



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RATLARDA MEDETOMİDİN HİDROKLORÜR-KETAMİN HİDROKLORÜR
ANESTEZİSİNİN VE ANESTEZİDEN ERKEN UYANDIRMA AMACIYLA
KULLANILAN ATİPAMEZOL HİDROKLORÜR'ÜN OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Özlem GİZEY YURDERİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail ALKAN

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA MEDETOMİDİN HİDROKLORÜR-KETAMİN HİDROKLORÜR
ANESTEZİSİNİN VE ANESTEZİDEN ERKEN UYANDIRMA AMACIYLA
KULLANILAN ATİPAMEZOL HİDROKLORÜR'ÜN OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Özlem GİZEY YURDERİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail ALKAN

VAN-2023

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TDK-2022-9878 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

V



ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Ratlarda Medetomidin Hidroklorür-Ketamin Hidroklorür Anestezisinin ve Anesteziden Erken Uyandırma Amacıyla Kullanılan Atipamezol Hidroklorür’ün Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması**” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Özlem GİZEY YURDERİ

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. İsmail ALKAN olmak üzere Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mecit YÖRÜK'e, Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. Nazmi ATASOY'a, Prof. Dr. Musa GENÇCELEP'e, Prof. Dr. Loğman ASLAN'a, Doç. Dr. Abdullah KARASU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Yağmur GÜLDEN KUŞÇU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Caner KAYIKÇI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Çağrı KALE'ye, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Tunahan SANCAK'a, çalışmanın laboratuvar aşamalarında yardımcı olan Doç. Dr. Leyla MİS'e, çalışmanın istatistiğini yapan Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL'e ve doktora tez çalışmamı destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne (Proje No: TDK-2022-9878) teşekkür ederim. Doktora eğitimim süresince beni her zaman destekleyen ve yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime, değerli eşim Mehmet YURDERİ ve güzel kedim Miyuv'a da teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yurderi Gizely, Ö, Ratlarda Medetomidin Hidroklorür-Ketamin Hidroklorür Anestezisinin ve Anesteziden Erken Uyandırma Amacıyla Kullanılan Atipamezol Hidroklorür'ün Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2023. Bu çalışmanın amacı cerrahi müdahalelerde anestezi uygulamaları ve anestezi sonrası antisedan uygulamasının, oksidatif stres parametrelerinde oluşturduğu değişiklikleri karşılaştırmaktır. Bu amaçla çalışmada 24 Adet Wistar Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı. 1. grupta bulunan 8 adet rat kontrol grubunu oluşturdu ve bu gruptaki ratlara herhangi bir uygulama yapılmadı. 2. grupta bulunan 8 adet rata Medetomidin HCl-Ketamin HCl kombinasyonu uygulandı. 3. grupta bulunan 8 adet rata ise Medetomidin HCl-Ketamin HCl ile anestezi sonrasında Atipamezol HCl uygulandı. Oksidatif stres parametrelerinin ölçümü için ratlardan EDTA içeren tüplere kan örnekleri alındı. 1. gruptaki kontrol grubundaki ratlara herhangi bir anestezi madde verilmeden vena coccygealisten kan örneği alındı. İkinci grupta olan ratlardan anestezi uygulama sonrasında ve üçüncü gruptaki ratlarda ise anestezi madde uygulaması sonrasında antisedan uygulamasını takiben kan örnekleri alındı. Alınan kanlardan oksidatif stres parametreleri (8-OHdG, MDA, protein oksidasyonu; GPX, GST, SOD, CAT) incelendi. Sonuç olarak bu çalışma ile; Atipamezol HCl uygulanan grupta oksidatif stres varlığı, kendiliğinden uyanan gruba göre daha az saptanmıştır. Postoperatif dönemde, Atipamezol HCl uygulanmasının hastalarda, oksidatif stresle daha az karşılaşılacağı gözlemlenerek, Atipamezol HCl'ün veteriner hekimliğinde hayvan refahı açısından güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, Atipamezol HCl, Ketamin HCl, Ksilazin HCl, Oksidatif stres.

ABSTRACT

Yurderi Gizely, Ö, Comparison of the Effects of Medetomidine Hydrochloride - Ketamine Hydrochloride Anesthesia and Atipamezole Hydrochloride Used for Early Awakening from Anesthesia on Oxidative Stress Parameters in Rats, Van Yüzüncü Yıl University, Health Sciences Institute, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Faculty of Veterinary Medicine Department of Surgery, Ph. D Thesis, Van, 2023. The aim of this study is to compare the changes in oxidative stress parameters caused by anesthesia applications in surgical interventions and the application of antisedant after anesthesia. For this purpose, 24 Wistar Albino male rats were used in the study. Rats were randomly divided into 3 groups. 8 rats in the 1st group formed the control group and no application was made to the rats in this group. Medetomidine HCl- Ketamine HCl combination was applied to 8 rats in group 2. Atipamezol HCl was administered to 8 rats in group 3 after anesthesia with Medetomidin HCl-Ketamine HCl. For the measurement of oxidative stress parameters, blood samples were taken from rats into tubes containing EDTA. Blood sample was taken from the vena coccygealis without any anesthetic substance given to the rats in the control group in the 1st group. Blood was drawn from the rats in the second group after the administration of anesthetic agents. The rats in the third group were applied antisedant after the application of anesthetic agent and blood samples were taken. Oxidative stress parameters (8-OHdG, MDA, protein oxidation; GPX, GST, SOD, CAT) were analyzed from the blood samples. As a result, with this study; The presence of oxidative stress was found to be less in the atipamezole HCl administered group than in the spontaneously awakened group. It has been observed that the application of Atipamezol HCl in the postoperative period will result in less oxidative stress in patients, and it has been concluded that Atipemazol HCl can be used safely in veterinary medicine in terms of animal welfare.

Keywords: Anesthesia, Atipamezole HCl, Ketamine HCl, Oxidative stress, Xylazine HCl.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Solunum (Respirasyon) Fizyolojisi.....	2
2.2. Evcil Hayvanlardaki Respirasyon (Solunum) Tipleri	2
2.3. Anestezi Üzerine Etki Eden Faktörler.....	3
2.3.1. Anestezi üzerine etki eden biyolojik faktörler.....	3
2.3.2. Anesteziklerin alımı, dağılımı ve atılımı üzerine etki eden faktörler	4
2.4. Anestezide Kullanılan İlaçların EKG'ye Etkileri	6
2.4.1. Premedikasyon Ajanları.....	6
2.4.2. İndüksiyon Ajanları	7
2.4.3. Nöromusküler blokerler (NMB)	7
2.4.4. İnhalasyon Ajanları.....	7
2.4.5. Diğer Ajanlar	8
2.5. Anestezik Ajanların Etkime Mekanizmaları	8
2.6. Premedikasyon	9
2.6.1. Alfa2-Adrenerjik agonistleri.....	9
2.6.2. Opioidler	11
2.6.3. Benzodiazepinler	12
2.6.4. Antikolinerjikler.....	13
2.7. Anestezi.....	13
2.7.1. Dissosiyatif anestezikler	14
2.8. Anesteziden Uyanma	16

2.9. Oksidatif stres.....	16
2.9.1. Oksidatif stres parametreleri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma Prosedürü	24
3.1.1. MDA Ölçülmesi.....	27
3.1.2. 8-OHdG ölçülmesi.....	32
3.1.3. GPX Ölçülmesi	33
3.1.4. SOD ölçülmesi.....	35
3.1.5. GST Ölçülmesi	37
3.1.6. Katalaz Ölçülmesi.....	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	54
EKLER.....	55
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi	55
EK 2. Tez Orjinallik Raporu.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

mL	: Mililitre
MDA	: Malondialdehit
SOD	: Süperoksit Dismutaz
CAT	: Katalaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
GPX	: Glutasyon Peroksidaz
8-OHdG	: 8-Hidroksi -2- Guanozin
RNS	: Reaktif Azot Türleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türevi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
NMB	: Nöromusküler Blokerler
EKG	: Elektrokardiyografi
HCl	: Hidroklorür
CO₂	: Karbondioksit
O₂	: Oksijen
pH	: Potansiyel Hidrojen
SA	: Sinoatrial
AV	: Atrioventriküler
M.	: Muskulus
N.	: Nervis
Mg	: Miligram
Kg	: Kilogram
i.m	: Kas İçi
i.v	: Damar İçi
EDTA	: Ethylenediaminetetraasetik Asit
i.p.	: Periton İçi
TBARS	: Tiyoarbitürat Reaktif Maddeler
Cu	: Bakır
Mn	: Mangan

Zn	: Çinko
ALS	: Amniyotrofik Lateral Skleroz
Pg	: Pikogram
Ep	: Eppendorf
°C	: Santigrat
Nm	: Nanometre
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
Ort.	: Ortalama
Ng	: Nanogram
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
OH	: Hidroksil Molekülü
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ketaminin yapısı.....	15
Şekil 2. Oksidatif denge	18
Şekil 3. Çalışmada kullanılan Rat örneği	24
Şekil 4. Anestezi uygulaması sonrası Rat kontrolü	25
Şekil 5. Medetomidin HCL ve Ketamin HCL uygulama dozu hesaplanması.....	25
Şekil 6. Kontrol grubundan alınan kan örnekleri	26
Şekil 7. Deneylerimizde çöktürme işlemi için kullandığımız santrifüj cihazı	26
Şekil 8. Deneylerimizde kullandığımız Vorteks cihazı	27
Şekil 9. Deneylerde kullandığımız serum örnekleri	27
Şekil 10. Seyreltilme işlemi.....	28
Şekil 11. MDA standartlarının hazırlanması	29
Şekil 12. Standart solüsyon kuyucuklarına 50 mL Biyotinlenmiş Konjugatın (1x) eklenmesi.....	29
Şekil 13. Yapışkan filmle kaplama işlemi	30
Şekil 14. Yıkama işlemi.....	30
Şekil 15. Her kuyucuğa 100 mL streptavidin-HRP'nin (1x) eklenmesi.....	31
Şekil 16. Her kuyucuğa 50 mL stop solutionun eklenmesi	31
Şekil 17. 8-OHdG standartlarının hazırlanması	32
Şekil 18. GPX standartlarının hazırlanması	34
Şekil 19. SOD standartlarının hazırlanması	36
Şekil 20. GST standartlarının hazırlanması.....	37
Şekil 21. Katalaz standartlarının hazırlanması	39

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Oksijenin indirgenmesi (Tabakoğlu ve Durgut, 2013)	18
Tablo 2. Oksidatif stres parametrelerinin istatistiksel analiz sonuçları.....	40



1. GİRİŞ

Hastaların veteriner hekimden ve klinik ortamından korkmasına bağı olarak sağıaltımı kabul etmemesi bağı başına çok ciddi bir sorundur. Canlılar korunma içgüdüü ile şoursuzca hekime ve diğıer yardımcılara saldırabilir, ısırabilir, yırtma ve tırmalama gibi fiziksel kökenli zarar verebilir, bu nedenle sağıaltım girişimi sonuçsuz kalabilir. Bu gibi hastaların zapt-ı raptı için en uygun yaklaşım anestezi madde yardımıyla klinik şifaya ulaşmayı sağılamaktır. Yapılan çalışmalarıla çeşitli anestezi ve klinik yöntemler güncellenmiştir. Günümüzde benzeri çalışmaları devam etmektedir.

Bu çalışma ile veteriner klinik cerrahide, deneysel sonuçlarına göre, hastanın müdahale öncesinden başlayan ve sonrasına kadar kontrolü veteriner hekimde olan etkili bir anestezi, sedatif ve antisedatif maddeler kombinasyonunun ratlarda çalışılarak rutin uygulamada kullanılması amaçlanmıştır. Çalışma sırasında; başlangıçta sedatif olarak medetomidin, anestezi olarak ketamin, antisedatif olarak atipemazol kullanılmıştır. Bu deneysel çalışma ile hastaların kan değerlerindeki değişikliklere bağı olarak ortaya çıkan, oksidatif stres parametrelerindeki değerler, birbirleriyle karşılaştırılarak anesteziye bağı oluşabilecek yıkımlanmaların en aza indirgenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı cerrahi müdahalelerde anestezi uygulamaları ve anestezi sonrası antisedan uygulamasının, oksidatif strese oluşturduğu değişiklikleri karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Solunum (Respirasyon) Fizyolojisi

Anesteziden kaynaklı ölümlerin yaklaşık %90'ı, solunum yollarındaki komplikasyonlara bağlı sorunlardan kaynaklanmaktadır. Uçucu anestezipler solunum yolu ile kana karışır. Aynı biçimde oksijen gereksiniminde aynı yollarla karşılanır. Akciğerlerin görevi; arteriyel kanın oksijen ve CO₂ düzeyini normal sınırlarda tutmaktır. Bu görevinde ventilasyon, difüzyon, pulmoner kan akımı önemli rol oynar. Bunlar yeterli olmadığında kan gazlarının volüm ve seviyelerinde dengesizlik oluşur. Akciğer kapillalarının kanındaki gazlar ile alveollerde yer alan gazlar denge içindedir. Ventilasyon ile alveol havası devamlı yenilenmektedir. Burada sadece akciğerler ekspirasyon ile tamamıyla boşalmadığından, bir ventilasyon ile havanın yenilenmesi mümkün değildir. Akciğerdeki alveolar hava, inspirasyon sırasında alınan hava ile birleşir. Mikroorganizmanın en önemli gaz metabolizması O₂ 'nin dışarıdan alınması CO₂ 'nin dışarıya verilmesidir. Solunumu iki şekilde sınıflandırabiliriz. Bunlardan birincisi dış solunum olan O₂ 'nin havadan kana geçmesi ve CO₂ 'in kandan ters yönde çıkmasıdır. İkincisi kan ile dokular arasında olan iç solunumdur. Burada O₂ kılcal damar kanından dokuya girerken, CO₂ dokudan kana geçer (Koç ve ark., 2012).

2.2. Evcil Hayvanlardaki Respirasyon (Solunum) Tipleri

Eupnea: İstirahat halinde iken yapılan solunum şekline eupnea denir (Salcı, 2006).

Dyspnea: Solunum Güçlüğü olarak belirtilen bu durum canlının güçlükle nefes alıp vermesi halidir. Birçok hastalıkta yaygın bir semptomdur. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, hipertiroidi, anemi, obezite gibi bazı tıbbi rahatsızlıklarda kendini göstermektedir. Dyspnea'nın nedeni somatik veya ruhsal olabilmektedir (Gök Metin ve Arıkan Dönmez, 2016).

Hyperpnea: Hızlı ve derin respirasyondur. Solunum derinliğinin artması durumudur. Hiperpneada normalden daha fazla hava solunur. Canlı vücudunun daha fazla oksijene ihtiyaç duyduğu tepkidir. Egzersiz yaparken hiperpne durumu daha çok

belirginleşir. Astım, anemi, soğuk havaya maruz kalma, panik atak, metabolik asidoz gibi bazı rahatsızlıkların varlığında görülmektedir (Dempsey ve ark., 2022).

Polypnea: Hızlı, yüzlek ve aralıklı respirasyondur. Solunum sırasında solunum hacminin ve sıklığının artmasından oluşan klinik semptomdur. Solunum merkezinin uyarılmasına bağlı olarak iki semptomun (taşipne ve hiperpne) birleşmesiyle açığa çıkar. Belli bir uyarının sonucu olarak nefes daha derin ve hızlı hale gelir (Koç ve ark., 2012).

Apnea: Solunumun geçici olarak durması durumudur. Geçici olmayan solunumun durması durumuna arresti denir. Apne tam hava yolu obstrüksiyonunu ifade eder (Young ve ark., 2017).

Hypopnea: Yavaş ve yüzlek respirasyon. Hipopne kısmi hava yolu obstrüksiyonunu ifade eder. Solunum sayısının azalması, derinliğinin azalması veya her ikisinin de azalmasıyla belirginleşir (Wu ve ark., 2019).

Tachypnea: Solunumun anormal hızlanması durumudur. Solunum sık ve hızlıdır fakat düzenlidir. Taşipneyi tetikleyen durum akciğerlerde olması gereken miktardan daha fazla karbondioksit birikmesidir. Süreç ilerledikçe kandaki karbondioksit miktarında yükseliş meydana gelecektir. Sonrasında kanın pH'ı düşmeye eğilim gösterir ve ilgili reseptörlerin kontrolünde beyin uyarımı oluşur. Beyinde biriken karbondioksit miktarını düşürebilmek için dakikada alınan solunum sayısı artar. Taşipne semptomları arasında dudak ve mukozalarda mavi-gri görünüm, ateş, baş dönmesi ve göğüs ağrısı olur (Park ve Khattar, 2022).

2.3. Anestezi Üzerine Etki Eden Faktörler

2.3.1. Anestezi üzerine etki eden biyolojik faktörler

Vücut Yapısı: Büyük yapılı hayvanların bazal metabolik hızı küçük yapılı hayvanlara oranla daha azdır. Bu sebeple küçük yapılı hayvanların daha fazla anestezi maddeye ihtiyaçları vardır (Yılmaz, 2017).

Fiziki Durum: Fazla yağlı hayvanlar kondüsyonu daha iyi olan daha az yağlı ve kaslı hayvanlara oranla daha az anestezi maddeye ihtiyaç duyarlar. Bunun sebebi de

fazla yağlı hayvanların nonmetabolize inaktif dokulara sahip olmasıdır (Yaylak ve Kaya, 2000).

Yaş: Yeni doğan hayvanlarda bazal metabolizma düşüktür. Bu nedenle çok genç ve yaşlı hayvanlar anesteziye karşı daha duyarlıdır (Orhun ve ark., 2020).

Cinsiyet: Erkeklerde bazal metabolizma oranı dişilere göre yaklaşık %7 daha fazladır. Dişilerde gebelik döneminde metabolizma oranı biraz yükselir. Ratlarda anesteziye en duyarlı grubun gebeler, daha az duyarlı grubun dişiler ve en az duyarlı grubun ise erkekler olduğu bildirilmektedir (Anteplioglu ve Temizer, 1968).

Genetik: Tavşanlarda hidrolize atropine ve cocaine karşı; farelerde ise pentobarbitale karşı bir duyarlılık vardır (Erengül, 1992).

Aktivite: Aktivite ile metabolik oran artmaktadır. Aktif hayvanlar diğer hayvanlara oranla daha fazla anesteziye maddeye ihtiyaç duymaktadır. Yapılan çalışmalarda farelerin sabah 7 de pentobarbitale karşı daha duyarlı olduğu, tavşanlarda ise morfine karşı mevsimsel duyarlılığın olduğu bildirilmektedir (Anteplioglu ve Temizer, 1968; Erengül, 1992).

2.3.2. Anesteziklerin alımı, dağılımı ve atılımı üzerine etki eden faktörler

Genel anesteziye maddeler beyin ve medulla spinalis üzerinde etki ederler. İnhalasyon anesteziklerinin çoğu vücut içerisinde metabolize olarak solunum yoluyla, belli bir kısmı deri, idrar ve dışkı yolu ile vücuttan atılır. Bundan dolayı solunum ve dolaşım düzenli olması gerekmektedir. Anesteziklerin alımı, dağılımı ve atılımı üzerine etki eden faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir (Erengül, 1992).

Anesteziye ilacın enjeksiyon oranı ve konsantrasyonu

Özellikle kısa etkili barbitüratlarda çok belirgindir. Daha dilue ve yavaş enjekte edilen anesteziye maddeler daha az etki göstermektedir (Kaya ve ark., 1997).

Solunum durumu

Pulmoner ödem, ateletazi, pulmoner amfizem ve hernia diaframatica durumlarında ventilasyon, ventilasyon-perfüzyon oranı ve alveoler kapiller diffüzyon

değişeceğiinden inhalasyon anesteziğlerinin hem alınımı hem de atılımı değışir (Erengöl, 1992).

Dolaşım

Dokuların kan damarlarından zengin veya fakir oluşu anesteziğ maddelerin dağılımında değışikliğe neden olur. Bu durum anesteziye girişı ve uyanmayı etkiler. Kan hacmindeki azalma karaciğer ve böbreklerdeki kan hacminin azalmasına neden olacağıından ilacın dilüsyonunu azaltır. Bu durum anesteziye girişı kısaltıp uyanma süresini uzatmaktadır. Korku, çabalama ve ateş dolaşım zamanında azalmaya neden olacağıından, anesteziğ ilaç konsantrasyonunun alveoller ile pılmoner arterler arasında dengelenmesi gecikir, kas ve derideki kan akımı artar, anesteziye giriş gecikir ve ihtiyaç duyulan anestezi dozu artar (Kaya ve ark., 1997).

Beslenme

Beslenme abdominal iç organlardaki kan akımını etkileyerek anesteziğ dağılımı etkiler. Karnivorlarda anesteziğden 12-18 saat önce yemek kesilmelidir. Kanatlılar açlığa karşı duyarlıdır. Anesteziğden 6 saat önce aç bırakılması hipoglisemiye yol açar. Yiyeceklerdeki et oranının yüksek olması bazal metabolizmayı % 90 oranında artırarak, kanda şilomikronların çoğalmasına neden olur. Özellikle tiobarbitüratlarla anesteziğde anestezi süresi kısalır (Kaya ve ark., 1997).

Kandaki Değişimler

İnhalasyon anesteziğinde kullanılan anesteziğler, çoğunlukla zayıf asit veya zayıf baz kökenlidir. Doku solunumunun düzensizliği, kandaki olumsuz değışimler ve pH farklılıkları ilacın yapısını bozar: Plazma asidozisinde intraselüler barbitürat artar, intraselüler narkotik konsantrasyonu azalır. Protein bağlama kapasitesindeki yetersizlikler ilacın kullanabilirliği ve atılımını etkiler. Protein bağlama, üremi ve hipoproteinemi tarafından azaltılır (Novak-Jankovič ve Markovič-Božič, 2019).

Preanesteziğ medikasyon ve ilaç kullanımı

Atropin hayvanlarda metabolizma seviyesini hafif yükseltirken, morfin metabolizma seviyesini düşürür. Trankilizan ilaçlar metabolizma seviyesini düşürücü etki

yapar. Antibiyotikler operasyon öncesi, sırasında ve sonrasında bakteriyel enfeksiyonu önlemek amacıyla kullanılır. Antibiyotiklerin çoğunun nöromusküler blokaj yaptığı öne sürülmektedir (Torres-Molina ve ark., 1996).

Mevcut hastalıklar

Hastalıkların metabolizma üzerine etkisi hastalığın süresine bağlı olarak değişir. Toksemiye girmiş bir hastada metabolizma düşer. Bu durumda karaciğer fonksiyonunu yeterince yerine getiremediğinden pentobarbitalin 1/10 oranında azaltılarak verilmesi gerekmektedir. Aksi bir durumda şok meydana gelebilir. Renal yetmezlik bulunan hastalarda anesteziyen kaynaklı toksemi riski artar. Bunu önlemek amacıyla plazma pH'sını değiştirmek ve sıvı tedavisi uygulamak gerekir. Vitamin C yetersizliği bulunan hayvanlar anesteziyen geç uyanmaktadırlar (Yaygınöl ve ark., 2018).

2.4. Anesteziye Kullanılan İlaçların EKG'ye Etkileri

2.4.1. Premedikasyon Ajanları

Premedikasyon sağlıklı olanlarda taşikardi yapar ve EKG'ye etkisi yoktur. Cerrahi müdahalelerden önce taşikardisi olan hastalara atropin uygulamak doğru değildir. Bu gibi durumlarda olan hastaların diastol zamanları kısa olmaktadır. Devamında da koroner kan akımını olumsuz etkileyerek iskemik EKG bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Medetomidin, güçlü bir α_2 -adrenoreseptör agonistidir. Sedatif ve analjezik etkisi vardır (Koçman ve ark., 2019).

Medetomidinin kardiyovasküler sistemi deprese ettiği, bradikardi ile hipertansiyon oluşturduğu ve ilerleyen süre içerisinde hipotansiyon oluşturduğu tespit edilmiştir. Solunum sistemi ve rektal ısıda düşüşe neden olmaktadır (Özaydın ve ark., 2001).

Atropin; düşük dozlarda bradikardi, yüksek dozlarda taşikardi yapmaktadır. Atropinin uygulanması esnasında EKG monitorizasyonu şarttır. Adrenalin; hiperkapni ve elektrolit dengesinin olmadığı durumlarda ventriküler fibrilasyon oluşturabilmektedir. Nöroleptik ajanlar, meperidin, fenotiazin, antihistaminik bunlar normal dozlarda

verildiğinde hastalarda hipoksi, solunum yetersizliği, hiperkapni olmadığı sürece EKG’de değişiklikler yapamamaktadır (Yavuz, 2015).

2.4.2. İndüksiyon Ajanları

Benzodiazepinler (Diazepinler, lorazepam, midazolam) sedatif ilaçlardır. Tek başına kullanıldıklarında EKG’de değişiklik meydana getirmezler. Opioid analjeziklerle kombine edildiklerinde bradikardi oluşturmaktadır. Ketamin; merkezi sinir sisteminin uyarımına bağlı olarak taşikardi yapmaktadır. Diastolik ve sistolik basıncı artırır fakat EKG de değişikliğe neden olmaz. Propofol; en iyi hipnotik ajandır. Yapılan çalışmalarda EKG’yi etkileyecek bulgulara rastlanmamıştır (Kepenek Kavalcı, 2006).

2.4.3. Nöromusküler blokerler (NMB)

Süksinilkolin; depolarizan etkisi sırasında sempatik ve parasempatik gangliondaki nikotinik reseptörleri stimüle eder. Kalbin sinüs düğümündeki muskarinik reseptörleri de uyarıp sinüzal bradikardiye neden olur. Tekrar dozunda etkisi daha da belirginleşir. Anestezi sırasında uyarı oluşturacak bazı durumlar (hiperkarbi, entübasyon) süksinilkolinin bu yöndeki disritmik etkisini artırmaktadır (Koç ve Sarıtaş, 2004).

2.4.4. İnhalasyon Ajanları

Bu ajanların EKG üzerine etkisi değişiklik gösterir. Günümüz dünyasında çoğunlukla kullanılan inhalasyon anestezikler halotan, sevofluran, isofluran, enfluran’dır. Bu anestezikler EKG de değişikliklere neden olur. Vagal stimülasyona, sempatik aktivite artışına ya da her ikisinin kombinasyonuna neden olur. İnhalasyon anestezi kullanıldığında adrenarjik ajanlardan adrenalin, noradrenalin disritmik etkide önemli rol oynarken fenilefrin, efedrin, metoksamin ve mefertermin gibi adrenerjik ajanlar nadiren disritmi oluşturur. Halotan; vagal stimülasyon etkisinden kaynaklı EKG hızı dakikada 40 atıma kadar inebilir. Atropin ile mutlaka düzeltilmelidir. Halotan indüksiyonu sonrası entübasyon uygulanması ventriküler disritmilere neden olmaktadır. Enfluran kullanımında disritmilere daha az rastlanır. Günümüzde en güvenli ve sağlıklı anestezi isofluran ve sevofluran’dır. Yapılan çalışmalara göre EKG üzerine herhangi bir olumsuz etkileri yoktur (Koç ve Sarıtaş, 2004).

2.4.5. Diğer Ajanlar

Narkotik analjeziler

Mepiridin dışındaki tüm opioid analjezikler kalp atım hızını yavaşlatır. Bradikardi, santral vagal nukleusun stimülasyonu ile ortaya çıkar, etki doza bağlı olup ayrıca verilmiş hızı da önemli bir rol oynar. Narkotik analjezikler içinde fentanil'in bu etkisi diğerlerine oranla daha belirgindir. Morfinin SA düğüm üzerine direkt etki ile AV iletiyi deprese ettiği görüşü de vardır. Fentanil için de aynı durum söz konusu olabilir. Bu etki mekanizmasıyla morfin ile fentanil antidisritmik özelliğe sahip olabilir (Pekcan, 2005).

Kolinesteraz inhibitörleri

Nondepolarizan nöromusküler blokun antagonizmasında neostigmin kullanılır. Neostigmin, kolinesteraz inhibitörü olarak kullanıldığında muskarinik etkileri nedeniyle tek başına uygulanmaz. Neostigminin muskarinik etkileri atropinle kalktığında bu iki ajan bir arada kullanılır. Aynı anda kullanıldığında sağlıklı ve sorunsuz hastaların EKG'sinde bir değişiklik olmaz. Yaşlılarda, kardiyovasküler ilaç ve trisiklik antidepresan kullananlarda AV blok, AV ileti bozuklukları, bradikardi ve hatta kardiyak arrest ortaya çıkabilir (Koç ve ark., 2012).

2.5. Anestezik Ajanların Etkime Mekanizmaları

Embriyolojik yönden, en geç oluşmuş merkezler anestezik maddelerden ilk önce etkilenirler. Yani; önce beyin korteksi etkilenir. Daha sonra desedens bir yol izleyerek anestezikler etkisini sürdürür. M. oblangata'yı atlayıp perifere doğru yayılır. Özellikle en önemli sinir N. vagus'a zarar vermeden M. spinalis'e iner, böylece sinir sinapsları paralize olur, alınan tembihler uyarılar yanıtsız kalacağından tehlikeli olabilecek motorik reaksiyonlar ortadan kalkar. Bu genel anestezilerde istenilen bir özelliktir. Bu devrede; hayvanda refleks hareketleri kalkmış ve beyin fonksiyonları geçici olarak durduğundan duyu ve bilinç yok olmuştur. Operasyonların yukarıda sayılan nedenlerden dolayı bu devrede yapılması ve anestezi düzeyinin aynı kalması sağlanmalıdır (Koç ve ark., 2012).

2.6. Premedikasyon

Premedikasyon, anesteziye girişi kolaylaştıran ve anesteziik madde dozunun azaltılarak olası sakıncaları ortadan kaldırmak için uygulanan, anestezinin başlangıcı olarak tanımlanan yöntemdir. Genel anesteziik uygulanmadan önce, preanestezi diye de bildirilen bu yöntemin, farklı kullanım biçimleri tanımlanmıştır. Preanestezi, hayvanın anesteziye girmesini kolaylaştırıp, anestezinin devamlılığını sağlar. Bununla birlikte anesteziden huzurlu bir biçimde uyanmalarını sağlar. Preanesteziik ilaçlar tek başına ya da birden fazla ilacın kombinasyonu biçiminde uygulanır (Çetinaslan ve Apaydın, 2008).

Premedikasyonda kullanılan ilaçların solunum ve dolaşım sistemi üzerindeki zararlı etkileri en az seviyede olmalıdır. Buna bağlı olarak ilaç, ağrı duyusunu azaltmalı, sedasyon oluşturmalı ve hastadaki etkileri geri dönüşümlü olmalıdır. Ancak premedikasyon amacıyla kullanılan ilaçların birçoğu bütün bu özellikleri birarada barındırmaz. O nedenle bu ilaçların kombine olarak kullanılması önerilir, amaçlanan sedasyonun güvenilirliği artar, dozları azalır ve böylece ekonomik olarak katkı sağlanır (Biermann ve ark, 2012; Slingsby ve ark, 2015). Premedikasyon için uygulanacak madde hayvanın fiziki durumu, yaşı, ırk özelliği operasyonun yeri ve süresine göre belirlenmelidir (Ünsaldı, 2019).

Premedikasyonda kullanılan ilaçlar; α 2-adrenerjik agonistleri (detomidin, medetomidin, ksilazin, deksmedetomidin vs), opioidler (buprenorfin, morfin, fentanil, butorfenol, meperidin vs.), benzodiazepinler (diazepam, midazolam), antikolinergikler (atropin sülfat, scopolamin vs.) olarak sınıflandırılabilir (Topal, 2005; Ünsaldı, 2019).

2.6.1. Alfa2-Adrenerjik agonistleri

Detomidine Hydrochloride

Atlarda sedasyon ve aneljezi için kullanılan α 2-adrenerjik agonist bir ajandır. Özellikle atları yatırmadan yapılacak girişimler için önemlidir. Butorphanol ile kombinasyonu daha iyi bir sonuç vermektedir. Kardiyovasküler bozukluk olan canlılarda dikkat edilmelidir (Yaygınöl, 2011).

Medetomidin Hidroklorür

Medetomidin; levomedetomidin ve dexmedetomidin'in aynı dozda birleşmesiyle meydana gelir. Medetomidin, küçük ırk hayvan hekimliğinde sıkça kullanılan α_2 -adrenoseptör agonisti bir sedatif maddedir. α_2 -adrenoseptör agonistlerin asıl hedefi sedasyonu sağlamaktır. Sedatif etkinin süresi normalde 1-2 saat olmasıyla beraber verilen dozla bağlantılıdır ve bazen 6 saate kadar uzayabilir. Ağrıyı kesici etkisi ortalama 1 saat kadardır. Kuvvetli etkiye sahip olmasına karşın ağırlı operasyonlarda yalnız uygulanmazlar (Perk ve Gülamber, 1999; Çetinaslan ve Apaydın, 2008).

Medetomidinin en önemli faydası, etkilerinin atipamezol ile tersine döndürülmesidir. Premedikasyon amacıyla kullanılırsa dozunun azaltılmasında fayda vardır. Medetomidin karaciğerde matabolizmaya uğrar. Etkisi Ksilazin HCL'nin ortalama 40 katı kadardır. Bunun yanında gastrointestinal, endokrin ve solunum sistemleri etkilenir (Çetinaslan ve Apaydın, 2008).

Medetomidin kardiyak strese neden olup bunu, dolaşım sistemindeki kan oksijen derişimini azaltıp ve kan kabondioksit derişimini artırarak meydana getirir. Çoğunlukla kalp atış hızının düşüklüğüne ve bazı canlılarda atrioventriküller kalp hareketine engel olur. Önce hipertansiyon oluşup sonrasında normal ve hipotansiyona bağlı ventriküllerin bir dakikada pompaladığı kan miktarında azalma tespit edilir (Özaydın ve ark., 2001).

Ksilazin Hidroklörür

İlk olarak Batı Almanya'da 1962 yılında sentezlenen sedatif etki gösteren ajandır. İlk zamanlarda insanlarda antihipertansif amaçlı kullanılırken, hayvanlar üzerindeki sedatif etkisi farkedilmiştir. Günümüzde primat, keçi, kedi, sığır ve koyun için yaygın kullanılan güçlü bir sedatifdir (Kayıkçı, 2018). Tavşanlarda sedasyonu sağlar fakat analjezik etkisi zayıftır (Gil ve ark., 2004). Kedi, köpek, tay ve küçük ruminantlarda güçlü sedasyon etkisiyle beraber plesantayı geçmesine rağmen abort oluşturduğu tespit edilmemiştir (Koç ve ark., 2012). Deney hayvanlarında Ketamin Hidroklorür ile kullanıldığında cerrahi anestezi meydana getirir (Richardson ve Flecknell, 2005). Ksilazin'in ruminantlardaki etkisi diğer canlılarla kıyaslandığında 10 kat daha duyarlıdır (Amrahamsen, 2008).

Ksilazin; intramusküler, intravenöz, intraperitoneal ve subkutan şeklinde uygulanabilmektedir. Ksilazin'in sedatif etkisi dışında kas gevşemesini sağlar, analjezi oluşturur ve bu şekilde Ketamin'in sebep olduğu kas sertliğini önlemiş olur. Ksilazin kalp atım sayısında azalmaya neden olur. Sinüs bradikardi, atriyo-ventrikül blok meydana getirebilir (Koç ve ark., 2012). Bradikardi, kardiyak çıkışta azalma, arteriyel kan oksijen seviyesinde düşme meydana getirebilmektedir (Valverde ve ark., 1989; Ambrahamsen, 2008; Karasu ve Genccelep, 2015). Hipotansiyon, doku perfüzyonunda azalma, solunum depresyonu, ataksi, atlarda terlemeye sebep olduğu için kullanımında dikkat edilmesi gerekir (Koç ve ark., 2012).

Hayvan türlerine göre dozları köpeklerde 1-3 mg/kg i.m, kedilerde 1-3 mg/kg i.m, domuzda 2-3 mg/kg i.m, kanatlılarda 5-10 mg/kg i.m şeklinde uygulanmaktadır. Etkisi yohimbine, atipamezol ya da tolazoline ile antagonize edilebilir (Koç ve ark., 2012).

Deksmedetomidin Hidroklorür

Deksmedetomidin, santral etkili spesifik ve selektif bir alfa-2 adrenerjik bir imidazol türevi olan ajandır. Klinik olarak anksiyolitik, analjezik ve sedatif etkisiyle entübasyona ve laringoskopiye karşı oluşan perioperatif anestezi ihtiyacının azaltılmasında kullanılmıştır (Kordan ve Günaydın, 2006).

2.6.2. Opioidler

Morfin Sülfat

Morfin, kuvvetli ağrının giderilmesinde yaygın olarak kullanılan narkotik bir analjeziktir. Gastro-İntestinal hareketlerini kısıtlayarak konstipasyona neden olabilir. Ayrıca solunum ve öksürük refleksi merkezlerini kapsayarak, merkezi sinir sistemini baskılar. Morfin kusmaya sebep olduğundan cerrahi operasyonlarında, bronşiyal astımı olan hastalarda, üreter obstrüksiyonlarında kontrendikedir. Köpeklerde düşük dozda verildiğinde kardiovasküler sistem üzerine etkisi azdır. Yüksek dozda verildiğinde ise hipotansiyon ve bradikardi şekillenebilir. Morfin i.v yolla verildiğinde heyecan, bradikardi ve histaminin açığa çıkmasını sağlar (Koç ve ark., 2012).

Fentanyl Sitrat

Fentanyl morfinden 50-125 kat daha fazla etkilidir. Köpeklerde ratlarda myozis ve sedasyon oluşturur. Fare, kedi ve atlarda mydriazis ve heyecan oluşturur. Kolinerjik etkisi atropinle baskılanır. Naloksan verilmesiyle solunum depresyonu ortadan kaldırılır (Koç ve ark., 2012).

Meperidine Hidroklorür

Etkisi morfine göre 10 kat daha az olan meperidin'in sedatif, analjezik ve spazmolitik özellikleri bulunmaktadır. Kusma, ağız kuruluğu ve solunumu deprese edebilir. Atlarda spazmodik koliklerde spazm çözücü etkisinden kaynaklı kullanılmaktadır (Koç ve ark., 2012).

2.6.3. Benzodiazepinler

Diazepam

Suda çözünmeyen, kas gevşetici ve antikonvüzyon etki gösteren, korku ve heyecanı gideren hipnoz oluşturu bir benzodiazepindir. Çözünür özellikte olmadığı için başka ilaçlarla karıştırılıp kullanılmamalıdır. İntramusküler emilimi yavaş ve ağırlı olduğundan intravenöz uygulama tercih edilir. Deri altı kullanımı uygun değildir. Özellikle köpeklerde operasyondan sonraki süreçte sedasyonu uzatır. Kardiyovasküler sistem üzerinde etkisi yoktur (Bakır ve ark., 1999; Koç ve ark., 2012).

Midazolam Hidroklorür

Veteriner hekimlik sahasında az kullanılan fakat beşeri hekimlikte yaygın kullanılan suda çözünebilen bir sedatif ajandır. Tavşan, gelincik, domuz ve kuş türlerinde etkili sedasyon oluştururken, kedi ve köpeklerde güvenilir sedatif özellik taşımaz. Midazolam dokuları irrite edici özellikte olmadığı gibi kas içi uygulandığında iyi emilir (Koç ve ark., 2012).

2.6.4. Antikolinerjikler

Atropin Sülfat

Atropa belladonna bitkisinin yapraklarının ekstraksiyonundan elde edilir. Genel anestezilerde premedikatör madde olarak uygulanabilmektedir. Otonom sinir sisteminde kolinerjik fibrillerin miyonöral birleşim noktasındaki asetilkolini baskılayıp etkisini ortadan kaldırır (Anteplioğlu ve Temizer, 1968). Solunum yolu mukozlarının sekresyonunu azaltıp, bronşları genişletip entübasyon esnasında larengo spazmını engeller. Köpekte atropin kanda hızlıca kaybolurken tavşan, fare ve kediler atropinin çoğu karaciğer enzimi ile yıkımlanır (Koç ve ark.,2012).

2.7. Anestezi

Anestezi; an (yokluk) ve isthesia (his, duyu) eklerinden oluşmuştur. Yani Anestezi, ‘hissizlik, duyusuzluk’ anlamındadır. Reanimasyon ise Re (yeni) ile Animation (oluşum, yaşam) eklerinden ibarettir. Yani Reanimasyon, ‘yeniden oluşum, yeniden yaşam’ demektir (Ünsaldı, 2019).

Anestezinin tarihi aslında 1776 yılında bir rastlantı olarak Joseph Priestly’nin nitrik asitten azot protoksit temin edilmesiyle başlamıştır. Humphry Davy 1779 yıllarında azot protoksit inhalasyonunu uygulayıp kendisinde deneyerek ağrısız bir biçimde dış çekimi yapmıştır (Gürkan, 2017).

Anestezi modern tıpta olağanüstü bir durum olarak gösterilsede, çoğu canlı için anestezi ajanların solunması kötü bir vaziyet olarak görülmekteydi. 1872 yılında kloralhidratın damar içi olarak uygulanmasıyla ilk başarılı damar içi anestezi atılımıyla sağlanmıştır. Bunu sağlayan ilk kişi Pierre-Cyprien Ore’dır ve Kloralhidrat anestezisinin kloroformdan daha baskın olduğunu varsaymıştır (Robinson ve Toledo, 2012).

Anestezi yaşam fonksiyonlarında önemli bir farklılık oluşturmadan, kalıcı olmayan şuur yitirmesi, tepkilerde sıkışma ve ağrı yitimi oluşumudur. Şöyle ki genel anestezipler, organizmada sedatif etki, şuur yitirmesi, çizgili kaslarda gevşeme meydana getirir. Anestezi maddeler, beyincik, medüller merkezler, ruhsal, kortikal merkez ve merkezi sinir sistemini dejenere eder (Ünsaldı, 2019).

Canlılarda küçük cerrahi müdahaleler, radyografi, yara bakımı, dikişlerin alınması, idrar ve kan örneklerinin toplanması, göz, kulak ve ağız muayeneleri, tırnak kesimi, banyo, bandaj yapılması, kateter ve diren uygulamalarında hayvanlara anestezi veya sedasyon yapılmaktadır (Kayıkçı, 2018).

Enjektabl ilaçların etkinliği hızlıdır bu sayede inhalasyon anesteziye kolay girilmesini sağlar ve kullanılan dozu azaltır bununla beraber kısa süreli anestezi meydana getirir. Bu tür anestezi maddeler uygulanırken oluşan anestezinin süresi, solunum ve kalp sistemi üzerindeki etkisi uygulama yolu önemlidir (Dudgale, 2011).

Genel olarak dissosiyatif anestezi (tiletamin-zolazepam, ketamin), steroid anestezi (alfaksalon) barbitüratlar (pentobarbital, tiyopental), non-barbitüratlar (etomidatp, ropofol) ve nöroleptanaljezi yer alır (Wenger ve ark, 2010; Mohammad ve ark, 2012).

2.7.1. Dissosiyatif anestezi

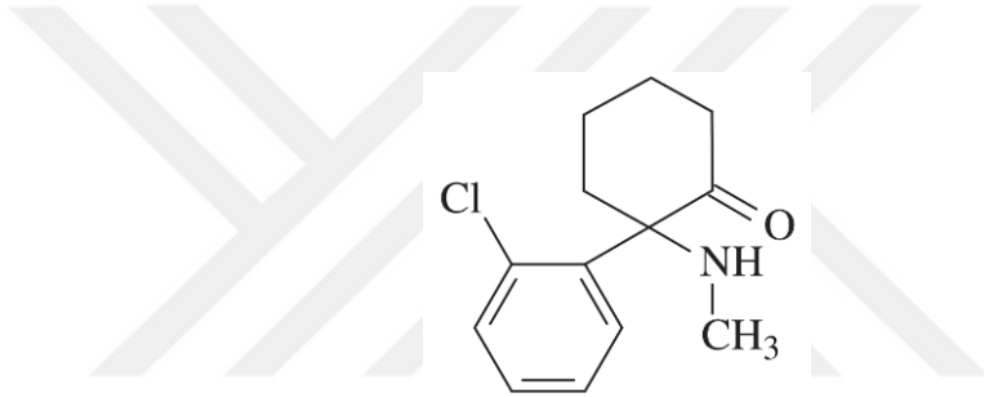
Bu sınıf anestezide yer alan tiletamin, ketamin gibi anestezi canlılarda dissosiyatif anestezi olarak bilinen, hastanın çevresiyle olan bağlantısını koparan anesteziyi gerçekleştirir. Etki süreleri daha uzun olan bu anestezi damar içi ve kas içi olarak uygulanabilir. Bu anestezi maddeler bazı reflekslerin kaybolmasına izin vermez ve canlı anestezide girmemiş gibi görülsede çevresinden gelen ışık ve sese karşı duyarsız kalır (Buisman ve ark, 2015).

Tiletamin Hidroklorür

Tiletamine-zolazepam, önemli bir trankilizan ve dissosiyatif anestezi. Köpek ve kedilerde teşhis, tanı ve küçük cerrahi müdahaleler için damar içi ve kas içi olarak kullanılır. Yüksek dozlarda kullanıldığında anestezi, düşük dozlarda kullanıldığında sedasyon sağlayan bir ilaç kombinasyonudur. Ayrıca bu anestezi kombinasyonu tavşan ve kobaylarda genel anestezi amacıyla kullanılmaktadır (Alkan, 1998; Kaya ve ark., 2002).

Ketamin Hidroklorür

Ketaminin ortaya çıkışı 1962 yılında Parke-Davis Eczacılık şirketin'den Calvin Stevens'in yapmış olduğu kuvvetli halüsinojenik aracı fensiklidine bir başka seçenek bulurken ortaya çıkan sakinleştirici olmayan, enjekte edilebilir, yapay bir disosiyatif anesteziktir. Ketamin, bir fensiklidin türevidir ve glutamatin tam agonisti olan N -metil- D - aspartat reseptörünün rakipsiz bir antagonistidir (Şekil 1) (Dinis-Oliveira, 2017). Ketamin suda ve yağda çözünür. Bu özelliğinden dolayı kas içi, damar içi, intratekal, rektal, oral, derialtı ve inhalasyon metodlarıyla genel olarak uygulanmaktadır (Moffat ve ark., 2011; Dinis-Oliveira, 2017).



Şekil 1.Ketaminin yapısı

Ketamin metabolizmasına hepatic mikrozomal enzimler aracılık eder. Bronkodilatasyona, kardiyovasküler sistemin ve sempatik sinir sistemin uyarımına neden olur. Ketamin; hafıza kaybı, ağrı kesici ve merkezi sinir sistemini yavaşlatma etkileri olan tek anestezi ajandır. Bundan dolayı anestezi uygulamasında yıllardır tercih edilmektedir. Ketaminin antidepresan etkisi senelerdir bilinmektedir. Klinik öncesi uygulamalarda antidepresan maddelere özgü etki yaptığı görülmekteydi. Sonraki uygulamalarda ise ketaminin subanestezi dozlarının başarılı bir antidepresan ilaç olduğu bildirilmektedir (Zanos ve ark., 2018).

Ketaminin aynı zamanda yangıyı önleyici etkisi de bulunmaktadır ve bunu proinflatuar sitokinlerin yüksek seviyede üretilmesinin engellenmesiyle yapmaktadır. Ketaminin, bağışıklık yanıtından dolayı nükleer faktör KB, nitrik oksit sentazı, interlökin

6, C -reaktif protein ve tümör nekroz faktör- α içeren proinflamatuvar sitokin üretimini engellediği belirtilmiştir. Ketaminin bazı bağışıklık uyarımdan evvel ya da ilerleme aşamasında uygulanması yangının kontrolünü ve azaltılmasına fayda vermektedir (Zanos ve ark., 2018).

2.8. Anesteziden Uyanma

Anesteziden uyanma süresi anestezinin kullanım özelliğine, anestezi dozuna, hayvanın yaşına, türüne ve bulunduğu ortamın şartlarına göre değişiklik göstermektedir. İnhalasyon anestezisine son verildiğinde akciğer alveollerinden emilen volatil anestezi buharları, akciğer alveolleri yolu ile organizmadan ayrılır. Anesteziden uyanma esnasında venöz kandaki yoğunluk, arteriyel kandaki yoğunluktan fazla olur. Enjeksiyon formunda kullanılan narkotik ilaçlardan dolayı anesteziden uyanma inhalasyona göre farklılık göstermektedir. Enjektabl olan anestezi maddelerdeki anesteziye girme süresi 10-15 dakika ile 48 saate kadar uzayabilmektedir. Dolayısıyla anesteziden çıkış süresinde doğru orantılı olarak yavaş olur (Koç ve ark., 2012).

Atipamezol Hidroklorür

Atipamezol, α_2 adreno reseptör agonisti olan ilaçların etkisini yok eden α_2 adreno reseptör antagonist ilaçlarındandır. Bir alfa-2 adreno reseptör antagonist olan atipamezol, yaygın olarak medetomidin veya deksmedetomidin kaynaklı sedasyonu tersine çevirmek ve iyileşmeyi kısaltmak için uygulanır. Bugüne kadar, atipamezolün sedasyona karşı antinosisepsiyon üzerindeki potansiyel farklı etkilerine ilişkin spesifik araştırmalar azdır ve kesin kanıt sağlamamaktadır. Medetomidin sonrası sedasyon daha uzun sürüyor gibi gözükse de, sedasyon kalitesi ve antinosisepatif etkinlik deksmedetomidin ve medetomidin için benzerdir (Siegenthaler ve ark., 2020).

2.9. Oksidatif stres

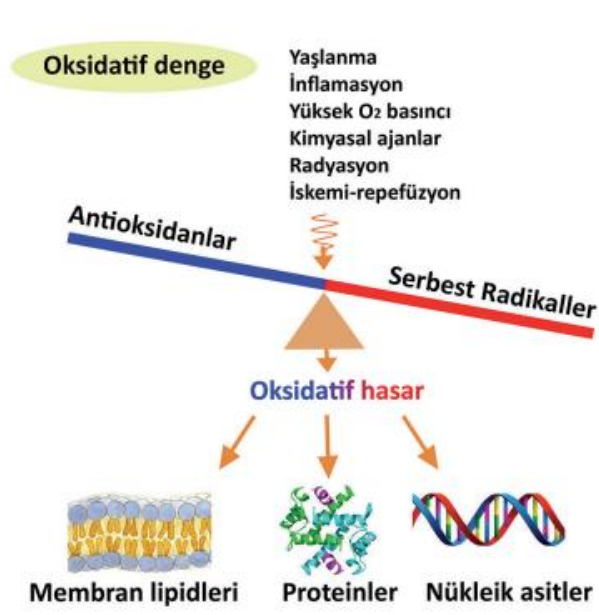
Bu kavramın ilk kullanımı 1956'da kauçuk kimyasıyla başlamış olarak görülmektedir. 1970 yılında, "hücreler oksidatif strese maruz" ifadesi eritrositlere H_2O_2 ilave edilmesini anlatmak için kullanılmıştır. 1985'ten beri bu kavram, hücrelere ve organlara oksidatif hasarı anlatmaktadır (Sies ve ark., 2017).

Bütün organizmalarda oksidatif stres oluşabilmektedir. Oksidatif stres ilk başta kanser olmak üzere, organizmadaki birçok sinir sistemi fonksiyonlarının zarar görmesine sebep olan rahatsızlıkların (pulmuner fibrosis, obezite, astım, miyokardiyal enfeksiyon, inflamatuvar bozukluklar, alzheimer ve parkinson, katarakt, dislipidemi, ürolithiasis, sistemik 11 lupus eritromatozu, arteroskleroz ve hipertansiyon) patogenezinin yükümlüdür (Rahman ve ark, 2012).

Oksidatif stres, canlılarda çevresel faktörlere bağlı olarak özellikle de enfeksiyon oluşumunda reaktif türlerin yüksek seviyede meydana gelmesiyle oluşmaktadır (Dal, 2015).

Serbest radikaller, bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektronu kapsayan moleküllerdir. Organizma sistemlerinde serbest radikaller olağan metabolik durumların ilerlemesinde ve bir takım tanıdık olmayan ürünlerin (ksenobiyotikler) metabolize edilmesi esnasında meydana gelebildiği gibi canlıların radyasyon vb. dış faktörlere maruz bırakılmasıyla da oluşabilir (Gür ve ark., 2020).

Serbest radikallere ait nitrojen türleri ve reaktif oksijen (RNS ve ROS) normal hücre biyotransformasyonları ile bağlantılı olarak ortaya çıkarılır. Serbest radikaller proteinler, nükleik asitler, lipidler ve karbonhidratlar gibi makromoleküllere tesir ederek oksidatif hasara neden olan, reaktif kimyasal ürünlerdir. Normal koşullarda radikal toksisitesi ve serbest oksijen radikalleri ile koruyucu antioksidan sistem üretiminde bir balans bulunmaktadır. Oksidanlar ve antioksidan arasındaki bu balansın oksidanlar aleyhine oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres rahatsızlıklarda moleküler ve hücrel doku dejenerasyonu meydana gelmesi oluşumlarının bir parçasıdır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).



Şekil 2. Oksidatif denge (Özcan ve ark., 2015).

Aerobik organizmaların, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü esnasında oksijen molekülü indirgenir ve yan ürün olarak lipid peroksit, süperoksit, nitrik oksit ve hidroksil gibi değişik reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller oluşur (Freeman ve ark., 1982). Serbest radikaller, reaktif nitrojen ve reaktif oksijen türleri olarak gruplandırılır. RNS molekülleri peroksinitrit, nitrik oksit olup vücudun normal metabolik reaksiyonları sırasında az miktarda üretilirler. ROS olarak adlandırılan moleküller ise; singlet oksijen, superoksit anyon radikali, hidrojen peroksit, ozon, hidroksil radikalleri, alkil radikali, peroksil radikali, organik peroksit radikali, perhidroksil radikali, hipoklorik asit, alkoksil radikalidir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Tablo 1. Oksijenin indirgenmesi (Tabakoğlu ve Durgut, 2013)

$O_2 + e + H^+ \rightarrow HO_2^{\cdot}$	Hidroperoksil radikali
$H O_2^{\cdot} \rightarrow H^+ + O_2^{\cdot}$	Süperoksit radikali
$O_2^{\cdot} + 2H^+ + e \rightarrow H_2O_2$	Hidrojen peroksit
$H_2O_2 + e \rightarrow OH^- + \cdot OH$	Hidroksil radikali
$\cdot OH + e + H^+ \rightarrow H_2O$	

Oksidatif stresin birçok patolojik ve fizyolojik durumlarda önemli bir faaliyeti vardır. Eritrositler, peroksidasyona karşı yüksek duyarlılıkları sebebiyle biyomembranlardaki oksidatif hasarı incelemek amacıyla bir model olarak kullanılmıştır. Eritrositlerin egzersiz ve hipoksi gibi şartlarda oksidatif strese maruz kalması lipid peroksidasyonuna, hücrel morfolojide değişikliklere, protein çapraz bağlanmasına, hemolize ve membran proteinlerinin konformasyonuna neden olmaktadır (Fujino ve ark., 2000).

2.9.1. Oksidatif stres parametreleri

8-Hidroksi-2-guanozin (8-OHdG)

8-OHdG guanosinin oksidatif bir türevi olan bir RNA nükleosididir. 8-hidroksiguanozin seviyelerinin ölçümü, RNA hasarına yol açan oksidatif stresin biyobelirleyicisi olarak kullanılır (Yılmaz, 2010).

DNA'da 8-OHdG hasarının birikmesi, nörodejenerasyon ve kanser dâhil olmak üzere çeşitli patolojilere neden olabilir. 8-OHdG tarafından analiz edilen önemli ölçüde değiştirilmiş temel hasar seviyesi, bu tür patolojiler için potansiyel olarak erken bir tanı biyobelirteçtir. Bununla birlikte, 8-OHdG hasarının doğru ve tekrarlanabilir nicelleştirilmesi çok büyük çaba gerektirir ve farklı hücre türlerinde özellikle zorlayıcı bir konudur. 8-OHdG gibi yeni geliştirilen tanısal biyobelirteçlerin doğrulanması, en uygun tahlil teknolojisinin aranmasını içerir. 8-OHdG'nin miktar tayini, son zamanlarda analitik (HPLC, LCMS/MS) veya immünolojik analizlere (ELISA, IF, AKLIDES) dayanan çeşitli metodolojilerle gerçekleştirilmiştir (Korkmaz ve ark., 2018).

Oksidatif DNA hasarının birçok hastalığın patogenezinde ve özellikle de karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Timin yapısındaki metil gruplarından H atomunu ayrıştırarak ve 2-deoksiribozun C-H bağlarından veya üst seviyede reaktivite içeren hidroksil radikalleri protein ve lipidlerde olduğu gibi DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu ilave ederek DNA molekülü ile reaksiyona girer bunun sonucunda Timin peroksil radikalleri indirgenir ve timin glikol, hidroksihidroperoksit, 5-formilurasil ve 5-hidroksimetilurasil, 5 -hidroksi 5-metilhidantoin gibi oksidasyon elementlerine dönüşürler (Breen ve Murphy, 1995). DNA baz mutasyonlarından en çok tanınan enzim 8-OHdG'dir. Guanin molekülünde Hidroksil radikalleri 8. durumda etkileşim göstererek oksidasyona neden olur. DNA değişime uğrar ve oksidatif hasar

sonucunda 8-OHdG meydana gelir. Ayrıca Cu^{2+} iyonları H_2O_2 ile etkileşime girer ve DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek çekim gücü ile bağlanarak DNA'nın zarar görmesine neden olurlar. DNA'nın 8-OHdG formunda oksidatif değişikliğe uğraması, DNA hasarının ölçülmesinde kullanılır (Özcan ve ark, 2015).

Malondialdehit (MDA)

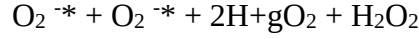
Reaktif oksijen türevi (ROT) bileşikler; hücrelerin biyokimyasal tepkileri esnasında oluşan kuvvetli toksik bileşenlerdir. ROT bileşikler nükleik asit, protein ve lipid gibi makromolekülleri oksidasyona uğratabilir. Hücre zarlarındaki doymamış yağ asitleri oksidasyona karşı hassasiyetli olup, oksidasyonu lipid peroksidasyon zincir tepkilerini oluşturur. Sonuç olarak, lipid peroksitler ve ara maddeler oluşur. Hücre membranlarının fizyolojik faaliyetlerini ve niteliklerine etki eden bu ürünlerin en bilineni MDA'dır (Erişir ve ark., 2018).

MDA, Pilz ve ark.'nın 2000 yılında yapmış olduğu bir deney sonucu ortaya çıkmıştır. Normal oda sıcaklığındaki numunenin 2,4-dinitrofenilhidrazin ile türevlendirilmesi ile meydana gelen MDA hidrazonunun, belirli metodlarla ayrıştırılması yönteminin başkalaşması sonucu oluşmuştur. Numunelerdeki MDA değerleri standart eğri üzerinden hesaplanıp nmol/ml olarak tanımlanmıştır (Erçin ve ark., 2019).

MDA tayini, tiyobarbitirik asit ile MDA'nın tepkisiyle 532 nm dalga boyunda hesaplanan renkli bileşik meydana getirmesiyle ortaya çıkar. Tetrametoksipropan sabit bir şekilde kullanılır ve sonuçlar nmol/ml olarak ifade edilir. Bu metotta tiyobarbitürük asit ile tepkimeye giren ürünler ölçülür ve literatürlerde TBARS olarak adlandırılmaktadır (Eken, 2016).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD; süperoksit anyon ve ROS radikallerine karşı değerli bir antioksidan savunma sistemidir. SOD, farklı bir süperoksit radikalini hidrojen perokside indirgenmesini katalize etmekle görevlidir ve bununla beraber süperoksit radikalini O_2 molekülüne yükseltir (Aslankoç ve ark., 2019).



SOD'un Cu-SOD, Mn-SOD ve Cu-Zn-SOD olmak üzere üç farklı izoformu vardır (Sanyal ve ark., 2009). SOD 1, lizozomlarda, sitoplazmada ve nükleer bölmelerde bulunan 372,000 dalton ağırlığında bir enzimdir. SOD 1 gen mutasyonları Amniyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Down sendromu gibi hastalıklarının patofizyolojisini oluşturmaktadır (Zelko ve ark., 2002). SOD 2, pulmoner toksisite, hücre farklılaşmasında ve tümörögenesis ile uyarılan hipokside majör rol alan ve aerobik hücrelerin mitokondrisinde yer alan 23,000 dalton ağırlığında olan bir enzimdir. Ayrıca, SOD 2 gen mutasyonları az rastlanan ailesel motor nöron hastalıkları, idiyopatik kardiyomiyopati ve erken yaşlanma ile ilişkilendirilebilir (Takada ve ark., 2002). SOD 3, SOD enziminin son keşfedilen üyesidir. Vasküler düz kas hücrelerinin enzim kaynağı olarak düşünülen SOD 3, yüksek ölçüde buradan sentezlediği belirtilmiştir. SOD 3 enzimi damar duvarlarında yüksek oranda bulunan 135,000 dalton ağırlığında, sinoviyal sıvıda, lenfte ve plazmada da bulunan bir enzimdir (Fattman ve ark., 2003). SOD 3, heparine karşı yüksek çekim gücüne sahiptir. Bundan dolayı heparan sülfat protein kinaz C ve heparin aracılı mekanizma ile SOD 3 ekspresyonunu düzenleyebilir. SOD 3 seviyelerinin düzenlenmesi, koroner arter rahatsızlıkları, hipertansiyon, diyabet ve iskemi/reperfüzyon hasarı, ateroskleroz gibi hastalıkların patogeneğinde önemli bir rolü vardır (Aslankoç ve ark., 2019).

Farelerde SOD 3'ün, suprakiazmatik çekirdek, striatum, glial hücreler, hipokampus, beyin omurilik sıvısında yer aldığı bildirilmektedir. Bu nedenle, SOD 3 ekspresyonu, travmatik beyin hasarı, öğrenme ve bellek, serebral iskemi gibi nörolojik hasarlarla ilişkilendirilebilir. Ayrıca akut akciğer hasarı ve inflamasyonu, romatoid artrit patogeneğinde önemli rol oynar (Fattman ve ark., 2003). Buğday çimi, lahana, brokoli, Brüksel lahanası ve arpa çimi gibi kaynaklar SOD enzimini içerirler. SOD seviyesindeki azalma serbest radikal oluşumunda artışa neden olmaktadır. SOD seviyesi yaşlanma ile azalmaktadır. Günlük SOD desteği hastalıklara yakalanma şansını, yaşlanma sürecini azaltır ve bağışıklık sistemini korur (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Katalaz (CAT)

CAT enzimi temelde peroksizomlarda bulunur. Canlı hücrelerinin mitokondrilerinde yer almamakla beraber nadir görülen tek örneği sıçan kalbinde bulunan mitokondridir. Mitokondride O_2 'nin suya indirgenmesi esnasında, total oksijen tüketiminin %1-2'si, güçlü bir şekilde hidrojen peroksiti ve süperoksit gibi sitotoksik türlerin meydana gelmesine neden olur. Artış gösteren süperoksit radikalleri mitokondriyi zarara uğratar. Araştırmalara göre, CAT gen aktivitesinin değişime uğraması ve genetik polimorfizm ile canlılarda oksidatif DNA hasarı ve kanser hassasiyeti riskinin yükseldiği, CAT'ı kodlayan gendeki polimorfizmin sonucunda mental hasarların gelişim gösterdiği ifade edilmektedir. Farklı araştırmalarda, CAT seviyesi düşük olan canlıların hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus gibi hastalıklara daha yatkın oldukları ve nadiren neoplazmadan ve ateroskleroz etkilendikleri belirtilmektedir. Bundan dolayı en çok çalışılan enzim gruplarından biri CAT'dir. Farklı organizmalarda antioksidan araştırmalarının temelini oluşturmaktadır (Aslankoç ve ark., 2019).

Katalaz tetramerik alt ünitelerden oluşur. Katalaz oksidatif strese karşı önem arz eden 240000 molekül ağırlığında bir enzimdir. Hücre içi H_2O_2 seviyesini düzenlemektedir. Sitoplazma ve endoplazmik retikulumda az bulunmasına karşın, mitokondri ve peroksizom da fazla miktarda bulunmaktadır. Katalaz enzimi ekspresyonu; proliferasyon dönemdeki granülasyon dokusunda ve yara iyileşmesi esnasında oldukça yüksek bulunmuştur. Yara bölgesinde H_2O_2 radikallerinin oluşumuna engel olarak detoksifikasyonda önemli bir rolü vardır. H_2O_2 seviyesinin yara bölgesinde aşağı seviyede olması katalaz enzimin düzenleyici görevleri arasındadır (Aksoy ve ark, 2014).

Glutasyon S –transferaz (GST)

GST gen ailesi, indirgenmiş glutasyonun (GSH) farmasötikler ve çevresel kirleticiler gibi çok sayıda substrat ile konjugasyonu yoluyla, belirli yaşam süreçleri ve detoksikasyon ve toksikasyon mekanizmaları için kritik olan genleri kodlar. GST genleri, oksidatif strese tepki olarak yukarı regüle edilir ve birçok tümörde açıklanamayacak şekilde aşırı eksprese edilir, bu da kanser kemoterapisi sırasında sorunlara yol açar (Nebert ve Vasiliou, 2004).

Glutasyon Peroksidaz (GPX)

GPX sitozolde hidrojen peroksidi ve mitokondriyi suya parçalayan değerli bir antioksidandır. Yaygın olarak faaliyeti selenyuma bağlıdır. Selenyuma bağlı- GPX ve selenyumdan bağımsız- GPX olarak guruplandırılır. GPX temel aktivitesi oksidatif strese karşı hücreyi korumadır. Yapılan çalışmalarda düşük GPX seviyeleri antioksidan sistemin hasarına neden olur. Sonuç olarak, fonksiyonel proteinler ve membran yağ asitlerinde oksidatif hasarın meydana gelmesine bağlı olarak nörotoksik hasarın ilerlemesi ve nörodejenerasyon ile daimî hasarların meydana gelmesi antioksidan savunma sisteminin hasarını ortaya çıkarmaktadır (Aslankoç ve ark., 2019).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma'nın ilk aşaması 23/03/2022 tarihinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi'nde diğer aşamaları Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28/01/2021 tarih ve 2021/05-07 sayılı oluru ile yürütüldü.

3.1. Çalışma Prosedürü

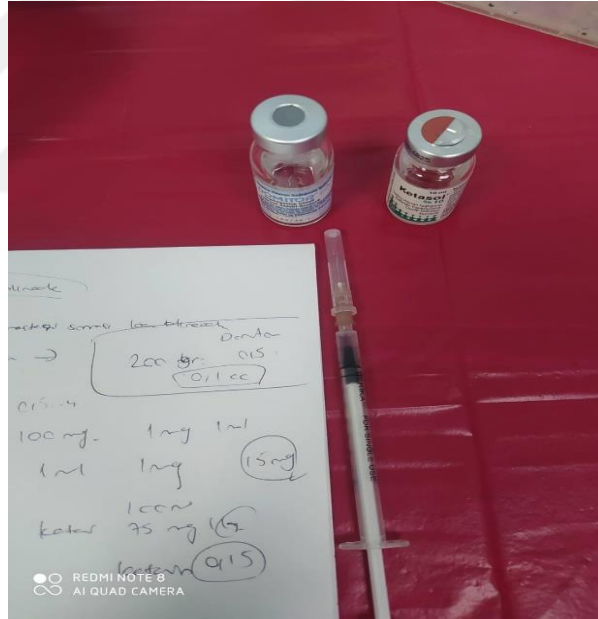
Çalışmada 24 Adet Wistar Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı. 1. grupta bulunan 8 adet rat kontrol grubunu oluşturdu ve bu gruptaki ratlara herhangi bir uygulama yapılmadı. 2. grupta bulunan 8 adet rata Medetomidin HCl-Ketamin HCl kombinasyonu uygulandı. 3. grupta bulunan 8 adet rata ise Medetomidin HCl-Ketamin HCl ile anestezi sonrasında Atipamezol HCl uygulandı. Medetomidin Hidroklorür (Domitor[®], Zoetis, Türkiye) 150-300 µg/kg dozunda i.p olarak, Ketamin Hidroklorür (Keta-Control[®], Doğa İlaç, Türkiye) 80-100 mg/kg dozunda i.p olarak ve Atipamezol (Antisedan[®], Zoetis, Türkiye) 0,5 mg/kg dozunda i.p olarak uygulandı.



Şekil 3. Çalışmada kullanılan rat örneği

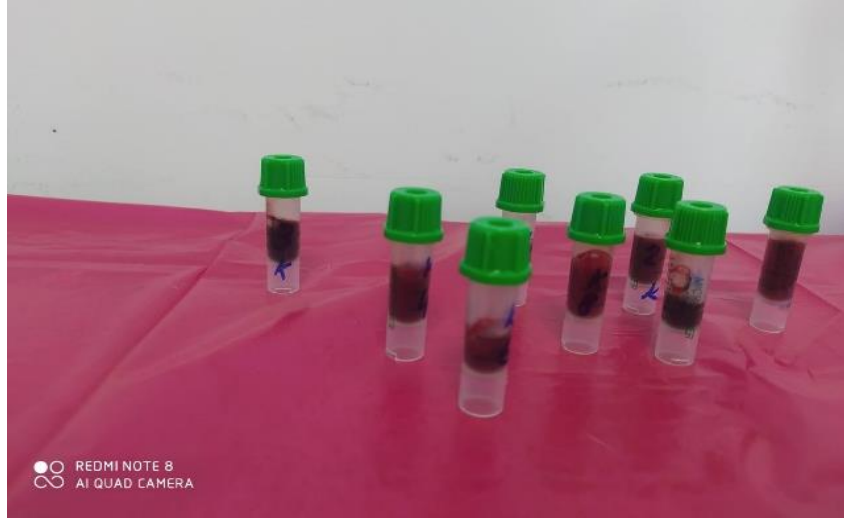


Şekil 4. Anestezi uygulaması sonrası rat kontrolü



Şekil 5. Medetomidin HCl ve Ketamin HCl uygulama dozu hesaplanması

Anestezi sonrasında gruplardan gerekli işlemler uygulanması için EDTA içeren tüplere kan örnekleri alındı.



Şekil 6. Kontrol grubundan alınan kan örnekleri

Anestezi öncesindeki oksidatif stres parametrelerine bakmak için birinci gruptaki kontrol grubu ratlardan vena coccygealisten 0,25 ml kan alındı. İkinci grupta olan hayvanlardan anestezi sonrasında kan alındı, üçüncü gruba ise anestezi madde ve anesteziyen erken uyandırmak amacıyla uygulanan antisedatif madde verildikten sonra kan örnekleri kalpten 0,25 ml alındıktan sonra santrifüj (3500 rpm, 10 dk.) işlemi yapıp uygun koşullarda oksidatif stres parametreleri (8-OHdG, MDA; protein oksidasyonu, GST, SOD, CAT, GPX) üzerine olan etkilerinin araştırılması için laboratuvara gönderildi. İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS 26.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Gruplar normal dağılım gösterdiğinden, gruplar arasındaki farkların incelenmesinde ANOVA testi, post-hoc karşılaştırmalarda ise Duncan testi kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı.



Şekil 7. Deneylerimizde çöktürme işlemi için kullandığımız santrifüj cihazı

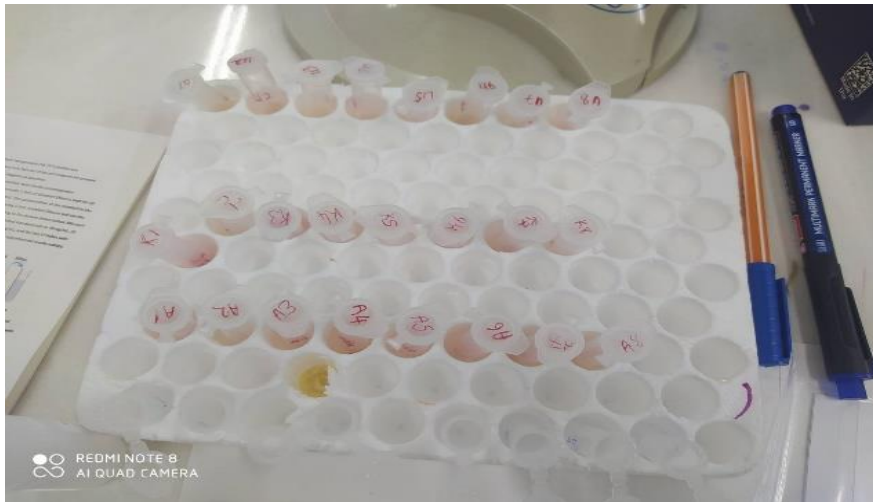


Şekil 8. Deneylerimizde kullandığımız Vorteks cihazı

3.1.1. MDA Ölçülmesi

Solüsyon Hazırlanması

Kullanmadan önce tüm numuneler ve kit bileşenleri oda sıcaklığına getirildi. Tüm numuneler, çalışma standartlarını ve reaktifleri kit prosedürüne uyarak aşağıdaki gibi hazırlandı.



Şekil 9. Deneylerde kullandığımız serum örnekleri

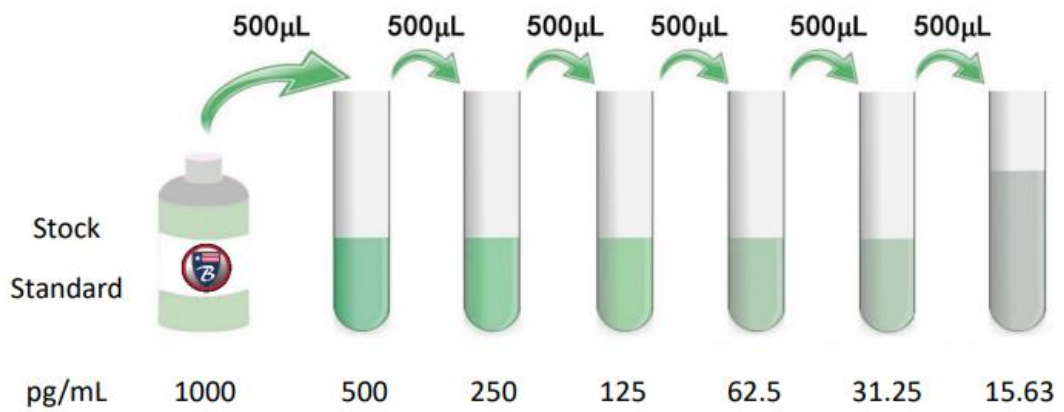
1. 25x yıkama tamponunu distile su ile 1x çalışma konsantrasyonuna seyreltildi.



Şekil 10. Seyreltilme işlemi

2. Flakonu açmadan önce Biotinlenmiş konjugat (1x) santrifüjlendi. Biotinlenmiş konjugat 100 kat seyreltildi. Önerilen 100 kat seyreltme, 990 mL Biotinlenmiş-Konjugat Seyreltici ile 10 mL Biotinlenmiş-konjugat şeklinde yapıldı.

3. Standart hazırlanması; Standardı 1,0 mL standart Diüent ile sulandırıldı, hafifçe çalkalayıp oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Standardın stok solüsyondaki konsantrasyonu 1000 pg/mL'dir. 0,5 mL standart içerisinde Dilüent bulunan 7 adet tüp hazırlandı ve aşağıdaki şekile göre bir çift dilüsyon serisi oluşturmak için seyreltilmiş standardı kullanıldı. Sıradaki transferden önce tüpler iyi bir şekilde karıştırıldı. Şekildeki sayılar baz alınarak 7 nokta seyreltilmiş standart hazırlandı ve standart seyrelticili son EP tüpleri 0 pg/mL olarak sonlandırıldı.

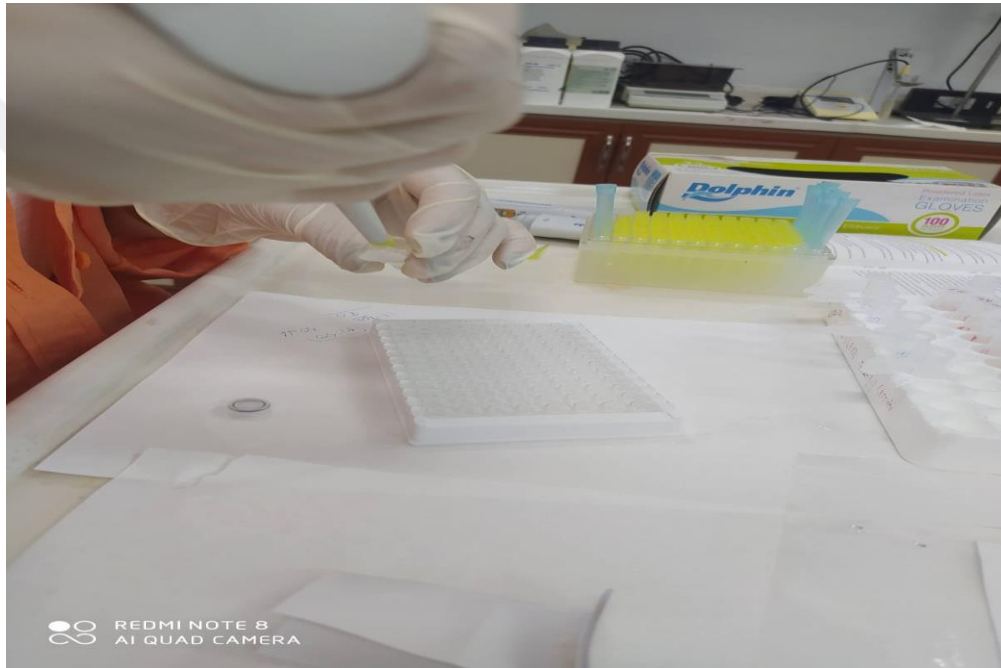


Şekil 11. MDA standartlarının hazırlanması

4. Streptavidin-HRP (1x)- Şişe açmadan önce santrifüj edildi. Streptavidin-HRP, 100 kat seyreltildi. 100 kat seyreltme, 990 mL HRP Seyreltici ile 10 mL Streptavidin-HRP şeklinde yapıldı.

Testin Yapılışı

1. Standart solüsyon kuyucuklarına 50 mL Biyotinlenmiş Konjugat (1x) eklendi, karıştırıldı ve yapışkan filmlerle kaplandı. Daha sonra 37°C’de 1 saat inkübe edildi.



Şekil 12. Standart solüsyon kuyucuklarına 50 mL Biyotinlenmiş Konjugatın (1x) eklenmesi



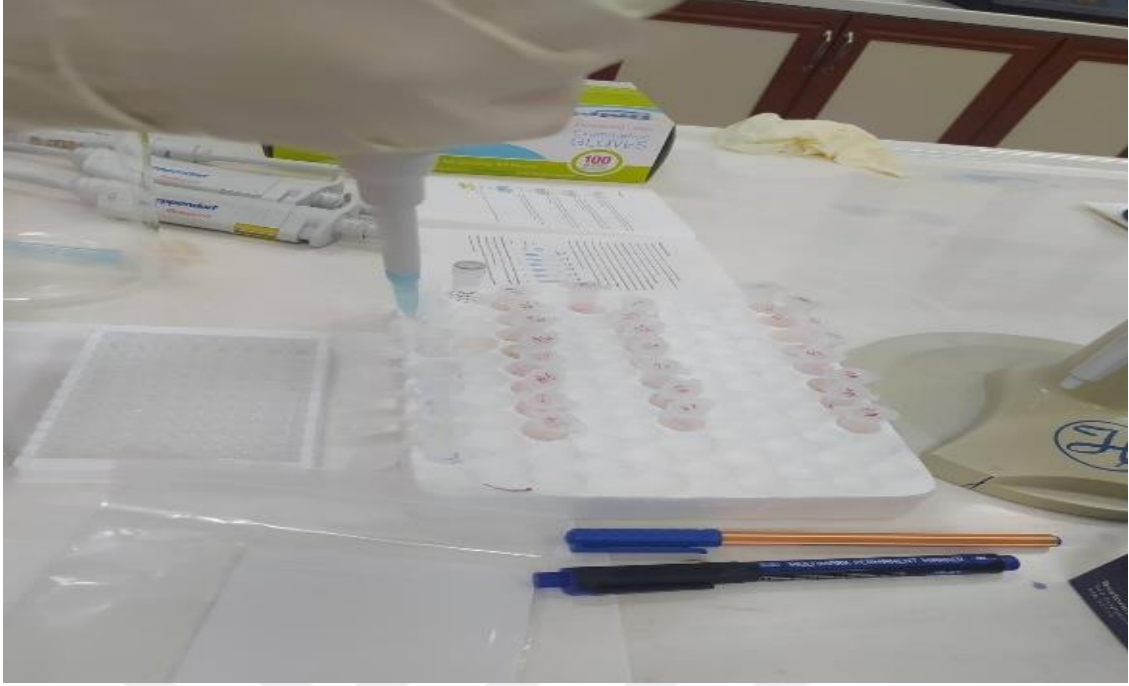
Şekil 13. Yapışkan filmle kaplama işlemi

2. Üç kez yıkama yapıp, 200 mL yıkama tamponu ile yıkandı.



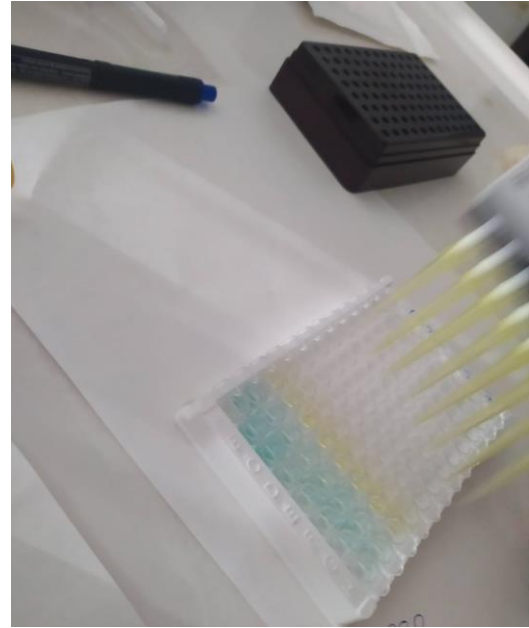
Şekil 14. Yıkama işlemi

3. Her kuyucuğa 100 mL streptavidin-HRP (1x) eklenildi. Sağlanan yapışkan filmlerle örtüldü. 1 saat 37°C'de inkübe edildi.



Şekil 15. Her kuyucuğa 100 mL streptavidin-HRP'nin (1x) eklenmesi

4. Her bir kuyucuğun aspirasyon işlemi yapıldı ve yıkama işlemi toplam beş kez 200 mL yıkama tamponu yapıldı.
5. Her kuyucuğa 90 mL substrat solüsyonu konuldu ve 37°C'de 20 dakika karanlıkta inkübe edildi.
6. Her kuyucuk içerisine 50 mL stop Solution eklendi.



Şekil 16. Her kuyucuğa 50 mL stop solutionun eklenmesi

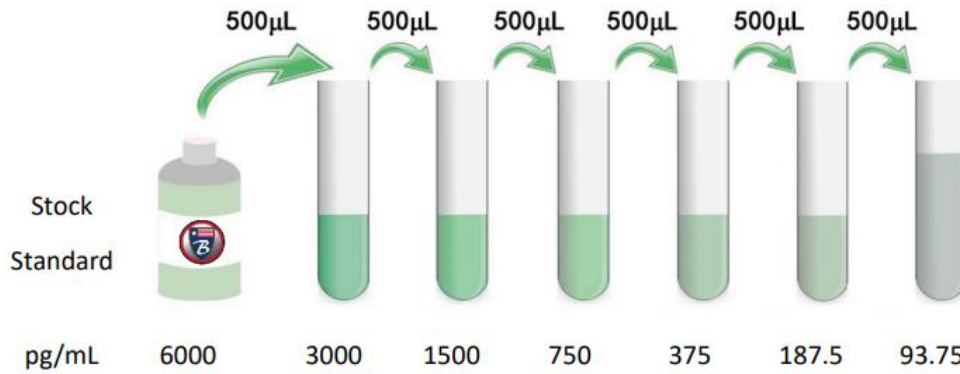
7. Her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm’de 39 °C ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu yardımıyla 5 dakika içinde belirlendi.

8. Her numune, standart ve kontrol için çift okumaların ortalamasını alındı. Y ekseninde Sıçan MDA konsantrasyonu ile standart bir eğri meydana getirildi. Bu standart eğriye göre sonuçlar logaritmik olarak hesaplandı.

3.1.2. 8-OHdG ölçilmesi

Solüsyon Hazırlanması

1. Kullanmadan önce tüm numuneleri ve kit bileşenlerini oda ısısına (18-25) getirildi.
2. 25x yıkama tamponunu çift buharlı su ile 1x çalışma konsantrasyonuna seyreltilti.
3. Şişeyi açmadan önce Biotinlenmiş Konjugat (1x) santrifüjlendi. Biotinli konjugat 100 kat seyreltilti.
4. Standart-Standart'ın sulandırma işlemi 1,0 mL Standart seyreltici ile yapıldı, 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi, yavaş bir şekilde çalkalandı (köpürmemesi için). Standartın stok solüsyondaki konsantrasyonu 6000 pg/mL'dir. Sıradaki transferden önce tüpler iyi bir şekilde karıştırıldı. 6000 mg/mL, 3000 mg/mL, 1500 mg/mL, 750 mg/mL, 375 mg/mL, 187,5 mg/mL, 93,75 pg/mL gibi 7 nokta seyreltilmiş standart belirlendi.



Şekil 17. 8-OHdG standartlarının hazırlanması

5. Streptavidin -HRP (1x) şişeyi açmadan önce santrifüjlendi. Streptavidin -HRP, 100 kat seyreltilti.

6. TMB substratı- Sterilize edilmiş uçlarla gerekli dozda solüsyonu aspire edildi.

Testin Yapılışı

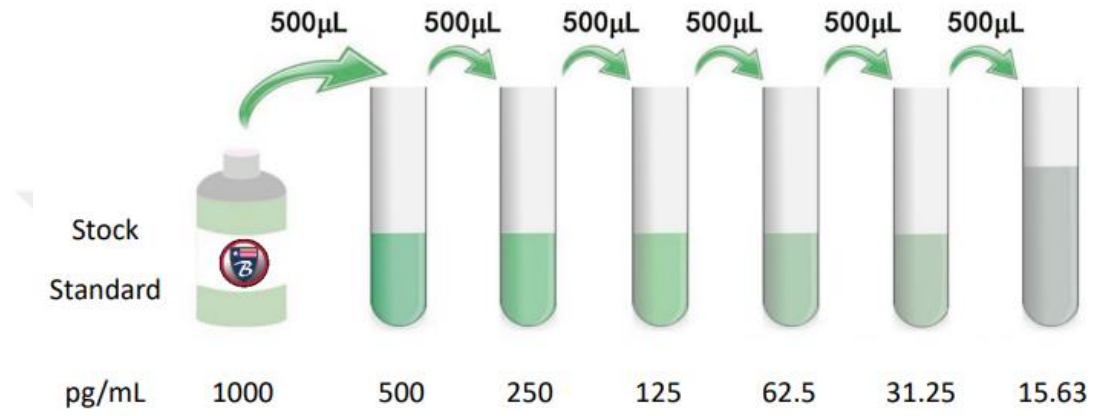
1. Kullanmadan önce tüm numuneler ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tüm numuneler, kontroller ve standartlar iki kez test edildi.
2. Tüm numuneler, reaktifler ve çalışma standartları önceki bölümlerde belirtildiği gibi hazırlandı.
3. Standart Diluent Buffer ile bir kör kuyucuk ayarlandı. Kuyu başına 50 mL standart eklendi. Her kuyucuğa 50 mL Biotinylated-Conjugate (1x) eklendi. İyice karıştırıldı sağlanan yapışkan filmlerle kaplandı. 1 saat 37°C'de inkübe edildi.
4. Her kuyucuğa aspire işlemi yapıldı ve işlemi toplam üç yıkama tekrarlayarak yıkandı. Otomatik yıkayıcı ve çok kanallı pipet kullanarak her kuyuyu yıkama tamponu (200 mL) ile doldurarak yıkanıp temizlendi. İyi performans sağlanması adına her adımda sıvı tamamen çıkarıldı. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Plakayı ters çevrilip, temiz kâğıt havlulara kurulandı.
5. Her kuyucuğa 100 mL streptavidin-HRP (1x) eklendi. Sağlanan yapışkan filmlerle üzeri örtüldü. 1 saat 37 °C'de inkübe edildi.
6. Her hazne yıkanıp, aspire edildi işlem toplam beş kez yapıldı. Çok kanallı pipet ve otomatik yıkayıcı vasıtasıyla kuyular yıkama tamponu (200 mL) ile doldurarak yıkandı. Her adımda sıvı tamamen çıkarıldı. Son yıkamadan sonra, aspire edildi kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Plakayı ters çevirip temiz kâğıt havlularla kurutuldu.
7. Her kuyucuğa 90 mL substrat solüsyonu konuldu. 20 dakika 37°C'de inkübe edildi. Plaka karanlıkta, cereyan ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutuldu. Plakayı doğrudan ışık altına yerleştirmekten kaçınıldı.
8. Her kuyucuğa 50 mL durdurma solüsyonu eklendi. En yüksek standart konsantrasyonunu içeren ilk dört kuyu belirgin mavi renk oluşturuldu.
9. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanıldı her kuyucuğun optik yoğunluğu 5 dakikada belirlendi.

3.1.3. GPX Ölçülmesi

Solüsyon Hazırlanması

1. Kullanmadan önce tüm numuneler ve kit bileşenleri oda ısısına (18-25 °C) getirildi.
2. 25x yıkama tamponunu çift buharlı suyla 1x çalışma konsantrasyonuna seyreltilti.

3. Standart çalışma solüsyonu- Standardı 1,0 mL standard diluent ile sulandırıldı, oda sıcaklığında 10 dakika tutuldu, hafifçe çalkalandı (köpürmemesi için). Standardın stok solüsyondaki konsantrasyonu 1000 pg/mL'dir. 0,5 mL Standart Dilüentli 7 tüp hazırlanıp aşağıdaki şekile göre bir çift dilüsyon serisi oluşturmak için seyreltilmiş standardı kullanıldı. Sıradaki transferden önce tüpler iyi bir şekilde karıştırıldı. Aşağıda belirtilen sayılar gibi 7 nokta seyreltilmiş standart ayarlanıp, standart seyrelticili son EP tüpleri 0 pg/mL olarak sonlandırıldı.



Şekil 18. GPX standartlarının hazırlanması

4. Biotinlenmiş antikor ve streptavidin-HRP kullanılmadan önce stok biyotinlenmiş Antikor ve streptavidin-HRP santrifüj edildi. Sırasıyla Biotinlenmiş Antikor Seyreltici ve HRP Seyreltici ile çalışma konsantrasyonuna 100 kat seyreltildi.

5. TMB substratı- Sterilize uçlarla gerekli dozda solüsyon aspire edildi.

Testin Yapılışı

1. Seyreltilmiş numune, standart ve kör için kuyucuklar belirlendi. Kör için 1 kuyu Standart için 7 kuyu hazırlandı. Uygun kuyucuklara 100 mL standart çalışma solüsyonu veya 100 ml numune eklendi. 37 °C'de 80 dakika inkübe edildi.

2. Her kuyunun sıvısı çıkarıldı. Solüsyon aspire edildi ve her kuyucuk 200 mL yıkama solüsyonu ile yıkayıp 1-2 dakika bekletildi. Plakayı emici kâğıt üzerine oturatarak tüm kuyulardan kalan sıvı tamamen çıkarıldı. 3 defa tamamen yıkandı. Son yıkamadan sonra, aspire edidi. Plakayı ters çevrilip ve emici kâğıt ile kurulandı.

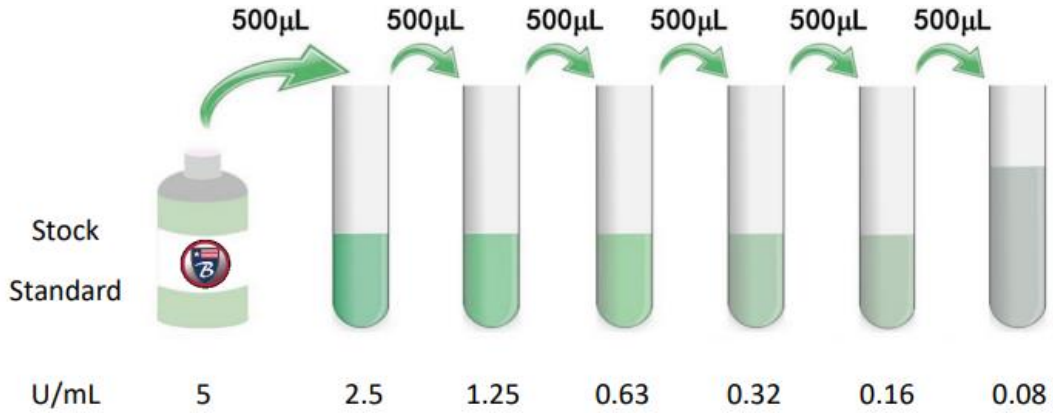
3. Her bir kuyucuğa 100 mL biyotinlenmiş antikor çalışma solüsyonu ilave edildi, kuyular plaka kapatıcı ile örtüldü ve 50 dakika 37°C'de inkübe edildi.

4. Aspirasyon, yıkama işlemi toplam 3 kez tekrarlandı.
5. Her kuyucuğa 100 mL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklendi, kuyular plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
6. Aspirasyon, yıkama işlemi toplam 5 kez tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 90 mL TMB Substrat solüsyonu ilave edildi. Yeni bir plaka kapatıcı ile kapatıldı. 20 dakika 37 °C'de inkübe edildi. Işıktan uzak tutuldu. TMB Substrate solüsyon eklendiğinde sıvının maviye döndüğü görüldü.
8. Her kuyucuğa 50 ml durdurma reaktifi eklendi. Plakanın kenarına hafifçe vurarak sıvı boşaltıldı. Renk değişimi görüldü. Durdurma reaktifinin yerleştirme sırası, TMB Substrat solüsyonununkiyle aynı oldu.
9. Plakanın altındaki su damlasını ve parmak izini çıkarıldı ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına bakıldı. Sonrasında mikropilaka okuyucuyu aktifleştirilip 450 nm'de ölçüm yapıldı.

3.1.4. SOD ölçülmesi

Solüsyon Hazırlanması

1. Kullanmadan önce tüm numuneler ve kit bileşenleri oda ısısına (18-25 °C) getirildi.
2. 25x yıkama tamponunu çift buharlı su ile 1x çalışma konsantrasyonuna seyreltilti.
3. Standart çalışma solüsyonu- Standardı, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi 1,0 mL standart diluent ile sulandırıldı ve hafifçe çalkalandı (köpürtmeyecek şekilde). Standardın stok solüsyondaki konsantrasyonu 5 U/mL'dir. 7 adet tüp 0,5 mL standart seyreltici içerecek şekilde hazırlandı ve aşağıdaki şekile göre bir çift dilüsyon serisi oluşturmak için seyreltilmiş standart kullanıldı. Sıradaki transferden önce tüpler iyi bir şekilde karıştırıldı. 5 U/mL, 2.5 U/mL, 1.25 U/mL, 0.63 U/mL, 0.32 U/mL, 0.16 U/mL, 0.08 U/mL gibi 7 nokta seyreltilmiş standart kuruldu ve Standard Diluent ile son EP tüplerini 0 U/mL olarak yapıldı.



Şekil 19. SOD standartlarının hazırlanması

4. Biotinlenmiş Antikor ve Streptavidin-HRP kullanmadan önce stok Biotinlenmiş Antikor ve Streptavidin-HRP santrifüjlendi. Sırasıyla Biotinlenmiş Antikor Seyreltici ve HRP Seyreltici ile çalışma konsantrasyonuna 100 kat seyreltildi.
5. TMB substratı-Sterilize uçlarla gerekli dozda solüsyonu aspire edildi.

Testin Yapılışı

1. Seyreltilmiş numune, standart ve kör için kuyucuklar belirlendi. Kör için 1 kuyu standart için 7 kuyu hazırlandı. Uygun kuyucuklara 100 mL standart çalışma solüsyonu ilave edildi. Plaka kapatıcı ile örtüldü. 80 dakika 37 °C 'de inkübe edildi.
2. Her kuyunun sıvısı çıkarıldı. Çözeltilinin aspire işlemi yapıldı. Her kuyucuğa 200 mL 1 x yıkama solüsyonu ile yıkandı ve 1-2 dakika bekletildi. Plakayı emici kâğıt üzerine oturarak tüm kuyulardan kalan sıvı tamamen çıkarıldı. 3 kez tamamen yıkandı. Son yıkamadan sonra kalan yıkama tamponunu boşaltarak veya aspire ederek çıkarıldı. Plakayı ters çevirip emici kâğıt ile kurutuldu.
3. Her kuyucuğa 100 mL Biotinlenmiş Antikor çalışma solüsyonu eklenildi, kuyucukları plaka kapatıcı ile kapatıp ve 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
4. Yıkama işlemini toplam 3 defa yapıldı.
5. Her kuyucuğa 100 mL Streptavidin -HRP çalışma solüsyonu eklendi, kuyucukları plaka kapatıcı ile kapatıp ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edildi.
6. Yıkama işlemini toplam 5 defa yapıldı.
7. Her kuyucuğa 90 mL TMB Substrate Solution eklendi. Yeni bir Plate mühürleyici ile kaplandı. 20 dakika 37 °C' de inkübe edildi. Karanlıkta bırakıldı. Sıvıya TMB Substrat Solüsyonu eklendiğinde maviye döndü.

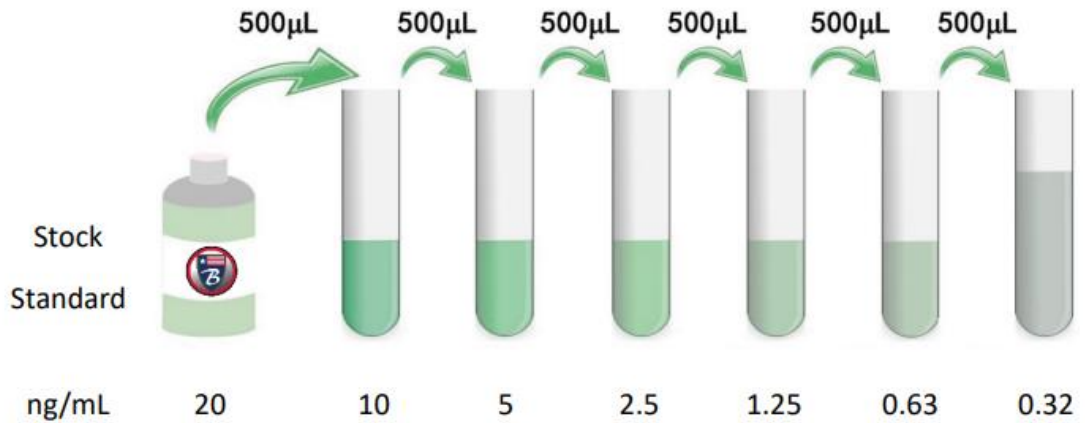
8. Her kuyucuğa 50 mL durdurma reaktifi eklendi. Durdurma reaktifi eklendiğinde sıvı sarıya döndü. Plakanın kenarına vurarak sıvı karıştırıldı. Durdurma reaktifinin ekleme sırası, TMB Substrate Solution ile aynı oldu.

9. Plakanın altındaki su damlasını ve parmak izi çıkarıldı ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığını doğrulandı. Ardından mikropilaka okuyucuyu çalıştırıp ve hemen 450 nm'de ölçüm yapıldı.

3.1.5. GST Ölçülmesi

Solüsyon Hazırlanması

1. Tüm kit bileşenleri ve numuneler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi (18-25).
2. 25x yıkama tamponu çift buharlı suyla 1x çalışma konsantrasyonuna seyreltilti.
3. Standart çalışma solüsyonu- Standardı 1,0 mL standart seyreltici ile sulandırıldı, oda sıcaklığında 10 dakika tutulup, hafifçe çalkalandı (köpürtmeyecek şekilde). Standardın stok solüsyondaki konsantrasyonu 20 ng/mL'dir. 0,5 mL Standart Seyreltici içeren 7 tüp hazırlandı ve aşağıdaki şekile göre bir çift dilüsyon serisi oluşturmak için seyreltilmiş standart kullanıldı. Bir sonraki transferden önce her tüp iyice karıştırıldı. Aşağıdaki gibi 7 nokta seyreltilmiş standart oluşturulup, standart Diluent ile son EP tüpleri 0 olarak boşaltıldı.



Şekil 20. GST standartlarının hazırlanması

4. Biotinlenmiş Antikor ve Streptavidin -HRP: kullanmadan önce stok biyotinlenmiş Antikoru ve streptavidin -HRP santrifüjlendi. Sırasıyla biyotinlenmiş antikor Seyreltici ve HRP Seyreltici ile çalışma konsantrasyonuna 100 kat seyreltilti.
5. TMB substratı -Sterilize edilmiş uçlarla gerekli dozda solüsyonu aspire edildi.

Testin Yapılışı

1. Seyreltilmiş numune, standart ve kör için kuyucukları belirlendi. Kör için 1 kuyu standart için 7 kuyu hazırlandı. Uygun kuyucuklara 100 mL standart çalışma solüsyonu veya 100 mL numune eklendi. Plaka kapatıcı ile kapatıldı. 80 dakika 37°C'de inkübe edildi.
2. Her kuyunun sıvısı çıkarıldı, solüsyon aspire edildi ve her kuyucuğa 200 mL yıkama solüsyonu ile yıkanıp 1-2 dakika bekletildi. Plakayı absorban üzerine oturatarak tüm kuyulardan kalan sıvıyı tamamen çıkarıldı. 3 defa tamamen yıkandı. Son yıkamadan sonra, aspire ederek kalan Wash buffer çıkarıldı. Plaka ters çevrilip ve emici kâğıt ile kurulandı.
3. Her bir kuyucuğa 100 mL Biyotinlenmiş Antikor çalışma solüsyonu eklenildi, kuyucukları plak kapatıcı ile kapatıp ve 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
4. Yıkama işlemini toplam 3 kez yapıldı.
5. Her kuyucuk içerisine 100 mL streptavidin HRP çalışma solüsyonu eklendi, kuyucukları plaka kapatıcı ile kapatıp ve 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
6. Toplam 5 defa aspirasyon işlemi yapıldı.
7. Her kuyucuğa 90 mL TMB substrat solüsyon ilave edildi. Yeni bir plak kapatıcı ile kapatıldı. 20 dakika 37°C'de inkübe edildi. Karanlıkta bekletildi. Sıvı, TMB Substrat Solüsyonu eklendiğinde maviye döndü.
8. Her kuyucuğa 50 mL durdurma reaktifi eklendi. Durdurma reaktifi eklendiğinde sıvı sarıya döndü. Plakanın yan tarafına vurarak sıvı karıştırıldı. Durdurma reaktifinin ekleme sırası, TMB Substrat solüsyonu ile aynı zamanda oldu.
9. Plakanın altındaki su damlasını ve parmak izini çıkarıp ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığı doğrulandı. Ardından mikrolaka okuyucuyu çalıştırıp ve hemen 450 nm'de ölçüm yapıldı.

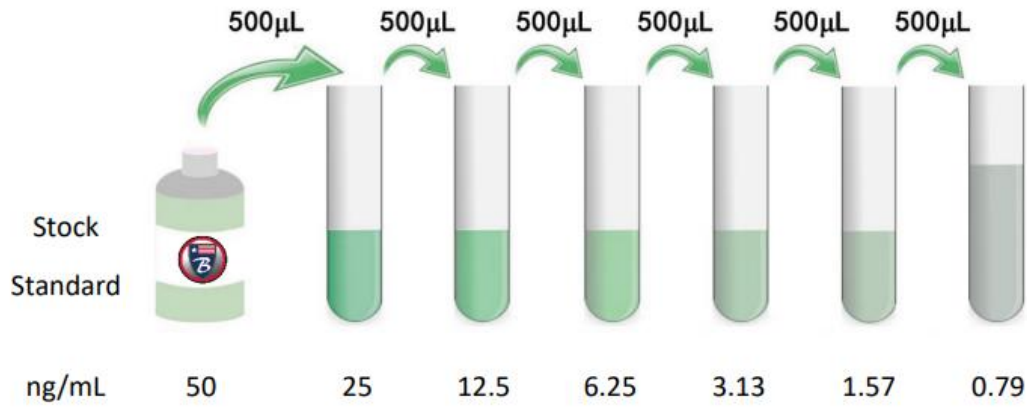
3.1.6. Katalaz Ölçülmesi

Solüsyon Hazırlanması

1. Kullanmadan önce tüm hazırlanan reaktifler ve malzemeler oda sıcaklığında bekletildi. Kullanmadan önce tüm reaktifler karıştırıldı, flakonların içinde köpük oluşturmamaya özen göstererek iyice karıştırıldı.

Testin Yapılışı

1. Kullanmadan önce tüm numuneler ve kit bileşenleri oda ısısına (18-25°C) getirildi.
2. 25x yıkama tamponunu çift buharlı suyla 1x çalışma konsantrasyonuna seyreltilti.
3. Standart çalışma solüsyonu-Standart'ı 1,0 mL standart seyreltici ile sulandırılıp, oda sıcaklığında 10 dakika tutuldu, hafifçe çalkalandı (köpürmemesi için). Stok solüsyondaki standardın konsantrasyonu 50 ng/mL'dir. 0,5 mL standart seyreltici içeren 7 tüp hazırlandı ve aşağıdaki şekile göre bir çift dilüsyon serisi oluşturmak için seyreltilmiş standart kullanıldı. Sonraki transferden önce tüpler iyi bir şekilde karıştırıldı. Aşağıda belirtilen sayılar gibi 7 nokta seyreltilmiş standart ayarlandı ve standart seyrelticili EP tüpleri 0 ng/mL olarak sonlandırıldı.



Şekil 21. Katalaz standartlarının hazırlanması

4. Biotinlenmiş Antikor ve Streptavidin-HRP: Kullanmadan önce BiotinylatedAntibody ve Streptavidin-HRP santrifüjlendi. Sırasıyla Biotinlenmiş Antikor Seyreltici ve HRP Seyreltici ile çalışma konsantrasyonu 100 kat seyreltilti.
5. TMB substratı- Sterilize edilmiş uçlarla gerekli dozda solüsyon aspire edildi.

4. BULGULAR

Tablo 2. Oksidatif stres parametrelerinin istatistiksel analiz sonuçları

Parametre	Gruplar	N	Ort±SS	Minimum	Maximum	P
MDA (pg/mL)	a	8	41,83±2,43 ^b	38,08	44,18	0,032*
	k	8	41,18±3,21 ^b	37,22	47,68	
	u	8	44,90±2,64 ^a	39,10	47,15	
	Total	24	42,64±3,13	37,22	47,68	
GST (pg/mL)	a	8	1,23±0,05 ^b	1,15	1,32	0,009*
	k	8	3,49±2,63 ^a	0,4	8,49	
	u	8	1,18±0,34 ^b	0,7	1,78	
	Total	24	1,96±1,83	0,4	8,49	
GPX (ng/mL)	a	8	17,93±3,21 ^a	13,27	22,8	0,021*
	k	8	18,81±2,72 ^a	14,34	21,54	
	u	8	14,62±2,69 ^b	11,13	18,87	
	Total	24	17,12±3,32	11,13	22,8	
SOD (U/mL)	a	8	0,26±0,06 ^c	0,11	0,33	0,000***
	k	8	0,58±0,01 ^b	0,55	0,60	
	u	8	0,69±0,13 ^a	0,45	0,91	
	Total	24	0,51±0,20	0,11	0,91	
Katalaz (pg/mL)	a	8	1,43±0,21 ^a	1,07	1,76	0,000***
	k	8	0,83±0,26 ^b	0,48	1,21	
	u	8	1,28±0,09 ^a	1,12	1,41	
	Total	24	1,18±0,32	0,48	1,76	
8-OHdG (pg/mL)	a	8	370,25±2,47 ^c	364,76	373,51	0,000***
	k	8	377,50±1,59 ^b	374,43	378,99	
	u	8	382,21±3,95 ^a	376,20	387,12	
	Total	24	376,66±5,71	364,76	387,12	

*p<0,05; *** p<0,001; a, b, c: Aynı sütunda yer alan ve farklı harf ile gösterilen alt gruplar arasındaki farklar önemlidir.

MDA ile yaptığımız çalışma adına önemli bulgular elde edilmiştir(*p<0,05). Kontrol grubu (Ort±SS değeri; 41,18±3,21^b ile antisedatif olarak Atipamezol Hydrochlorüd uyguladığımız grup (Ort±SS değeri; 41,83±2,43^b) aynı harf derecelendirmesini almış olup, anesteziden kendiliğinden uyanan grup (Ort±SS değeri; 44,90±2,64^a) ise farklı bir istatistik harf derecelendirmesi olduğundan çalışma için anlamlı bir sonuç elde edilmiştir.

Katalaz enzimi için kontrol grubuna (Ort±SS değeri; 0,83±0,26^b) herhangi bir anestezi madde uygulanmadan kan alınma işlemi uygulandı. Alınan kan örneğine uygun prosedür uygulandıktan sonra elde ettiğimiz sonuç şunu gösterdi; Katalaz için ortalama standart sapma değerimiz ile anesteziden kendiliğinden uyanmasını beklediğimiz grup (Ort±SS değeri; 1,28±0,09^a) ve antisedatif madde olarak Atipamezole Hydrochloride (Ort±SS değeri; 1,43±0,21^a) uyguladığımız grup arasında çalışma için önemli arz eden bir sonuç tespit edilemedi.

GST enzim değerine baktığımızda kontrol grubu (Ort±SS değeri; 3,49±2,63^a) ortalama standart sapma değeri ile antisedatif uygulanmayan grup (Ort±SS değeri; 1,18±0,34^b) ve antisedatif olarak atipamezol uyguladığımız gruplar (Ort±SS değeri; 1,23±0,05^b) arasında da fark olarak azalan bir değer görülmekte fakat aynı derecelendirme olduğu için çalışmanın amacı açısından anlamlı bir bulgu tespit edilemedi.

Çalışmada kullandığımız, istatistik olarak farklılık ortaya koyan enzimleri ele aldığımızda şu sonuçları görmekteyiz; GPX enziminin değerlendirmesine bakılacak olursa kontrol grubumuzun (Ort±SS değeri; 18,81±2,72^a) istatistiklere göre ortalama standart sapma değeri ile Atipamezol Hidroklorür uyguladığımız grup (Ort±SS değeri; 17,93±3,21^a) aynı harf derecelendirmesine sahiptir. Fakat kendiliğinden uyanan grupta (Ort±SS değeri; 14,62±2,69^b) farklılık meydana gelmiş olup istatistik olarak değeri düşük çıkmıştır.

SOD enzim değerinde kontrol grubumuz (Ort±SS değeri; 0,58±0,01^b) ve diğer iki grup arasında önemli bir istatistik fark tespit edilmiştir. Her iki değerinde ortalama standart sapma değerleri fark göstermiş olup kontrol grubundaki normal değerinden daha az bir değer görülmektedir.

8-OHdG enzimini ele aldığımızda çalışmamız için en önemli farkı burada görmekteyiz. Yapılan istatistik analiz sonucunda kontrol grubumuz (Ort±SS değeri; 377,50±1,59^b) ile hem anestezi sonrası antisedatif olarak Atipamezol HCl uyguladığımız grup (Ort±SS değeri; 370,25±2,47^c) hem de kendiliğinden uyanmasını beklediğimiz grup (Ort±SS değeri; 382,21±3,95^a) arasında fark vardır bu durum çalışma için önemli bir değer orataya koymaktadır. Atipamezol HCl uyguladığımız gruptaki değer düşüş gösterirken kendiliğinden uyanan grup kontrol grubuna göre artış göstermektedir.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Oksidatif hasar, hücre içi ROS tarafından üretilir, çoğu mutajenik olan apuridik/apirimidinik veya toksik lezyonların oluşmasına ve DNA baz modifikasyonlarına, tek ve çift sarmal kırılmalarına neden olur. Bu bilgiler doğrultusunda, ROS hastalıkların etiyolojisinde yer almakla kalmaz, ayrıca meydana getirilen DNA hasarı da zararlı biyolojik sonuçlara doğrudan katkıda bulunabilir (Salmon ve ark., 2004). 8-OHdG hücre içi reaktif oksijen türlerinin en yaygın ürettiği lezyondur. Bu lezyon mutasyonlara neden olur ve yüksek oranda mutajenik olarak kabul edilir (Du ve ark., 2012). SOD, GPX ve CAT antioksidan enzimler çoğunlukla oksidatif stresin belirteçleri olarak kullanılır ve bu biyobelirteçler, normal hücre fonksiyonu için homeostazın korunmasında önemlidir (Patlolla ve ark., 2009). SOD'un etkisi, hücrelerin ve dokuların biyolojik bütünlüğünü, süperoksit serbest radikalının zararlı etkilerine karşı koruyan, serbest radikallere bağlı olarak lipid peroksidasyonunu engel olan ve peroksit anyon radikallerini temizleyen önemli bir enzimdir (Elguindy ve ark., 2018).

Pekcan ve ark (2011), Ankara keçilerinde propofol ve izofluran uygulamasının kan malondialdehit ve antioksidan düzeyleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; vücut ağırlıkları 33.8-49 kg arasında değişen 7 adet klinik olarak sağlıklı, ergin, dişi Ankara keçisi üzerinden çalışmayı yürütmüşler ve keçilere Propofol uygulandıktan sonra plazma MDA düzeylerinin propofol öncesine göre azaldığını görmüşlerdir, propofol uygulanmasının öncesi ya da sonrasına göre izofluran uygulandıktan 15 dakika sonra plazma MDA düzeylerindeki artış, ilerleyen dakikalarda azalma göstermiştir, ancak bu artış ve azalışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemleyip ortaya koymuşlardır. Keçilere propofol uygulandıktan sonra eritrosit CAT ve SOD değerlerinde anestezi öncesine göre istatistiksel hesaplanmasında anlamlı olmayan bir artış tespit etmişlerdir. İzofluran uygulamasından sonra ise SOD değerinde istatistiksel önem arz etmeyen düzenli olmayan artma ve azalmalar, katalaz değerinde de azalma tespit etmişlerdir.

Iciek ve ark (2023), çalışmalarında yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların karaciğerinde MDA düzeyi, sağlıklı hayvanların karaciğerine kıyasla önemli ölçüde yükselme olduğunu tespit etmişlerdir. Yohimbin ile 5 mg/kg/gün dozunda tedavi,

yohimbin tedavisi almayan obez hayvanlara göre MDA düzeyinde azalma ile sonuçlanmış, ancak MDA düzeyi yine de sağlıklı sıçanların karaciğerindeki MDA düzeyinden yüksek bulmuşlardır. Buna karşılık, daha düşük bir dozda (2 mg/kg/gün) yohimbin uygulamasının obez sıçanların karaciğerindeki MDA düzeyi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır sonucuna varmışlardır. Öncül (2009)'da yapmış olduğu çalışmasında sevofluran ve propofolün antioksidan etkisini göstermek için, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun bir ara ürünü olarak oluşan MDA düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışmalarında antioksidan etkinliği, tiyobarbitürik asit reaksiyonları üzerinden değerlendirilen MDA düzeylerindeki artış, serbest oksijen radikallerindeki artışın dolaylı göstergesi olarak kabul etmişlerdir. Sevofluran ve propofolün lipid peroksidasyonunu artırıcı etkileri olduğu ve özellikle sevofluran verilmesi durumunda bu etkilerin oksidatif DNA hasarı ile paralel olduğunu ortaya koymuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise MDA değerine baktığımızda yaptığımız çalışma adına önemli bulgular elde edilmiştir. MDA değerinin Atipamezol HCl uygulamadığımız grupta artmış olması oksidatif stresin varlığını ortaya koymaktadır. Atipamezol HCl uygulanan grup ise kontrol grubu ile aynı orantıda olduğu için operasyonlar sonrasında canlıya uygulayacağımız Atipamezol HCl kullanılmasıyla, oksidatif strese daha az maruz kalınacağı sonucuna varılmıştır. MDA değerinin kendiliğinden uyanan grup içerisindeki değerinin yüksek olmasına karşın GPX, SOD, 8-OHdG enzimlerindeki kendiliğinden uyanan gruptaki değerinin artmış olduğu tespit edilmiştir.

MDA; DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinogeniktir DNA hasarı, DNA'nın yapısında bulunan bir modifikasyon olup, kodlama özelliklerini değiştirme yeteneğine sahip, transkripsiyon veya çoğaltma gibi metabolizmayı engelleyen rolleri vardır (Gonzalez-Hunt ve ark., 2018). Oksidatif stres terimi antioksidan savunma mekanizmaları ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonları arasındaki dengesizliği belirtmektedir (Sanda ve ark, 2008). ROS, lipitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri ile fonksiyonel ve yapısal proteinleri oksitleme özelliğine sahip yüksek reaktivite ve yüksek toksisite ile karakterizedir (Gałazyn-Sidorczuk ve ark., 2009).

Özdek ve ark. (2019), anaplasmosis ile doğal enfekte keçilerde, bazı oksidatif stres parametreleri ile element düzeylerini tespit etmek için yaptıkları çalışmada enfekte keçilerin kulak ucundan alınan kandan yapılan sürme ince kan frotisinin mikroskopik muayenesi ile eritrositler içerisinde mavi-mor renge boyanmış Anaplasma türleri görülmüşlerdir ve sağlıklı gruba göre, enfekte keçilerde, oksidatif stres belirteci olan MDA seviyesinin önemli oranda arttığı, GSH seviyesi ile CAT enzim aktivitesi ise azaldığını görmüşlerdir. GSH seviyesinin ve CAT enzim aktivitesinin azaldığını tespit etmişler ve bu azalmayı eritrositleri ROS kaynaklı oksidatif hasardan korumak için kaynaklanmış olabileceğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Katalaz için anesteziyen kendiliğinden uyanmasını beklediğimiz grup ve antisedatif madde olarak Atipamezol HCl uyguladığımız grup arasında çalışma için önem arz eden bir sonuç tespit edilememiştir.

Anestezi boyunca stresi tetikleyen ve serbest oksijen radikallerinin salınımını etkileyen nedenler en aza indirilmelidir (Wagner ve ark., 1991). SOD, ROS karşısında ilk savunma çizgisidir ve süperoksid radikallerini detoksifiye etmede rol oynamaktadır. Alternatif olarak, CAT, peroksidaz reaksiyonunu katalize edebilir. Normal şartlarda CAT'ın çoğu hücre tipi için büyük bir önemi yoktur ancak oksidatif stres durumunda hücre savunmasında önemli rol oynar (Todorova ve ark., 2005). Camkerten ve ark. (2016), yapmış oldukları çalışmada; Ketamine-Ksilazin anestezisi uygulanmış Bozova Tazılarında oksidatif stres parametrelerini incelemişler ve SOD değerinde azalma tespit etmişler bu durumuda anestezinin ilk 30 dakikasında PaO₂ düzeyindeki muhtemel düşüşe bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlar. İnsanlarda laparoskopik kolesistektomi operasyonunda kullanılan desfluranenin plasma SOD konsantrasyonunu artırdığı yine desfluranenin karaciğer CAT ve SOD seviyesini artırdığı bildirilmektedir (Altuğ ve ark., 2008). SOD enzim değerinde kontrol grubumuz ve diğer iki grup arasında önemli bir istatistik fark tespit edilmiştir. Her iki grupta SOD değeri fark göstermiş olup kendiliğinden uyanan grubun SOD değeri artarken Atipamezol HCl uygulanan gruptaki değer düşmüştür.

Allaouchiche ve ark., (2001), yaptıkları çalışmada desfluran'a maruz kalan hayvanların serumlarında MDA konsantrasyonlarını ve GPX tüketimini artırdığını göstermektedir. Tersine, propofole maruz kalan hayvanlarda daha düşük dolaşım ve MDA seviyeleri ölçümleri ile GPX enziminde bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmamızda ise GPX enziminin kontrol grubu değerleri ile Atipamezol HCl uyguladığımız gruptaki elde edilen değerler benzerlik göstermektedir. Fakat kendiliğinden uyanan grupta farklılık gözlemlenmiş olup istatistik değeri düşük çıkmıştır.

Cukurova ve ark., (2019) tarafından “İnsan bronkoalveoler hücrelerinde inhalasyon anesteziklerinin DNA hasarı etkileri” üzerine yaptıkları çalışmada sevofluran ve desfluran anestezik maddelerini kullanmışlar ve her iki inhalasyon ajanının da bronkoalveoler hücrelerde DNA hasarına neden olduğunu ve plazma 8-OHdG konsantrasyonlarında artışlar tespit etmişlerdir. 8-OHdG enzimini ele aldığımız mevcut çalışmamızda ise yapılan istatistik analiz sonucunda kontrol grubumuz ile hem anestezi sonrası antisedatif olarak Atipamezol HCl uyguladığımız grup hem de kendiliğinden uyanmasını beklediğimiz grup arasında fark vardır bu durum çalışma için önemli bir değer ortaya koymaktadır. Atipamezol HCl uyguladığımız gruptaki değer düşüş gösterirken kendiliğinden uyanan grup kontrol grubuna göre artış göstermektedir.

Mikstacki ve ark., (2015), yaptıkları çalışmada genel anestezide bir toksisite göstergesi olarak GST enziminin yararlılığını doğrulamaktadır, ancak bu enzimin seviyesinin genetik değişkenliği ile ilişkisi hakkında çok az şey bilindiğini belirtmişlerdir. GST genlerinin farklı polimorfizmlerinin, enzim etkinliğini ve anestezik ilaçlara yanıtı etkilediği tespit etmişlerdir. α -GST ve π -GST toksisite göstergelerinin seviyelerini bu proteinleri kodlayan anahtar genlerin dizi analiziyle birleştirmek prognostik olabileceğini belirtmişlerdir. Enzimatik aktiviteye göre ayarlanmış ek ilaçların yanı sıra anesteziklerin dozajı ve türü seçilerek, hastanın genetik profiline uyarlanmış etkili ve güvenli bir anestezi planlaması yapılmasını önermektedirler. Çalışmamızda GST enzim değerine baktığımızda kontrol grubunun değeri ile antisedatif uygulanmayan grup ve antisedatif olarak Atipamezol HCl uyguladığımız gruplar arasında da fark olarak azalan bir değer görülmekle beraber çalışma amacı için anlamlı bir bulgu tespit edilememiştir.

Sonuç olarak bu çalışma ile Atipamezol HCl uygulanan grupta oksidatif stres varlığı, kendiliğinden uyanan gruba göre daha az saptanmıştır. Postoperatif dönemde,

Atipamezol HCl uygulanmasının hastalarda, oksidatif stresle daha az karşılaşılacağı gözlemlenerek, Atipemazol HCl nin veteriner hekimliğinde güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.



KAYNAKLAR

- Aksoy H, Özakpınar Bingöl Ö. Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres. J Res Pharm. 2014;18:153-158.
- Alkan İ. Köpeklerde Tiletamin-Zolazepam ve Tiletamin-Zolazepam-Xylazin Anestezisi [Doktora tezi]. Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 1998.
- Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. Anesth Analg. 2001;93(4):981-985.
- Altuğ ME, Gönenci R, Yarsan E, Öztürk A. Effect of induction agents on the antioxidative activity of desflurane in dogs. Van Vet J. 2008;19(1):29-33.
- Anteplioğlu H, Temizer M. Veteriner Anesteziyoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1968.
- Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, ve ark. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü- süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx). Med J SDU. 2019;26(3):362-369.
- Bakır B, Gençcelep M, Güler O, Dilek FH. Köpeklerde karaciğer ve dalak cerrahisinde fibrin yapıştırıcı kullanımı. Van Vet J. 1999;(10)1:61-66.
- Biermann K, Hungerbühler S, Mischke R, Kastner S. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. Vet Anaesth Analg. 2012;39:137-150.
- Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. Free Radic Biol Med. 1995;18:1033-1077.
- 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. J Feline Med Surg. 2015;18(8):643-651.
- Camkerten G, Camkerten İ, Şındak N, Bulut G. Ketamine-ksilazin anestezisi uygulanmış Bozova Tazılarında oksidatif stres parametreleri J Adv Vetbio Sci Tech. 2016;1(1):26-30.
- Cukurova Z, Cetingok H, Ozturk S, Gedikbasi A, Hergunsel O, Ozturk D, Don B, Cefle K, Palanduz S, Ertem DH. DNA damage effects of inhalation anesthetics in human bronchoalveolar cells. Medicine (Baltimore). 2019;98(32):16518-16525.
- Çetinaslan M, Apaydın N. Köpeklerde Medetomidin-Ketamin-Atipamezol anestezisinin hematolojik ve biyokimyasal parametrelere olan etkileri. J. Health Sci. 2008;17(2):110-116.
- Dal S. Sporcularda ve Sedanter Bireylerde Besin Tüketiminin, Besin Ögesi Alımının ve Egzersizin Oksidatif Stres Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans tezi]. Kırıs: Doğu Akdeniz Üniversitesi; 2015.
- Dempsey JA, Neder JA, Phillips DB, O'Donnell DE. The physiology and pathophysiology of exercise hyperpnea. Handb Clin Neurol. 2022;188:201-232.

- Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: A toxicological approach. *Forensic Sci Res.* 2017;2(1):2-10.
- Du W, Rani R, Sipple J, Schick J, Myers KC, Mehta P, Pang Q. The FA pathway counteracts oxidative stress through selective protection of antioxidant defense gene promoters. *Blood.* 2012;119(18):4142-4151
- Eken A. Rat, kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. Yücel O, Başal Ö, editörler. *J. Clin. Anal Med.* 2016.
- Elguindy NM, Yacout GA, El Azab EF. Amelioration of DNA-induced oxidative stress in rat kidney and brain by the essential oil of *elettaria cardamomum*. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2018;7(3):299-305.
- Erçin U, Bilgihan A, Erkan AF, Yücel H. Koroner arter hastalığında yeni parametreler: Oksidatif stres belirteçleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2019;17(1):48-55.
- Erengül A. Anesteziyoloji ve reanimasyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1992.
- Erişir M, Benzer F, Özkaya A, Dağ Ü. Kurşun uygulanan ratların bazı dokularında (kalp, akciğer, beyin, dalak, kas) oksidatif stress üzerine naringenin etkisi. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg.* 2018;13(1):34-41.
- Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radic Biol Med.* 2003; 35(3):23-256.
- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982;47(5):412-26.
- Fujino T, Ando K, Beppu M, Kikugawa K. Enzymatic removal of oxidized protein aggregates from erythrocyte membranes. *J Biochem.* 2000;127(6):1081-1086.
- Gałążyn-Sidorczuk M, Brzóska MM, Jurczuk M, Moniuszko-Jakoniuk J. Oxidative damage to proteins and DNA in rats exposed to cadmium and/or ethanol. *Chem Biol Interact.* 2009;180(1):31-38.
- Gil AG, Silván G, Illera M, Illera JC. The effects of anesthesia on the clinical chemistry of New Zealand White Rabbits. *JAALAS.* 2004;43(3):25-29.
- Gonzalez-Hunt CP, Wadhwa M, Sanders LH. DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes. *Curr Opin Toxicol.* 2018;7:87-94.
- Gök Metin Z, Arıkan Dönmez A. Dyspnea management in patients with cancer. *Turk J Oncol.* 2016;31(2):61-67.
- Gür F, Ağgöl AG, Gülaboğlu M. Su ile hazırlanan zeytin yaprağı özütünün ratlarda streptozotosin kaynaklı oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri. *Iğdır Üniv Fen Bil Enst Der.* 2020;10(4):2406-2415.
- Gürkan G. Ortopedik Cerrahi Amaçlı Anesteziye Alınan Köpeklerde Propofol-İzofluran ve Propofol-Sevofluran Anestezisinin Bazı Hematolojik, Biyokimyasal ve Fizyolojik Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması [Yüksek Lisans tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2017.
- Iciek M, Gorny M, Kotanska M, Bilska-Wilkosz A, Kaczor-Kaminska M, Zagajewski J. Yohimbine Alleviates oxidative stress and suppresses aerobic cysteine metabolism elevated in the rat liver of high-fat diet-fed rats. *Molecules.* 2023;28(5):2025-2044.

- Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med.* 2018;54: 287-293.
- Karasu A, Genccelep M. The effect of xylazine HCl used in repeated sedations for sheep on biochemical and clinical values. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2015;21(6):831- 836.
- Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A. *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji.* Ankara: Medisan Yayınevi; 1997.
- Kaya Ü, Apaydın N, Kaya A, Koç B. Tavşanlarda xylazine-tiletamine-zolazepam ve xylazine-ketamine anestezilerinin kardiovasküler ve respiratorik etkilerinin karşılaştırılması. *Veteriner Cerrahi Dergisi.* 2002;8(3-4):63-68.
- Kayıkçı C. Ratlarda Sabit Dozlarla Tekrarlanan Disosiyatif Anestezinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Değerlere Etkisi [Doktora tezi]. Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2018.
- Kepenek Kavalcı L. İzofloran Anestezisi Altındaki Köpeklerde Ekg Bulguları [Yüksek Lisans tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2006.
- Koç B, Sarıtaş Z, Şenel O. *Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon.* Malatya: Medipress; 2012.
- Koç B, Sarıtaş ZK. *Veteriner Anesteziyolojisi ve Reanimasyon.* Malatya: Medipress Matbacılık Yayıncılık; 2004.
- Koçman A, Fiğanççek Ü, Alkaya Solmaz F, Kırdemir P. Epidural kateter uygulanan total abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastalarda deksmedetomidinin postoperatif analjezik kullanımına etkileri. *Med J SDU.* 2019;26(2):165-173.
- Kordon A, Günaydın B. Farklı dozlarda deksmedetomidinin laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı, peroperatuvar anestezik gereksinimine ve derlenmeye etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi.* 2006;14(2): 95-102.
- Korkmaz K, Debelec Butuner B, Roggenbuck D. Detection of 8-OHdG as a diagnostic biomarker. *J Lab Precis Med.* 2018;3(5):95-103.
- Mikstacki A, Zakerska-Banaszak O, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, Szalata M, Slomski R. Glutathione S-transferase as a toxicity indicator in general anesthesia: genetics and biochemical function. *J Clin. Anesth.* 2015;27(1):73-79.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons.* London: Pharmaceutical Press; 2011.
- Mohammad FK, Faris GAM, Al-Zubeady AZ. Developmental and behavioral effects of medetomidine following in ovo injection in chicks. *Neurotoxicol Teratol.* 2012;34(1):214-218.
- Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genomics.* 2004;1(6):460-465.
- Novak-Janković V, Marković-Božić J. Regional anaesthesia in thoracic and abdominal surgery. *Acta Clin Croat.* 2019;58(1):96-100.
- Orhun G, Sungur Z, Koltka K, Savran Karadeniz M, Yavru HA, Gürvit H, Şentürk M. Comparison of epidural analgesia combined with general anesthesia and general

anesthesia for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(1):30-36.

Öncül S. Tavşanlarda Akut Alt Ekstremitte İskemi-Reperfüzyon Hasarı Sonucu Oluşan Serbest Oksijen Radikalleri ve DNA Hasarı Üzerine Sevofluran ve Propofolün Etkilerinin Karşılaştırılması [Uzmanlık Tez Çalışması]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2009.

Özaydın İ, Atalan G, Uzun M, Kılıç E, Çenesiz M. Köpeklerde medetomidin, propofol ve ketamin kombinasyonunun anestezi özellikleri ile klinik, kardiyovasküler ve respiratorik etkilerinin değerlendirilmesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2001;7(1):71-76.

Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *J Clin Exp Invest.* 2015;6(3):331-336.

Özdek U, Oğuz B, Değer Y. Anaplasmosisli keçilerde bazı oksidatif stres parametreleri ile element seviyeleri. *AvrasyaSBD.* 2019;(2)4:173-178.

Park SB, Khattar D. Tachypnea. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.

Patlolla AK, Barnes C, Yedjou C, Velma VR, Tchounwou PB. Oxidative Stress, DNA damage, and antioxidant enzyme activity induced by hexavalent chromium in Sprague-Dawley Rats. *Environ Toxicol.* 2009;24(1):66-73.

Pekcan Z, Çınar M, Gürkan M, Kumandaş A, Ankara keçilerinde propofol ve izofluran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg.* 2011; 6(3):217-222

Pekcan Z. Köpeklerde Epidural Morfin ile Fentanil Bantların Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri [Doktora Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2005.

Perk EC, Gülanber EG. Anesteziyoloji ve reanimasyon ders notları. İstanbul: Teknik Yayınları; 1999.

Pilz J, Meineke I, Gleiter CH. Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by High performance liquid chromatography as the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000;742(2):315-325.

Rahman T, Hosen I, Islam MT, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Adv Biosci Biotechnol.* 2012;3(7):997-1019.

Richardson CA, Flecknell PA. Anaesthesia and post-operative analgesia following experimental surgery in laboratory rodents: Are we making progress? Alternatives to laboratory animals: *ATLA.* 2005;33(2):119-127.

Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *J Invest Surg.* 2012;25(3):141-149.

Salcı H. Köpeklerde Pnömonektomi Sonrası Farklı Bronş Kapatma Tekniklerinin Karşılaştırılması [Doktora tezi]. Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2006.

Salmon TB, Evert BA, Song B, Doetsch PW. Biological consequences of oxidative stress-induced DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(12):3712-3723.

- Sanda A, Gal A, Pinteş A, Bedecian I, Arion A, Baba AI. Influence of astaxanthin administration on hepatic oxidative stress markers in rats injected with methylnitrosurea. *Bulletin UASVM*. 2008;65(1):160-164.
- Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, Rao VR. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):129-132.
- Siegenthaler J, Pleyers T, Raillard M, Spadavecchia C, Levionnois OL. Effect of Medetomidine, Dexmedetomidine, and their reversal with atipamezole on the nociceptive withdrawal reflex in beagles. *Animals (Basel)*. 2020;10(7):1240-1254.
- Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017;11:613-619.
- Slingsby LS, Bortolami E, Murrell JC. Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. *J Feline Med Surg*. 2015;17(10):864-872.
- Tabakoğlu E, Durgut R. Veteriner Hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Derg*. 2013;3(1):69-75.
- Takada Y, Hachiya M, Park SH, Osawa Y, Ozawa T, Akashi M. Role of reactive oxygen species in cells overexpressing manganese superoxide dismutase: Mechanism for induction of radioresistance. *Mol Cancer Res*. 2002;1:137-146.
- Todorova I, Simeonova G, Kyuchukova D, Dinev D, Gadjeva V. Reference values of oxidative stress parameters (MDA, SOD, CAT) in dogs and cats. *Comp Clin Path*. 2005;13:190-194.
- Topal A. Veteriner Anestezi. Bursa: Nobel&Güneş Yayınları; 2005.
- Torres-Molina F, Peris JE, García-Carbonell MC, Aristorena JC, Granero L, Chesa-Jiménez J. Use of rats chronically cannulated in the jugular vein and the duodenum in pharmacokinetic studies. Effect of ether anesthesia on absorption of amoxicillin. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(7):716-719.
- Ünsaldı S. Veteriner Anestezi. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2019.
- Valverde A, Doherty TJ, Dyson D, Valliant AE. Evaluation of pentobarbital as a drug for standing sedation in cattle. *Vet Surg*. 1989;18(3):235-238.
- Wagner GC, Walsh SL. Evaluation of the effects of inhibition of monoamine oxidase and senescence on methamphetamine-induced neuronal damage. *Int J Dev Neurosci*. 1991;9(2):171-174.
- Wenger S, Buss P, Joubert J, Steenkamp J, Shikwambana P, Hatt JM. Evaluation of butorphanol, medetomidine and midazolam as a reversible narcotic combination in free-ranging African lions (*Panthera leo*). *Vet Anaesth Analg*. 2010;37(6):491-500.
- Wu H, Lv Q, Zhang H, Quin Y, Fang F, Sun H, ve ark. The reduction of apnea-hypopnea duration ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in a rat model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breat*. 2019;23(4):1187-1196.

- Yavuz C. Elektif Sezaryen Seksiyo Vakalarında Genel ve Spinal Anestezinin Hasta Memnuniyeti Açısından Karşılaştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2015.
- Yaygıngül R, Bozkan Z, Bulut O, Belge A. Use of vitamin C for premedication prior to medetomidine–ketamine anesthesia in New Zealand white rabbits. *Kocatepe Vet J.* 2018;11(4):463-467.
- Yaygıngül R. Köpeklerde Xylazine, Medetomidine ve Detomidine’nin Klinik ve Kardiyopulmoner Etkilerinin Karşılaştırılması [Doktora Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2011.
- Yaylak E, Kaya A. Süt Sığırcılığında Vücut Kondüsyon Puanı ve Önemi. *Hayvansal Üretim.* 2000;41(1):29-37.
- Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Turgut Özal Tıp Merk Derg.* 2010;17(2):143-154.
- Yılmaz Z, Şirinocak Bekdik P, Selçuk A, Esen E. Hipopne veya apne predominansı olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların uyku yapısındaki farklılıklar ve eşlik eden morbiditeler. *Kocaeli Tıp Dergisi.* 2017;6(3):41-46.
- Young JO, Geurts A, Hodges MR, Cummings KJ. Active sleep unmasks apnea and delayed arousal in infant rat pups lacking central serotonin. *J Appl Physiol.* 2017;123(4):825-834.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P ve ark. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-660.
- Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(3):337-349.

ÖZGEÇMİŞ

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi



EK 2. Tez Orjinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Ratlarda Medetomidin Hidroklorür-Ketamin Hidroklorür Anestezisinin ve Anesteziden Erken Uyandırma Amacıyla Kullanılan Atipamezol Hidroklorür'ün Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
2	1	25	5	33
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
Turnitin		04/07/2023	% 18	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Teşekkür hariç, - Kaynakça hariç, - İçindekiler hariç, - Alıntılar hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Özlem GİZEY YURDERİ				

Öğrencinin Adı Soyadı	Özlem GİZEY YURDERİ
Anabilim Dalı	Cerrahi Anabilim Dalı
Öğrenci No	17930001007
Programı	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. İsmail ALKAN	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR
---	----------------------------------