 75(1), 3-12.
- Mogensen, F., Mueller, D., Valentin, N., 1986. Glycopyrrolate during ketamine/diazepam anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 30, 332-336.
- Moise, N. S., 2008. The Textbook of Canine and Feline Cardiology. (Eds.), 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 67.
- Montal, M., Korenbrot, J., 2013. Rhodopsin in Cell Membranes and. *The Enzymes of Biological Membranes: Volume 4: Electron Transport Systems and Receptors*, 365.

- Morgan, C. J., Curran, H. V., 2012. Ketamine Use: A Review. *Addiction. Independent Scientific Committee On Drugs*, 107(1), 27-38.
- Möhler, H., Fritschy, J. M., Rudolph, U., 2002. A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(1), 2-8.
- Muir, W. W., Hubbell, J. A., 2014. Handbook of Veterinary Anesthesia-E-Book. Elsevier Health Sciences, 210-231 p, Ohio, USA.
- Murphy, T., Bylund, D., 1988. Characterization of alpha 2 adrenergic receptors in the OK cell, an opossum kidney cell line. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 244, 571-578.
- Murrell, J. C., & Hellebrekers, L. J., 2005. Medetomidine And Dexmedetomidine: A Review Of Cardiovascular Effects And Antinociceptive Properties In The Dog. *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*, 32(3), 117-127.
- Musizza, B., Ribaric, S., 2010. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors*, 10(12), 10896-10935.
- Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H. Y., Matsunaga, S., Sasaki, N., 1997. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 58(8), 885-890.
- Nabipour, A., 2012. Comparative histological structure of the sinus node in mammals. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 36(5), 463-469.
- Nguyen, V., Tiemann, D., Park, E., Salehi, A., 2017. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), 233-245.
- Nordt, S. P., Clark, R. F., 1997. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *The Journal of Emergency Medicine*, 15(3), 357-365.
- Nowacka, A., Borczyk, M., 2019. Ketamine applications beyond anesthesia—A literature review. *European journal of pharmacology*, 860, 172547.

- O'Grady, M., DiFruscia, R., Carley, B., Hill, B., 1992. Electrocardiographic evaluation of chamber enlargement. *Canadian Veterinary Journal*, 33, 195–200.
- Okur, S., Yanmaz, L. E., Golgeli, A., Senocak, M. G., Ersoz, U., Orhun, O. T., Gumurcinler, B., 2023. Sedative and cardiopulmonary effects of intranasal butorphanol with midazolam or dexmedetomidine in New Zealand white rabbits. *Veterinary Record*. E2999.
- Olsen, R. W., 2018. GABAA receptor: Positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology*, 136, 10-22.
- Onifade, K. I., 2017. Influence of Environmental Temperature on Spontaneously Voided Saliva and Urine in Medetomidine Sedated Goats.
- Opie, L. H., 2004. Heart physiology: from cell to circulation. Lippincott Williams & Wilkins, 73–118 p, Philadelphia, USA.
- Orr H. E., Roughan J. V., Flecknell P. A., 2005. Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32, 271-279.
- Oysul, B., 1992. Halojenli inhalasyon anesteziyelerinin karaciğer ve böbreğe etkilerinin deney hayvanlarında incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık bilimleri Enstitüsü, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana bilim Dalı, Elazığ: Fırat Üniversitesi.
- Pandozi, C., Matteucci, A., Galeazzi, M., Russo, M., Lavallo, C., Ficili, S., Colivicchi, F., 2023. New insights into atrioventricular nodal anatomy, physiology, and immunochemistry: A comprehensive review and a proposed model of the slow-fast atrioventricular nodal reentrant tachycardia circuit in agreement with direct potential recordings in the Koch's triangle area. *Heart Rhythm*, 20(4), 614-626.

- Pauziene, N., Alaburda, P., Rysevaite-Kyguoliene, K., Pauza, A. G., Inokaitis, H., Masaityte, A., ... & Pauza, D. H., 2016. Innervation of the rabbit cardiac ventricles. *Journal of anatomy*, 228(1), 26-46.
- Pişkin, İ., Şireli, M., Sağmanlıgil, V., Emre, B., 1999. The Effects Of Some Anaesthetics On The Electrocardiograms Of Guinea Pigs. *Turkish Journal Of Veterinary Animal Sciences*, 23, 161-166.
- Popik, P., Holuj, M., Kos, T., Nowak, G., Librowski, T., Sałat, K., 2017. Comparison of the Psychopharmacological Effects of Tiletamine and Ketamine in Rodents. *Neurotoxicity Research*, 32, 544-554.
- Rand, J. S., Reynolds, W. T., Priest, J., 1996. Echocardiographic evaluation of the effects of medetomidine and xylazine in dogs. *Australian veterinary journal*, 73(2), 41-44.
- Rankin, D. C., 2015. Sedatives and tranquilizers. *Veterinary anesthesia and analgesia: The fifth edition of Lumb and Jones*, 196-206.
- Reddy, B. S., Sivajothi, S., 2017. Vital And Electrocardiographic Parameters İn Domestic Newzealand White Pet Rabbits. *International Journal Of Livestock Research*, 7(10), 86-91.
- Reilly, C. S., Wood, A. J. J., Koshakji, R. P., Wood, M., 1985. The effect of halothane on drug disposition: contribution of changes in intrinsic drug metabolizing capacity and hepatic blood flow. *Anesthesiology*, 63, 70–76.
- Reusch, B., Boswood, A., 2003. Electrocardiography of the normal domestic pet rabbit. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 514.
- Reves, J. G., Lell, W. A., McCracken, L. E., Kravetz, R. A., Prough, D. S., 1978. Comparison of morphine and ketamine. Anesthetic techniques for coronary surgery: a randomized study. *Southern Medical Journal*, 71, 33-36.

- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., 2016. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management Of Sepsis And Septic Shock, *Intensive Care Medicine*, 43, 304-377
- Rich, G. E., Sullivan, M. R., Adams, J. M., 1990. Is distal sampling of endtidal CO₂ necessary in small subjects? *Anesthesiology*, 73, 265-268.
- Richig, J. W., Sleeper, M. M., 2018. Electrocardiography of laboratory animals. Academic Press, London, UK, 11-19.
- Robison, G. A., Butcher, R. W., Sutherland, E. W., 1971. Formation and metabolism of cyclic AMP. *Cyclic AMP*, 72-84.
- Sap, R., Hellebrekers, L. J., 1993. Medetomidine/propofol anesthesia for gastroduodenal endoscopy in dogs. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 20, 100-102.
- Sasano, T., Kurokawa, J., 2013. Remodeling of Potassium Channels in Cardiac Hypertrophy. *Cardiac Remodeling: Molecular Mechanisms*, 31-45.
- Schmiedt, C. W., Brainard, B. M., 2015. Pleural Space Disease: Hemothorax. *Small Animal Surgical Emergencies*, 320-326.
- Selmi, A. L., Mendes, G. M., Lins, B. T., Figueiredo, J. P., Barbudo-Selmi, G. R., 2003. Evaluation Of The Sedative And Cardiorespiratory Effects Of Dexmedetomidine, Dexmedetomidine-Butorphanol, And Dexmedetomidine-Ketamine In Cats. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 222(1), 37-41.
- Shelby, A. M., Mckune, C. M., 2014. Small Animal Anesthesia Techniques. New York, USA.
- Sheridan, M., Keating, G. M., 2011. Dexmedetomidine. *Drugs*, 71(11), 1481-1501.
- Shpotak, M. O., Ivanushkina, N. H., Ivanko, K. O., Prokopenko, Y. V., 2023. Estimation of Multiple Cardiac Cells' Action Potentials From Extracellular Field

- Potentials. *Visnyk NTUU KPI Serii-Radiotekhnika Radioaparotobuduvannia*, (93), 70-77.
- Shulman, D., Beardsmore, C. S., Aronson, H. B., Godfrey, S., 1985. The effect of ketamine on the functional residual capacity in young children. *Anesthesiology*, 62, 551-556.
- Shekidef, M. H., Al-Akraa, A. M., & Ghanem, M. M. (2007). Studies on the effect of medetomidine versus romifidine in buffalo calves. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 53(114), 1-11.
- Simons, R. S., 1996. Lung morphology of cursorial and non-cursorial mammals: lagomorphs as a case study for a pneumatic stabilization hypothesis. *Journal of Morphology*, 230, 299-316.
- Smith, J. C., Robertson, L. D., Auhll, A., March, T. J., Derring, C., Bolon, B., 2004. Endotracheal tubes versus laryngeal mask airways in rabbit inhalation anesthesia: ease of use and waste gas emissions. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 43(4), 22-25.
- Sonner, J. M., Antognini, J. F., Dutton, R. C., Flood, P., Gray, A. T., Harris, R. A., Eger, E. I., 2003. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesthesia and Analgesia*, 97(3), 718-740.
- Spasojević-Kosić, L., Krstić, N., Trailović, R., 2007. Comparison of three methods of measuring vertebral heart size in German shepherd dogs. *Acta Veterinaria-Beograd*, 57(2-3), 133-141.
- Steffey, E. P., Mama, K. R., Brosnan, R. J., 2015. Inhalation anesthetics. *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*, Colorao, USA, 297-331.

- Steffey, E. P., Woliner, M. J., Howland, D., 1983. Accuracy of isoflurane delivery by halothane-specific vaporizers. *American Journal of Veterinary Research*, 44, 1072–1078.
- Stoelting, R. K., 1999. Inhaled Anesthetics. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, Lippincott-Raven, 3rd ed. Philadelphia, USA, 36–76.
- Talke, P., Jain, U., Leung, J., Drasner, K., Hollenberg, M., Mangano, D. T., 1995. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*, 82, 620–633.
- Thurmon, J. C., Tranquilli, W. J., Benson, G. J. (eds.), 1996. Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia, Ed 3. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, Colorao, USA, 186-187.
- Todorovic, J., Cardenas, F., 2016. Ketamine and its Applications in the Clinical Setting.
- Topal, A., 2005. İnhalasyon anesteziyelerin özellikleri. Veteriner Anestezi. Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa, Türkiye, 131-148.
- Trautwein, W., Uchtzono, K., 1963. Electron microscopic and electrophysiologic study of the pacemaker in the sino-atrial node of the rabbit heart. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 61(1), 96-109.
- Truijen, J., van Lieshout, J. J., Wesselink, W. A., Westerhof, B. E., 2012. Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26, 267-278.
- Tusman, G., Bohm, S. H., Suarez-Sipmann, F., 2017. Advanced uses of pulse oximetry for monitoring mechanically ventilated patients. *Anesthesia & Analgesia*, 124(1), 62-71.
- Van Zeeland, Y., Schoemaker, N., 2014. Current anaesthetic considerations and techniques in rabbits. *European Journal of Companion Animal Practice*, 24(4), 31-45.

- Varshney, J. P., 2020. *Electrocardiography in Veterinary Medicine*, Springer, Gujarat, India, 180312
- Vázquez-Ramírez, R., Olguín-Martínez, M., Kubli-Garfías, C., Hernández-Muñoz, R., 2006. Reversing gastric mucosal alterations during ethanol-induced chronic gastritis in rats by oral administration of *Opuntia ficus-indica* mucilage. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12(27), 4318.
- Vegfors, M., Sjöberg, F., Lindberg, L-G., Gustafsson, U., Lennmarken, C., 1991. Basic studies of pulse oximetry in a rabbit model. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 35, 596-599.
- Venn, R. M., Bradshaw, C. J., Spencer, R., Brealey, D., Cauwell, E., Naughton, C., Grounds, R. M., 1999. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, 54, 1136–1142.
- Vetulli, H. M., Elizari, M. V., Naccarelli, G. V., Gonzalez, M. D., 2018. Cardiac automaticity: basic concepts and clinical observations. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 52, 263-270.
- Virtanen, R., 1989. Pharmacologic profiles of medetomidine and its antagonist atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 85, 29-37.
- Walsh, E.P, Alexander, M.E, Cecchin F., 1992. *Electrocardiography And Introduction To Electrophysiologic Techniques*. Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphia, PA: Hanley Belfus, 120-134.
- Wang, H. C., Hung, C. T., Lee, W. M., Chang, K. M., Chen, K. S., 2016. Effects Of Intravenous Dexmedetomidine On Cardiac Characteristics Measured Using Radiography And Echocardiography In Six Healthy Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(1), 8-15.

- Wang, M. L., Piscitelli, N., Nakamura, R. K., 2022. ECG of the Month. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(14), 1-2.
- Washington, I. M., Van Hoosier, G., 2012. Clinical biochemistry and hematology. In *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*, Academic Press. p. 57-116.
- Weaver, L. A., Blaze, C. A., Linder, D. E., Andrutis, K. A., Karas, A. Z., 2010. A model for clinical evaluation of perioperative analgesia in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 49(6), 845-851.
- Wei, Y., Chen, I. Y., Tamogi, H., Sugita, C., Daimaruya, N., Hirokawa, T., Yamashita, K., 2023. The sedative effect of intranasal administration of medetomidine using a mucosal atomization device in Japanese White rabbits. *Journal of Veterinary Medical Science*, 85(4), 471-478.
- Wenger, S., 2012. Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 21(1), 7-16.
- White, P. F., Way, W., Trevor, A. J., 1982. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, 56, 119-136.
- White, P.F., 1982. Comparative Evaluation Of Intravenous Agents For Rapid Sequence Induction- Thiopental, Ketamine, And Midazolam. *Anesthesiology*, 57, 279-284.
- Widerlöv, E., Jostell, K.G., Claesson, L., Odling, B., Keisu, M., 1999. Freyschuss U. Influence Of Food Intake On Electrocardiograms Of Healthy Male Volunteers. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 55, 619-624.
- Willis, R., Oliveira, P., Mavropoulou, A. (Eds.), 2018. Guide to canine and feline electrocardiography. John Wiley & Sons, Nottingham, UK, 35-75.

- Wilson, K. M., Minneman, K. P., 1990. Different pathways of [3H] inositol phosphate formation mediated by alpha 1a-and alpha 1b-adrenergic receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 265, 17601-17606.
- Yamashita, K., Tsubakishita, S., Futaoka, S., Ueda, I., Hamaguchi, H., Seno, T., Muir, W. W., 2000. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(10), 1025-1032.
- Yanmaz, L. E., Okur, S., Turgut, F., Golgeli, A., 2022. Effects of intramuscular and intranasal administration of midazolam–dexmedetomidine on sedation and some cardiopulmonary variables in New Zealand White rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49(1), 113-117.
- Yavuz, Ü., Yener, K., Şahan, A., Dinçer, P. F. P., Hayat, A., 2021. Evaluation Of Cardiopulmonary, Blood Gases And Clinical Effects Of Dexmedetomidine-Ketamine And Midazolam-Ketamine Anesthesia In New Zealand White Rabbits. *Medycyna Weterynaryjna*, 77(09).
- Yayingül, R., Belge, A., 2018. The Comparison Of Clinical And Cardiopulmonary Effects Of Xylazine, Medetomidine And Detomidine In Dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 65, 313-322.
- Yılmaz, Z., 2021. Köpek ve kedilerde elektrokardiografi. Nobel Tıp Kitabevleri, 204 p, Ankara, Türkiye.
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate Jr, C. A., Gould, T. D., 2018. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70, 621–660.
- Zornow, M. H., 1991. Ventilatory, Hemodynamic And Sedative Effects Of The Alpha 2 Adrenergic Agonist, Dexmedetomidine. *Neuropharmacology* 30, 1065–1071.

Zwicker , L. A. , Matthews , A. R. , Cote , E. , 2016. The effect of dexmedetomidine on radiographic cardiac silhouette size in healthy cats . *Veterinary Radiology & Ultrasound* 57, 230 – 236



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Doğum tarihi: Doğum yeri: Medeni hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: - E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Yüksek lisans Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Almanca: - Rusça: -
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2 ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Yakup KOCAMAN
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik Cerrahisi
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

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.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 0	% 15
II. Genel Bilgiler	% 14	% 35
III. Materyal ve Metod	% 21	% 35
IV. Bulgular	% 7	% 15
V. Tartışma	% 8	% 20

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.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2100365978
Konu : HADYEK Kararı.

05.01.2022

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 22.12.2021 tarihli ve E-36643897-000-2100354968 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 28.12.2021 tarihli ve 11 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 274 no'lu kararı ile sözkonusu Doktora Tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında 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 Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 28.12.2021

TOPLANTI SAYISI : 11

KARAR N0 274: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan **“Beyaz Yeni Zelanda Tavşanlarında Farklı Anestezi Kombinasyonlarının Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması”** isimli Doktora Tez çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 22.12.2021 tarihli ve E-54826478-000-2100354968 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Doktora Tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhüname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBLİ
Kurul Başkanı

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.