

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DEKSMEDETOMİDİN/DESFLURAN VE
PROPOFOL/DESFLURAN ANESTEZİSİYLE KIRIK
OPERASYONUNA ALINAN KÖPEKLERDE TOTAL
OKSİDAN/ANTİOKSİDAN SEVİYELERİ VE DNA
HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yusuf ÇAKMAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ünal YAVUZ

ŞANLIURFA

2021

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DEKSMEDETOMİDİN/DESFLURAN VE
PROPOFOL/DESFLURAN ANESTEZİSİYLE KIRIK
OPERASYONUNA ALINAN KÖPEKLERDE TOTAL
OKSİDAN/ANTİOKSİDAN SEVİYELERİ VE DNA
HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yusuf ÇAKMAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ünal YAVUZ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19259 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2021

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Premedikasyon ve genel anesteziye kullanılan ajanlar kardiyovasküler, solunum ve antioksidan savunma sistemlerini farklı derecelerde deprese ettiğinden operasyon başarısı ile hastanın iyileşmesini doğrudan etkilemektedir. Vital değerler ile total oksidan ve antioksidan seviyelerini en az seviyede etkileyen, hızlı ve yeterli kas gevşemesi ile sorunsuz anestezi indüksiyonu, idamesi ve sorunsuz uyanma sağlayan anestezi kombinasyonunu araştırma çalışmaları halen devam etmektedir. Trafik kazaları, yüksekte düşme gibi yüksek enerjili travmaya maruz kalan köpeklerde uzun kemik kırıkları ile sıkça karşılaşmakta ve intramedüller pin uygulamaları ile opere edilmektedir. Sunulan çalışmada uzun kemik kırığı bulunan ve intramedüller pin operasyonuna alınan köpeklerde propofol/desfluran kombinasyonu ile deksmedetomidin/ketamin/desfluran kombinasyonunun vital değerler ile total oksidan/antioksidan seviyeleri ve DNA hasarı üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Yüksek lisans öğrenimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım danışmanım Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ünal YAVUZ'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca katkılarını esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali HAYAT'a, Araş. Gör. Kerem YENER'e, tez çalışmamda ekipman desteği sağlayan Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı akademisyenleri ile kliniğin değerli personeline, istatistiksel analizler için Doç. Dr. Hakim ÇELİK ve biyokimyasal analizleri gerçekleştiren Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sürekli arkamda duran, her zaman yanımda olduklarını bildiğim annem, babam, değerli eşim İlknur ÇAKMAK ve sabırla tezimin bitmesini bekleyen oğlum Bekir Hayat ile kızım Ceylin Berra Su'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam için maddi katkılarından dolayı Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (HÜBAK) Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

KABUL VE ONAY.....	
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Anestezi Tarihçesi.....	2
2.2. Anestezi.....	3
2.2.1. Premedikasyon (Preanestezik Dönem).....	3
2.2.2. Enjektabl Premedikasyon Ajanları.....	5
2.2.2.1. α_2 Adrenoreseptör Agonistleri.....	5
2.2.2.1.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	6
2.2.2.1.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	7
2.2.2.1.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi.....	7
2.2.2.1.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	7
2.2.2.1.5. Kas İskelet Sistemine Etkileri.....	8
2.2.2.1.6. Vücut Sıcaklığına Etkisi.....	8
2.2.2.1.7. Deksmetomidin.....	8
2.2.3. Enjektabl Anestezik Ajanlar.....	8
2.2.3.1. Propofol.....	9
2.2.3.2. Ketamin.....	10
2.2.4. İnhalasyon Anestezisi.....	11
2.2.4.1. Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAC, Anestezik Doz).....	12
2.2.4.2. Entübasyon Komplikasyonları.....	12
2.2.4.3. İnhalasyon Anestezikleri.....	13

2.2.4.3.1. Desfluran.....	14
2.3. Serbest Radikaller.....	14
2.3.1. Oksidatif Stres.....	15
2.3.2. Antioksidanlar.....	15
2.3.3. Enzimatik Anti Oksidanlar.....	16
2.3.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	16
2.3.3.2. Katalaz.....	16
2.3.3.3. Glutatyon Sistemleri.....	16
2.3.4. Enzimatik Olmayan Anti Oksidanlar.....	17
2.3.4.1. Askorbik asit.....	17
2.3.4.2. Melatonin.....	17
2.3.4.3. Tokoferoller ve Tokotrienoller (E Vitamini).....	17
2.3.4.4. Ürik Asit.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Gereç.....	19
3.2. Yöntem.....	19
4. BULGULAR.....	26
4.1. Klinik Gözlemlere Ait Bulgular.....	26
4.2. Vital Değerlere Ait Bulgular.....	28
4.2.1. Nabız (atım hızı/dk).....	28
4.2.2. Sistolik Kan Basıncı (mmHg).....	28
4.2.3. Diastolik Kan Basıncı (mmHg).....	30
4.2.4. Solunum Sayısı (ss/dk).....	30
4.2.5. Oksijen Saturasyonu (%).....	32
4.2.6. End-Tidal CO ₂ (%).....	32
4.2.7. Vücut Sıcaklığı (°C).....	32
4.3. Oksidatif Stres ve DNA Hasarı Değerlerine Ait Bulgular.....	34
4.3.1. Toplam Antioksidan Durum (TAS).....	34
4.3.2. Toplam Oksidan Durum (TOS).....	35
4.3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	36
4.3.4. DNA Hasarı.....	37
5. TARTIŞMA.....	38

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER	
8.1.Etik Kurul Onayı.....	58
8.2.Tez Çalışması Orijinallik Raporu ve Beyan Belgesi.....	59
8.3.Turnitin Raporu.....	60
8.4.Tez Veri Giriş Formu.....	61



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan ticari preparatlar	20
Şekil 2.2. Kullanılan hastabaşı monitörü	21
Şekil 2.3. Kullanılan desfluran vaporizatörü	22
Şekil 2.4. Kullanılan anestezi cihazı	23
Şekil 2.5. Anestezi indüksiyonu yapılmış köpeğin preoperatif görüntüsü.....	23



TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo 4.1. Uzun kemik kırığı bulunan non-brahisefalik ırk 16 köpeğe ait bilgiler	27
Tablo 4.2.1. PRD ve DKD gruplarına ait nabız (atım hızı/dk) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri	29
Tablo 4.2.2. PRD ve DKD gruplarına ait Sistolik Kan Basıncı (mmHg) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.....	29
Tablo 4.2.3. PRD ve DKD gruplarına ait Diastolik Kan Basıncı (mmHg) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri	31
Tablo 4.2.4. PRD ve DKD gruplarına ait solunum sayısı (ss/dk) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.....	31
Tablo 4.2.5. PRD ve DKD gruplarına ait oksijen saturasyonu (%) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri	33
Tablo 4.2.6. PRD ve DKD gruplarına ait end-tidal CO ₂ (%) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri	33
Tablo 4.2.7. PRD ve DKD gruplarına ait vücut sıcaklığı (°C) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri	33
Tablo 4.3.1. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'deki TAS değerleri	34
Tablo 4.3.2. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'deki TOS, MDA ve GSH değerleri	35
Tablo 4.3.3. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'deki OSI değerleri	36
Tablo 4.3.4. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'deki 8-OH DNA değerleri	37

KISALTMALAR

CAT: Katalaz
dk: Dakika
DKB: Diastolik kan basıncı
DKD: Deksmetomidin -ketamin -desfloran
DNA: Deoksiribonükleik asit
EKG: Elektrokardiyografi
EtCO₂: End-tidal CO₂
GABA: Gama-Amino Bütirik Asit
GPx: Glutasyon peroksidaz
GRX: Glutasyon redüktaz
IM: İntramuskuler
IV: İntravenöz
LOO: Lipid peroksil
MAC: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MDA: Malondialdehit
MmHg: Milimetreciva
MSS: Merkezi sinir sistemi
N: Nervus
NMDA: N-metil-d-aspartat
NO: Nitrik oksit
NO₂: Nitrojen dioksit
OH: Hidroksil
OSI: Oksidatif Stres İndeksi
O₂: Süperoksit
PAO: Potansiyel antioksidan kapasite
PO₂₄: Anestezi indüksiyonunun 24. saati
PRD: Propofol-desfloran
ROO: Peroksil
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
RNS: Reaktif Nitrojen Türleri
SC: Subcutan
SKB: Sistolik kan basıncı
SOD: Süperoksit dismutaz
SpO₂: Oksijen saturasyonu
ss: Solunum sayısı
TAS: Toplam Antioksidan Durum
TOS: Toplam Oksidan Durum
T0: Anestezi indüksiyonu öncesi, başlangıç
T5: Anestezi indüksiyonunun 5. dk'sı
T10: Anestezi indüksiyonunun 10. dk'sı
T15: Anestezi indüksiyonunun 15. dk'sı
T20: Anestezi indüksiyonunun 20. dk'sı
T25: Anestezi indüksiyonunun 25. dk'sı
T30: Anestezi indüksiyonunun 30. dk'sı
T35: Anestezi indüksiyonunun 35. dk'sı
T40: Anestezi indüksiyonunun 40. dk'sı
T45: Anestezi indüksiyonunun 45. dk'sı

T50: Anestezi indüksiyonunun 50. dk'sı
T55: Anestezi indüksiyonunun 55. dk'sı
T60: Anestezi indüksiyonunun 60. dk'sı
T75: Anestezi indüksiyonunun 75. dk'sı
V: Vena
8-OHdG: 8-Hydroxy-Desoxyguanosine
 α : Alfa
°C: Santigrad derece



ÖZET
DEKSMEDETOMİDİN/DESFLURAN VE PROPOFOL/DESFLURAN
ANESTEZİSİYLE KIRIK OPERASYONUNA ALINAN KÖPEKLERDE TOTAL
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SEVİYELERİ VE DNA HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Yusuf ÇAKMAK

Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Köpeklerde travma nedenli uzun kemik kırıklarıyla sıkça karşılaşmaktadır. Bu kırıkların operatif sağaltımında osteosentez tekniklerinden biri intramedüller pin uygulamalarıdır. İntramedüller pin operasyonlarında inhalasyon anestezisi öncesi propofol indüksiyonu veya α_2 adrenerjik reseptör agonisti ajan enjeksiyonunun ardından ketamin indüksiyonu veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Premedikan olarak spesifik bir α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidin ile potent inhalasyon anesteziğinden desfluran son dönemde kullanıma girmiş ajanlardır. Yapılan çalışmada; intramedüller pin operasyonuna alınan köpeklerde propofol ve desfluran kombinasyonu (PRD) ile deksmedetomidin, ketamin ve desfluran kombinasyonunun (DKD) vital değerler ile oksidatif stres ve DNA hasarı üzerinde oluşturduğu etkilerin belirlenmesi amaçlandı.

Araştırma materyalini; Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi kliniğine kırık şikâyetiyle getirilen ve pin operasyonuna alınan non-brahisefalik ırklarda, yaşları 1-5 arasında değişen ve farklı ağırlıktaki 16 sahipli köpek oluşturdu. Opere edilen köpekler PRD ve DKD olarak iki gruba ayrıldı. Grup PRD'deki 8 köpeğe propofol (6 mg/kg, damariçi (IV)) indüksiyonunun ardından %7-8 dozda desfluran ile anestezi idame protokolü sağlandı. Grup DKD'deki 8 köpeğe deksmedetomidinin (2 µg/kg, IV) tek doz enjeksiyonundan 15 dakika sonra ketamin (4 mg/kg, IV) tek doz enjekte edilerek indüksiyon sağlandı ve %7-8 dozda desfluran ile anestezi idame protokolü oluşturuldu.

Vital değerlere ilişkin nabız, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), solunum sayısı, oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal CO₂ (EtCO₂) ve vücut sıcaklığı (°C) değerleri PRD'de propofol, DKD'de deksmedetomidin enjeksiyonu

öncesi (T0) ve enjeksiyondan sonra 5. dk (T5)'dan itibaren 5 dk aralıklarla 60 dk (T60) süresince takip edildi.

Oksidatif stres değerlerinin belirlenmesinde Toplam Antioksidan Durum (TAS), Toplam Oksidan Durum (TOS, MDA ve GSH) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI), DNA hasarının belirlenmesinde 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dG) kullanıldı. PRD'de propofol, DKD'de deksmedetomidin enjeksiyonu öncesi (T0), anestezinin 15. dk (T15), 75. dk (T75)'ları ve postoperatif 24. saatte (PO24) oksidatif stres ve DNA hasarı analizleri için V. cephalica antebrachi'den kan numuneleri (3 ml) alınarak analiz edildi.

PRD'de 40-60 sn içerisinde apne bulgusuyla karşılaşılmadan sorunsuz indüksiyon sağlandı ve tek müdahalede entübasyon gerçekleştirildi. DKD'de deksmedetomidin enjeksiyonundan sonra kusma görülmeden arzu edilen seviyede kas gevşemesiyle sedasyon sağlandı. Ketamin enjeksiyonundan sonra apne bulgusuyla karşılaşılardan 80-120 sn içerisinde tüm köpeklerde anestezi indüklendi. Ortalama 2-3 müdahalede entübasyon gerçekleştirildi. Takip edilen zaman noktalarında her iki grupta vital değerlerden nabızın düştüğü, SKB ve DKB'nin nispeten paralel olarak dalgalı seyrettiği ve solunum sayısının düştüğü gözlemlendi. Ancak nabız, SKB ve DKB ile solunum sayısındaki bu değişimlerin DKD grubunda daha fazla olumsuz etkilendiği görüldü. Her iki grupta nispeten paralel şekilde oksijen saturasyonu (SpO₂)'nin yükseldiği ve End-tidal CO₂ (EtCO₂)'nin dalgalı seyrettiği ve vücut sıcaklığının düştüğü izlendi. Oksidatif strese ilişkin T0'dan PO24'a kadar TAS değerlerinde PRD grubunda DKD grubuna göre daha düşük seviyede olmak üzere her iki grupta artış (p<0.001) görüldü. TOS değerlerinde PRD grubunda DKD grubuna göre daha düşük seviyede olarak her iki grupta düşüş (p<0.001), OSI değerlerinde ise PRD grubunda DKD grubuna göre daha yüksek seviyede olarak her iki grupta düşüş (p<0.001) görüldü. 8-OH DNA seviyelerinde PRD grubunda DKD grubuna göre daha düşük seviyede olmak üzere her iki grupta PO24'e kadar düşüş gözlemlendi.

Sonuç olarak intramedüller pin operasyonuna alınan köpeklerde vital değerlerin PRD protokolünde daha az etkilendiği, DKD protokolünde ise başta nabız ve solunum sayısı olmak üzere belirgin depresif etkilenme olduğu görüldü. Her iki anestezi protokolünün TAS seviyesini yükselttiği, TOS seviyesini düşürdüğü böylece oksidatif stress parametrelerini olumlu etkilediği ve DNA hasarını azalttığı gözlemlendi. Klinik

gözlemler, vital parametreler ile oksidatif stres ve DNA hasarı birlikte değerlendirildiğinde propofol/desfluran kombinasyonunun hemodinamik değerleri daha az etkilediği ve intramedüller pin operasyonuna alınan köpeklerde deksmedetomidin/ketamin/desfluran kombinasyonuna göre tercih edilebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, DNA hasarı, ketamin, oksidatif stres, propofol



ABSTRACT

EVALUATION OF TOTAL OXIDANT/ANTIOXIDANT LEVELS AND DNA DAMAGE IN DOGS UNDERGOING FRACTURE SURGERY WITH DEXMEDETOMIDINE/DESFLURANE AND PROPOFOL/DESFLURANE ANESTHESIA

Yusuf ÇAKMAK

Department of Veterinary Surgery, Master Thesis

Trauma-induced long bone fractures are frequently encountered in dogs. One of the osteosynthesis techniques in the operative treatment of these fractures is intramedullary pin applications. In intramedullary pin operations, propofol induction before inhalation anesthesia or ketamine induction after α_2 agonist agent injection is widely used in veterinary medicine. Dexmedetomidine, a specific α_2 agonist, and desflurane, one of the potent inhalation anesthetics, are agents that have recently been used as premedication. In this study, it was aimed to determine the effects of propofol and desflurane combination (PRD) and dexmedetomidine ketamine and desflurane combination (DKD) on vital values, oxidative stress and DNA damage in dogs undergoing intramedullary pin operation.

The research material consisted of 16 owner dogs of different weights, aged 1-5 years, in non-brachycephalic breeds, who were brought to the Surgery Clinic of the Faculty of Veterinary Medicine of Harran University with the complaint of fracture and underwent pin operation. The operated dogs were divided into two groups as PRD and DKD. After induction of propofol (6 mg/kg, intravenous (IV)) to 8 dogs in group PRD, anesthesia maintenance protocol was provided with 7-8% desflurane. Induction was achieved by injecting a single dose of ketamine (4 mg/kg, IV) 15 minutes after a single dose injection of dexmedetomidine (2 μ g/kg, IV) in 8 dogs in group DKD, and an anesthesia maintenance protocol was established with desflurane at a dose of 7-8%.

Pulse, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), respiratory rate, oxygen saturation (SpO₂), end-tidal CO₂ (EtCO₂) and body temperature (°C) values related to vital values propofol in PRD and dexmedetomidine in DKD were followed

before (T0) and after injection at 5 minutes (T5) at 5 minutes intervals for 60 minutes (T60).

Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidative Status (TOS) (MDA and GSH) and Oxidative Stress Index (OSI) were used to determine oxidative stress values, and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OH-dG) was used to determine DNA damage. V. cephalica antebrachi for oxidative stress and DNA damage analyzes before the injection of propofol in PRD, dexmedetomidine in DKD (T0), 15th min (T15), 75th min (T75) of anesthesia, and 24th postoperative hour (PO24). Blood samples (3 ml) were taken from and analyzed.

In PRD, uneventful induction was achieved within 40-60 seconds without any signs of apnea, and intubation was performed in a single intervention. After dexmedetomidine injection in DKD, sedation was achieved with desired level of muscle relaxation without vomiting. Anesthesia was induced in all dogs within 80-120 seconds after ketamine injection without any signs of apnea. Intubation was performed in 2-3 interventions on average. At the time points followed, it was observed that the heart rate from vital values decreased, SBP and DBP fluctuated relatively in parallel, and the respiratory rate decreased in both groups. However, it was observed that these changes in pulse, SBP, DBP and respiratory rate were more negatively affected in the DCD group. It was observed that oxygen saturation (SpO₂) increased, End-tidal CO₂ (EtCO₂) fluctuated and body temperature decreased in a relatively parallel way in both groups. TAS values from T0 to PO24 related to oxidative stress were increased in both groups ($p < 0.001$), but at a lower level in the PRD group than in the DKD group. A decrease in TOS values in the PRD group compared to the DKD group was observed in both groups ($p < 0.001$), and a higher decrease in OSI values in the PRD group than in the DKD group was observed in both groups ($p < 0.001$). A decrease in 8-OH DNA levels was observed in both groups, up to PO24, at a lower level in the PRD group than in the DKD group.

As a result, it was observed that vital values were less affected in the PRD protocol in dogs undergoing intramedullary pin operation, and a significant depressive effect, especially pulse and respiratory rate, was observed in the DKD protocol. It was observed that both anesthesia protocols increased TAS level and decreased TOS level,

thus positively affecting oxidative stress parameters and reducing DNA damage. When the clinical observations, vital parameters, oxidative stress and DNA damage were evaluated together, it was concluded that the propofol/desflurane combination affected the hemodynamic values less and it could be preferred over the dexmedetomidine/ketamine/desflurane combination in dogs undergoing intramedullary pin operation.

Keywords: Dexmedetomidine, DNA damage, ketamine, oxidative stress, propofol



1. GİRİŞ

Anestezi, tam bir hissizlik hali veya ilaç kullanılarak vücudun duyu hissinin bir bölümünün ya da tamamının geçici olarak ortadan kaldırılması olarak tanımlanmaktadır. Verilen ilaçların etkisi ile yaşamsal fonksiyonlarda önemli bir değişiklik oluşmadan gelişen geçici bilinç kaybı, geçici his kaybı ve refleks aktivitelerinde azalma ile karakterizedir (1). Anestezik olarak kullanılan kimyasal ajanların meydana getirdiği etkiler geri dönüşümlü olmalı, kolay ve pratik olarak sahada kullanılabilmesi, hasta güvenliğini ön planda tutarak, ağrı ve stres faktörlerini minimuma indirmelidir. Oluşan bilinçsizlik ise; kullanılan ajanlar sonucunda kontrol edilebilen ve geri dönüştürülebilen etkide olmalıdır. Anestezik ajanlar kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, böbrekler ve karaciğeri en az seviyede etkilemelidir. Anesteziye alınan hastalarda solunum ve hemodinamik stabilite korunurken anestezi güvenli bir derinlik de devam etmelidir. Anestezi başlangıcından önce yerleştirilen standart monitörler vasıtasıyla kardiyovasküler, solunum, sıcaklık ve diğer hemodinamik, düzensizlikler hızlı bir şekilde saptanmalı ve anestezi derinliği uygulama esnasında hızlıca değiştirilebilmelidir (1-3).

Premedikasyon amacıyla α_2 adrenerjik reseptör agonistleri ile indükleyici ajan olarak dissosiyatif anestezikler ve propofol uzun yıllardır köpeklerde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada uzun kemik kırığı bulunan ve intramedüller pin uygulaması yapılan köpekler de etkileri yoğun olarak araştırılmış olan propofol indüksiyonu ve yeni bir inhalasyon anestezisi olan desfluran kombinasyonu kullanılarak yeni bir α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidinin ketamin indüksiyonu ve desfluran idamesinde vital değerler ile oksidatif stres ve DNA hasarı üzerinde oluşturduğu etkilerin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anestezi Tarihçesi

Anestezinin ortaya çıkmasından önce insanlar, ekstremiteleri uyuşturmak için baskı, buz uygulaması dâhil olmak üzere ağrıyı azaltmaya yönelik çeşitli yöntemler kullanmışlardır. Eski tarihlerde anestezi hakkında yazılanlar çok iyi bilinmemekle birlikte ilk olarak Eber papirüsünde görülmektedir. Eber papirüsünde mandragora, kenevir esrar, afyon ve alkol dâhil bitkisel analjezik karışımlar bulunmaktadır (4). Hipokrat (460-377 M.Ö) ağrıyı azaltmak için kenevir kullanımını tanımlamıştır. Eter, 13. yüzyılda İspanyol Raymond Lully tarafından sentezlenmiş (5) ve analjezi sağlamak için ilk olarak 1540 yılında Paracelsus tarafından tavuklarda kullanımı bildirilmiştir (4). Sir Humphrey Davy tarafından 1800'li yıllarda, azot protoksitin anestezik özelliklere sahip olabileceği öne sürülmüştür. Yaklaşık 20 yıl sonra, H.H. Hickman (1824), köpeklerde cerrahi müdahale ile ilişkili acının, azot protoksit ve karbondioksit bileşiminin solunmasıyla hafifletilebileceğini göstermiştir (4). H.H. Hickman'ın daha sonraki çalışmaları, %50 oksijen ve karbondioksit soluyan domuz yavrularında 30-40 saniye içinde bilinç kaybı şekillendiğini göstermiştir (6). Eter 1842'ye kadar insanlarda anestezi için kullanılmadı. İnsanda eter anestezisinin öncüsü olarak Morton kabul edilir. 1862'de Bostonlu bir doktor olan C.T. Jackson, hayvanlarda dietil eter kullandı (7,8). Kloroform ise 1831 yılında Liebig tarafından keşfedilmiştir. Kloroform ile ilk narkoz 4 Kasım 1847'de James Young Simpson tarafından gerçekleştirilmiştir. Hayvanlarda anestezi başlatmak için kloroform 1847 yılında Flourens tarafından kez kullanılmıştır (4,9). Dadd, hayvanlarda yapılan operatif müdahalelerde genel anesteziyi sürekli uygulamaktaydı ve Amerika Birleşik Devletleri'nde veteriner cerrahide anestezinin bilimsel prensiplerinin uygulamasını savunan ilk veteriner cerrahlardandı (7,10). 1872'de Ore tarafından köpeklerde ve daha sonra Humbert ve Nocard tarafından atlarda ve öküzlerde başlayan enjekte edilebilir kloralhidrat kullanımına ilişkin raporlar bildirilmiştir (4,7). Hayvanlarda kokain, lokal anestezik ajan olarak ilk defa 1890'da Penhale tarafından rapor edilmiş ancak veteriner anestezide kullanımı Fredrick Hobday tarafından yaygınlaştırılmıştır (4). 1930'ların başlarında veteriner anestezide pentobarbiton kullanımı Kreutzer tarafından rapor edildi ve 1933'de Wright tarafından küçük hayvanlarda intraperitoneal pentobarbiton enjeksiyonları tanımlanmıştır. Tiopenton ilk olarak 1937'de Wright tarafından insan

anestezisi için piyasaya sürüldü ve birkaç yıl sonra veteriner hekimlik için de kullanımı tanımlandı. 1950’li yıllarda küçük hayvan anestezisinde dengeli anestezi konseptinin benimsenmesiyle inhalasyon ve enjekte edilebilir teknikler rutin kullanılabilir hale geldi (4, 10).

2.2. Anestezi

Anestezinin başlaması insanlığın var oluşu ve acının dindirilmesi gayretleriyle başlar. An (olumsuzluk) eki ile estezi (duyu, his) sözcüklerinden oluşan anestezi sözcüğü eski Yunanca’dan gelmiştir. Hissizlik, his eksikliği ya da hissetmemek anlamına gelen anestezi, hayati işlevlerde değişme yapmaksızın şuur kaybı ile beraber, duyunun ve bazı reflekslerin geçici olarak yok olması ya da kısaca ağrı duyusunun şuursuzlukla birlikte geçici olarak ortadan kalkması şeklinde tanımlanabilir (1-3).

Genel anestezi cerrahi girişim sırasında operatörün çalışmasını kolaylaştıran, hayvanın kaslarının gevşemesini sağlayan, hayvanın tüm ağrı duyularını ortadan kaldıran ve dolayısıyla girişimin güvenli bir şekilde sürdürülmesini sağlayan bir durum oluşturur. Hayvanlarda operasyon sırasındaki ağrı duyusu ve buna cevap olarak gelişen çarpınmalar tendon ve kas kopmalarına, kırıklara, solunumun düzensizleşmesine, dokularda sıyrıktan derin yaralara kadar varan travmalara ve bazen şoka bağlı ölümlere neden olmaktadır. Cerrahi girişimin ağrı veren her uyarısında hayvanın göstereceği savunma reaksiyonları, operatör için de tehlike yaratır. Genel anestezi uygulanarak hayvanın merkezi sinir sistemi (MSS)’nde baskılayıcı ve paralizan tesir oluşturulur. Bu sayede şuur ve motor fonksiyonları geçici olarak ortadan kaldırıldığı için bu olumsuzlukların önüne geçilmiş olur (1,2).

Anestezi premedikasyon (preanestezik dönem) ve genel anestezi olarak iki bölümden oluşur (1-3).

2.2.1. Premedikasyon (Preanestezik Dönem)

Premedikasyon genel anesteziye girmeden önce sağladığı etkilerle hayvanın anesteziye girişini kolaylaştırır. Anestezist için anestezinin başlatılmasını ve sürdürülmesini kolaylaştırırken opere edilecek hayvan için anestezi sürecini güvenli ve rahat hale getirir (1-3).

Premedikasyon uygulamasının temel amaçları;

- Anestezi esnasında kaygı, endişe, korku ve direnci gidermek,
- Kullanılan ajanların istenmeyen yan etkilerine karşı koymak,
- Anestezik ajan dozunu azaltmak,
- Perioperatif analjeziye katkıda bulunmak olarak sıralanır (11).

Premedikasyonda sedatifler, trankilizanlar, anksiyolitikler, analjezikler, benzodiazepinler ile antikolinergik ilaçlar kullanılmaktadır (3,11,12).

Sedatifler genellikle anestezinin indüksiyonundan önce, bazen indüksiyon sırasında veya indüksiyonun hemen sonrasında uygulanır. Sedatif ilaçlar, premedikasyon ile anestezi ve uyanmanın kalitesini iyileştirmede anesteziye katkıda bulunurlar. Ayrıca; bazı ilaçların (ketamin tarafından) kullanımında ortaya çıkan kas sertliği gibi istenmeyen yan etkileri önlemede önemli bir rol oynarlar. Hayvanı preoperatif dönemde daha kolay kontrol edilebilir hale getirir ve uyarılmaların kontrol edilmesiyle katekolaminlerin salınımını azaltırlar (11). Ayrıca epinefrin kaynaklı kardiyak aritmilerin azalmasıyla, sempatik tonusu azaltır ve parasempatik tonusu arttırlar (13).

Analjezik ajanlar, preoperatif dönemde hastanın ağrısı varsa kullanılabilir, ancak ağrı olmadığında bile analjezik ajanlar kullanılmalıdır. Kullanılan analjezik ajanlar preoperatif sedasyonu artırabilir, ihtiyaç duyulan anestezik ilaç dozunu azaltabilir hatta buprenorfin gibi yeterince uzun etkiliyse ameliyat sonrası analjezi için de katkıda bulunabilir. Fentanil ve alfentanil gibi çok güçlü ancak kısa etkili opioidler, gereken anestezik dozunu azaltmaktadır. Kısa etkili opioidlerin kullanımı ise; etki sürelerinin kısa olmasından dolayı uyanma esnasında ilave analjezik madde kullanılmasını gerektirmektedir (11). Benzodiazepinler sağlıklı hayvanlarda preoperatif sedasyon sağlar, indüksiyon için ketamin kullanılacağı zaman kas gevşetici özellikleri yararlıdır. Benzodiazepinler kardiyovasküler ve solunum sistemlerinde minimal depresif etkiye sahiptir ancak kombine kullanımda diğer anesteziklerin depresif etkilerini arttırabilir. (11,14). Antikolinergik ajanlar N. vagus'ta sinir iletimi etkilerinin bloke edilmesi, bronşiyal sekresyonlar ve salivasyonun azaltılması ile bazı ilaçların kullanımıyla

parasempatik sistemin uyarılması sonucu ortaya çıkan belirli etkilerin ortadan kaldırılması amacıyla premedikasyon için kullanılabilir. At ve kedilerde oluşturduğu olumsuz etkilerden dolayı hayvan türlerine göre antikolinergik ajanların kullanımı tartışmalıdır (3,11,14,15).

Genel olarak, premedikasyonda kullanılan ilaçların depresan etkileri sinerjik olarak anestezi ilaçlarının etkileriyle birleşebilir. Aynı miktarda anestezi ajan kullanımı aşırı doz oluşturabileceğinden bu sinerjik etkiler dikkate alınarak kullanılmalıdır. Sedatif ilaçların çoğu solunumu baskılayabildiğinden aynı esnada solunum depresyonu oluşturan anestezi ilaçlardan önce yüksek dozlarda verilmesi solunum yetmezliğine neden olabileceğinden maske veya entübasyonla oksijen takviyesi gerektirmektedir (11). Ayrıca premedikasyonda birden fazla sedatif ilaç kullanılabilir. Örneğin, α_2 -adrenoseptör agonistleri, benzodiazepinler ve ketamin birlikte kullanılabilir. Bazı sedatifler kas gevşemesi sağlayabilir ve bunlar özellikle ketamin kullanımıyla ilişkili kas sertliğini gidermede etkilidirler (12-14).

2.2.2. Enjektabl Premedikasyon Ajanları

Premedikasyon amacıyla sedatifler, trankilizanlar, anksiyolitikler, analjezikler, benzodiazepinler ile antikolinergik ilaçlar kullanılmakta olup veteriner hekimlikte sıklıkla α_2 adrenoseptör agonistleri tercih edilmektedir (16,17,18).

2.2.2.1. α_2 Adrenerjik Reseptör Agonistleri

α_2 adrenerjik reseptörler, başta alt beyin sapı ponsunda yer alan locus coeruleus nöronlarında olmak üzere MSS'de pre ve post sinaptik olarak, damarların vasküler endotelyumunda sinaptik dışı doku olarak ve trombositlerde yer alırlar. α_2 adrenerjik reseptör agonistleri bu reseptörlere bağlanarak sedasyon ve analjezi sağlarlar. Hayvanlarda moleküler teknikler kullanılarak dört alt tür (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ve α_{2D}) α_2 - adrenerjik reseptör tanımlanmıştır (13,17-20).

α_{2A} reseptörleri; Serebral korteks ve beyin sapında bulunur. Bu reseptörün bulunduğu merkez bradikardi ve hipotansiyona ek olarak sedasyon ve supraspinal analjezinin birincil kaynağıdır.

α_{2B} reseptörleri; omurilikte ve vasküler endotelyumda bulunur. Bu reseptörün bulunduğu merkezin uyarılması spinal analjezi, vazokonstriksiyon ve periferel aracılı bradikardi ile sonuçlanır.

α_{2C} reseptörleri ayrıca omurilikte yer alır, spinal analjeziyi ve muhtemelen termoregülasyonu modüle eder.

α_{2D} reseptörleri klonlanmış olup işlev ve dağılım yönünden α_{2A} 'ya benzediği düşünülmektedir (18,19,21).

α_2 -adrenerjik reseptör agonistleri sedatif, analjezik, anksiyolitik, hipnotik ve sempatolitik özellikleriyle hem büyük hem de küçük hayvanlarda sedasyon, analjezi ve kas gevşemesi sağlar. Yaygın olarak kullanılan α_2 adrenerjik reseptör agonistleri ksilazin, detomidin, romifidin, medetomidin ve deksmedetomidindir. Seçici antagonistlerin (atipamezole, idazoksan, yohimbine, tolazoline) kullanımıyla etkilerinin güvenilir bir şekilde tersine çevrilebilmesi en önemli avantajlarını oluşturmaktadır (11,13,21-23).

2.2.2.1.1.Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

α_2 adrenerjik reseptör agonistleri, çoğu hayvan türünde derin ve güvenilir sedasyon sağlar. Merkezi sinir sisteminde (MSS) α_2 reseptörlere girerek norepinefrin salınımını azaltır ve bu da reseptörlerin uyarılmasını önler. Beyin sapında, agonistlerin locus coeruleus ve rostroventral lateral medulladaki (MSS'den sempatik çıkış için birincil alanlar) α_2 adrenerjik reseptörlere bağlanması, bu reseptörlerde bulunan yolların kortekse ulaşma frekansını yavaşlatarak sedasyon sağlar. Yüksek katekolamin seviyelerinde α_2 adrenerjik reseptör agonistleri kullanıldığı zaman gereken sedasyon ve analjezi sağlanmayabilir. Bunun sebebi olarak da α_2 adrenoreseptörlerin yeterince bloke edilmediği düşünülmektedir (18,21). Bununla birlikte, α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin MSS'de etkileri yönünden hayvan türüne, ilaca ve doza bağlı olarak farklılıklar gözlenir. Türler arasındaki farmakodinamik farklılıklar muhtemelen türler arasında MSS'de α_2 -adrenerjik reseptör alt tiplerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Ruminant türlerinde α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin daha fazla etkili olmasının ise diğer hayvan türlerine göre MSS'de α_{2d} -adrenerjik reseptörlerin yaygınlığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (17,18).

2.2.2.1.2.Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin N. vagus'un uyarılması ve merkezi kardiyovasküler merkezin baskılanmasından dolayı belirgin bradikardi oluşturduğu kabul edilmektedir (11,13,16,23). Ancak periferde yer alan α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörlerin dağılımına bağlı olarak hayvan türlerine göre nabız ve ritimde, arteriyel kan basıncında, sistemik vasküler dirençte ve kan akışında belirgin bir farklılık gösterebildiği bildirilmiştir (21). α_2 adrenerjik reseptör agonistleri, kardiyovasküler sistem üzerinde iki fazlı bir etki oluşturur. İlk aşamada çoğu hayvan hipertansif ve bradikardiktir. İkinci aşamada ise sistemik vasküler dirençte bir azalma meydana gelse de kalp hızı düşük kalır. İkinci aşamadaki hastalar hipotansif ve bradikardik olabilir (11,16,18,21).

2.2.2.1.3.Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

α_2 adrenerjik reseptör agonistlerin etkileri uygulanan doz ve türlere göre değişiklik göstermekte olup PaCO₂'de hafif artışlar ve PaO₂'de hafif düşüşlerle birlikte solunum hızı ve dakika ventilasyonunda azalmaya neden olma eğilimindedir (11,13,24,25). Diğer solunum depresanları veya MSS depresanlarının eklenmesiyle solunum depresyonu daha fazla artabilir ve hiperkapni, hipoksemi ve siyanoz ile sonuçlanabilir (26). Bu nedenle hastaların hipoventilasyon ve hipoksemi açısından dikkatle takibi ve solunum depresanlarıyla kombine kullanıldığında ilave oksijen verilmesi önerilir (3,22).

2.2.2.1.4.Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

α_2 adrenerjik reseptör agonistleri, dopamin ve norepinefrin reseptörlerini uyarmak içinde postrema alanında bulunan kemoreseptör bölgesi ile etkileşime girerek kusmaya neden olurlar (27). Ksilazin kedilerde % 90'a ve köpeklerde % 30'a varan oranda kusmaya neden olabilir (28). Gastrointestinal motiliteyi azaltır, bağırsak geçiş süresini uzatır ve bir dizi kolon hareketliliğini inhibe ederler. Kalın bağırsak; geviş getiren hayvanlarda, köpeklerde ve atlarda α_2 adrenerjik reseptör agonistlerin etkilerine daha duyarlıdır (21,29,30). Mide-bağırsak hareketliliğindeki depresyon, bir α_2 adrenerjik reseptör antagonistinin kullanılmasıyla hafifletilebilir (27,31).

2.2.2.1.5.Kas İskelet Sistemine Etkileri

α_2 adrenerjik reseptör agonistleri, omurilikte yer alan internöronlardaki α_2 adrenerjik reseptörleri inhibe ederek kas gevşemesi ve analjezi sağlar (13). Analjeziyi artırmak için sıklıkla opioidlerle birlikte (21) ve yeterli kas gevşemesi sağlamayan ketamin gibi anesteziklerle birlikte uygulanırlar (13,18). α_2 adrenerjik reseptör agonistleri doza, hayvan türüne ve üreme döngüsünün süresine bağlı olarak miyometrial tonus ile miyometrial kasılmayı da etkileyebilir (18).

2.2.2.1.6.Vücut Sıcaklığına Etkisi

Türlere göre değişiklik göstermekle birlikte sedasyon dozlarında, α_2 adrenerjik reseptör agonistlerin uygulanması MSS depresyonu, kas aktivitesinde azalma ve vazomotor kontrol kaybının birleşimine bağlı olarak hayvanlarda hipotermiye neden olur (11,32). Anestezi ve uyanma aşamasında bu hayvanlara özen gösterilmelidir (18).

2.2.2.1.7.Deksmedetomidin

Mevcut en güçlü ve spesifik α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidin medetomidinin aktif enantiyomeridir (11,33). Deksmedetomidin ve rasemik medetomidinin farmakokinetiği köpeklerde çok benzerdir ve genellikle medetomidinin klinik olarak beklenen etkilerini elde etmek için medetomidin dozunun yarısından biraz fazlası kullanılır (18,21). İnsanlarda yoğun bakım hastalarında sedasyon ve ameliyat öncesi premedikan ajan (34-36), köpek, kedi ve ponilerde sedatif ve premedikan olarak kullanılmaktadır (37-39). Öte yandan deksmedetomidin arteriovenöz anastomozlarda meydana gelen kan akımını azaltarak cilt, böbrek ve beyin perfüzyonunu düşürmektedir (40). Deksmedetomidin analjezik özellikleri ile veteriner hekimlikte dengeli bir anestezi protokolünün parçası olarak basit ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir (41). Deksmedetomidinin hayvanlarda kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (37,38,42,43).

2.2.3. Enjektabl Anestezik Ajanlar

Vital organlar üzerinde baskı oluşturmada genel anestezinin arzu edilen tüm özelliklerini ortaya çıkararak her koşulda ideal anestezi sağlayan enjektabl anestezi indükleyici bir ajan halen bulunmamaktadır. Enjektabl anestezik ajanlar sayesinde sedasyon veya anestezi indüklemenin hızlı bir yolu sağlanır. Özellikle intravenöz (IV)

olarak uygulandığında, anestezinin 2. evresinin (uyarılma aşaması) daha kısa sürede geçilmesi veya 2. evrenin gözlenmemesi önemli avantajlarından. Anestezinin hızlı indüksiyonu, hızlı endotrakeal entübasyona ve hava yolunun kontrolüne izin verir. Entübasyonun hızlı gerçekleştirilmesi de aspirasyonu önleyebilir, yardımcı ventilasyonu ve oksijen verilmesini kolaylaştırabilir. Ayrıca muayene veya operasyonlar için üst hava yolunun engelsiz görüntülenmesini sağlar. İdeal bir enjektabl anestezi indükleyici ajan kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, MSS veya endokrin işlevlerde olumsuz değişiklikler yapmadan bilinç kaybı ve amnezi oluşturmamalı, analjezi ve kas gevşemesi sağlamalıdır (44-46).

Veteriner hekimlikte propofol, dissosiyatifler (ketamin, tiletamin), barbitüratlar (tiopental, pentobarbital, fenobarbital), neuroleptanaljezikler (trankilizanlar ile morfin türevlerinin kombinasyonları) ile kloralhidrat enjektabl anestezi indükleyici ajan olarak kullanılabilmektedir (3).

2.2.3.1. Propofol

Sedatif, hipnotik, amnezik ve minimal analjezik özelliklere sahip olan propofol nonbarbitürat türevi çok kısa etkili intravenöz ajan olup sedasyon, anestezi indüksiyonu veya anestezi idamesi amacıyla kullanılmaktadır (44,47,48). Etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte etki mekanizmasının klor kanallarının aktivasyonu ile gama-aminobütirik asit (GABA) etkilerinin artması şeklinde MSS depresyonu oluşturduğu düşünülmektedir (48-50). Köpeklerde hızlı anestezi indüksiyonu sağlayan anestezi indükleyici bir ajandır. Endotrakeal entübasyona sağlamak için inhalasyon anestezisinden önce kullanılabildiği gibi tekrarlanan boluslar veya infüzyon yoluyla anestezi idamesi amacıyla da kullanılabilir (51,52).

Propofol iritan özelliği dolayısıyla sadece damariçi yolla uygulanmaktadır (3). Yapısında bulunan soya yağı, gliserol ve pürifiye yumurta fosfatidleri bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı oluşturabildiğinden, uygulanması sırasında asepsi kurallarına çok dikkat edilmelidir (53). Lipit çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle kan-beyin bariyerini hızla geçerek MSS’de kısa sürede etki oluşturur ve enjeksiyondan 20-60 saniye sonra istenilen anestezi derinliğini sağlar (3). Beyin travmalı hastalarda intrakranial basıncı azalttığı, serebral perfüzyon basıncını düşürdüğü ve serebral metabolik oksijen tüketimini azalttığından nörolojik durumu olumlu etkilemektedir

(54). Sağlıklı köpeklerde propofol ile anestezi indüksiyonunda, nabız üzerinde değişken etkiler ve doza bağlı solunum depresyonu ile arteriyel kan basıncında orta derecede bir azalma oluşmaktadır (55,56). Propofolün bolus uygulamasını takiben apne gözlenmesi en sık karşılaşılan durumdur. Özellikle infüzyon hızı ile ilişkili olarak apne insidansı değişmektedir (57). Çok iyi seviyede kas gevşemesi sağlar, ancak nadiren kısa ve uzun süreli miyoklonik hareketlere neden olabilir (58). İnhalasyon anestezisinde indüksiyon ve entübasyon için yalnızca IV yolla uygulanmakta olup; köpeklere, 6 mg/kg dozda uygulandığında solunum depresyonu ve taşikardiye neden olmadan güvenli ve kısa süreli bir anestezi sağladığı bildirilmiştir (59).

2.2.3.2. Ketamin

N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin bir antagonisti olan ketamin, köpeklerde anestezi indüksiyonu için sıklıkla kullanılan bir dissosiyatif anesteziktir. Esas olarak anestezi indüksiyonu ve idamesi için kullanılırken peri- ve postoperatif dönemde analjezi amacıyla da kullanılmaktadır. (60-62).

Ketamin çözeltileri renksiz, kokusuz ve berraktır. Genellikle intravenöz (IV) olmak üzere intramüsküler (IM) veya subkutan (SC) olarak uygulanabilir. İV uygulamalar diğer uygulama şekillerine göre daha etkilidir. Ketamin uygulandıktan sonra uygulama noktasına bağlı olarak kan veya yağ dokuya, karaciğere, beyin ve diğer dokulara yayılır. Yarılanma ömrü doza bağlı olarak köpeklerde yaklaşık 1 saat kadardır (63,64).

Ketamin anestezisi, limbik ve talamokortikal sistemlerin ayrışmasına yol açarak hastanın uykuda görünmediği ancak; dış uyaranlara yanıt vermediği kataleptik bir duruma benzer (65). Serebral vazodilatasyon ve kan basıncındaki artış, intrakranial basınçta artışa neden olur. Bu nedenle bu etkilerin zararlı olabileceği vakalarda kullanılmamalıdır (65-67). Sempatik uyarımın bir sonucu olarak nöbet aktivitesi özellikle köpeklerde görülebilir (68). Kardiyovasküler etkiler arasında kalp hızında ve arteriyel kan basıncında artış yer alır. Salya ve sekresyonlarda artışa neden olabilir. Öksürük refleksini, bronş ve larenks spazmını azaltır. Anestezi esnasında yutkunmayı ortadan kaldırmaz, ketamine bağlı artan salgıların yutulmasına olanak verir ve bir antikolinergik verilmesiyle bu etkiler kontrol edilir (11,68). Dolaşımdaki katekolaminleri artırarak renal ve intrarenal kan akışını etkiler. (66).

Uyanma döneminde halüsinasyon ve deliryuma neden olabilir. Buna bağlı olarak köpeklerde heyecan gözlenebilir (3,12,69). Bu yüzden ketamin kullanımı öncesi sedatif bir ajanın kullanımı bu etkileri azaltır. Ketamin köpeklerde öncelikle karaciğer tarafından metabolize edildiğinden karaciğer hastalığı olan hayvanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Köpeklerde anestezi indüksiyonu veya idamesi için IV veya IM olarak uygulanabilir. Entübasyondan önce indüksiyon ve inhalasyon ile idame için intravenöz uygulama kullanılabilir. Ketamin kısa cerrahi prosedürler ve anestezi için analjezi ve kas gevşemesi sağlayan ajanlarla kombinasyon halinde uygulamalıdır. Cerrahi işlemler sırasında anestezinin sürdürülmesi için kullanılır. Etki süresi doza bağlıdır. Doza bağlı solunum depresyonu meydana gelir, ancak klinik olarak etkili dozlarda bu etkisi genellikle minimaldir. Doz tekrarlarının yapıldığı olgularda, anesteziden çıkma süresi uzar ve ciddi bir solunum depresyonu oluşabilir. Eğer ek dozlar verilecek ya da sürekli IV infüzyon yöntemi kullanılacaksa, solunumun dikkatle gözlenmesi ve acil ventilasyon ekipmanının bulundurulması, alınması gereken önemli tedbirlerdir (45,70-72).

Ketamin uyanma sırasındaki tepkilerle de ilişkilidir ve nöbetleri güçlendirme eğilimi nedeniyle köpeklerde tek anestezi ajanı olarak kullanılmaz. Bu nedenle genellikle α_2 adrenerejik reseptör agonistleri, benzodiazepinler, opioidler ile birlikte kullanılır. IM yolla uygulanan dozlarından uyanması, doza bağlı olarak uzun süreli olabilmektedir. (3,11,73).

2.2.4. İnhalasyon Anestezisi

İnhalasyon anestezisinde enjektabl anestezi ajanlarından farklı olarak özel cihazlarla gaz haline getirilen anestezi buharları solunum yolu ile alınarak, akciğer alveollerine, oradan da kana geçer. Anestezi buharların kan yolu ile beyine ulaşım belli bir konsantrasyona erişmesiyle de genel anestezi şekillenir. Arteriyel kanda ve beyinde bulunan anestezi maddenin miktarı ve yoğunluğuna bağlı olarak anestezi derinliğinin değiştirilmesi en önemli avantajlarından (12,14,74).

İnhalasyon anesteziiklerinin tamamı vital organ fonksiyonlarını farklı derecelerde etkilemektedir. Bazı inhalasyon anesteziikleri ise kendine özgü değişiklikler ortaya çıkarabilir (3,75). İdeal bir inhalasyon anesteziği kaliteli anestezi sağlamalı, kolay uygulanabilir olmalı, yanıcı olmamalı, kimyasal olarak her koşulda sabit olmalı, hızlı

bir indüksiyona ve anesteziden hızlı uyanmaya izin vermeli, dolaşım ve vücut üzerinde minimum etkiye sahip olmalıdır. Ayrıca solunum sistemini tahriş etmemeli, analjezi ve kas gevşemesi sağlamalı ve başka istenmeyen yan etkileri olmamalıdır. Henüz böyle keşfedilmiş bir inhalasyon ajanı bulunmamaktadır (74-76).

2.2.4.1. Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAC, Anestezik Doz)

MAC, bir atmosfer basıncında, ağırlı uyarılara cevapsızlık oluşturan alveolar yoğunluk olarak ifade edilmektedir. Teste tabi tutulan bireylerin % 50'sinde ağırlı uyarıya karşı kas konsantrasyonu oluşmasını önleyen anestezik maddenin alveolar konsantrasyon oranı olarak da tanımlanmaktadır. İnhalasyon anestezisinin MAC değeri, alveoller içinde olması gereken anestezik konsantrasyonudur (12,75,77).

MAC değerleri hayvan türlerine göre oldukça değişkendir. Etkili ve güvenli bir anestezi sağlamak için inhalasyon anestezik maddelerin çoğunda 0,5-2 MAC değeri arasında anestezik madde verilirken desfluran 6 ve üzerinde MAC değerinde kullanılır. Alveollere gönderilen anestezik gazın alveollerde istenilen MAC değerine ulaşması için vaporizatörden salınan anestezik konsantrasyonu, MAC değerinin ortalama 1.5 katı olması gerekmektedir (3,75).

2.2.4.2. Entübasyon Komplikasyonları

Endotrakeal entübasyon, hava yolunun açık tutulması, hava yolunun yabancı madde aspirasyonundan korunması, oksijen ve inhalasyon anesteziklerinin uygulanması ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulaması gibi çeşitli endikasyonlara sahiptir (75,77). Bununla birlikte özefagus entübasyonu, endotrakeal entübasyonun en sık görülen problemidir (78). Entübasyon girişiminde N. vagus uyarılarak parasempatik tonusta artışla karşılaşılabilir. Bu durum bradikardi, kardiyak disritmi ve hipotansiyona neden olabilir. Hatta kardiyovasküler hastalığı olanlarda kardiyak arrest dahi oluşturabilir. Entübasyonun ilk girişimlerinde tüpün yerleştirilememesi larenks, farenks ve yumuşak damakta hasara neden olur. Larengeal travmanın etkisiyle laringospazm olarak tanımlanan larengeal kıkırdaklarda refleks olarak kapanma oluşabilir. Endotrakeal tüpün salivasyon, mukus veya kanla dolması veya tüpün kıvrılması tıkanıklığa neden olur. Brahisefalik ırk hayvanlarda ağız içindeki yumuşak dokular fazla olduğundan entübasyon girişiminde farenks girişi kapanabilir ve trakeaya

ulaşılması güçlükle olur. Bu ırklarda entübasyon işlemi daha güçtür. Entrakeal t p kafının ařırđ şişirilmesi trakeada yangđ ve basınç nekrozuna neden olabilir. Uyanma aşamasındayken tüpün çıkarılması esnasında aspirasyonla karşılaşılabilir ve yutkunma başladıktan sonra t p uzaklaştırılmazsa hayvan tüpü ısırıp parçalayabilir. Bu durumda tüpün trakea içinde bulunan kısmı içeride kalabileceğinden ekstübasyon esnasında daha fazla dikkat gerektirir (3,79,80).

2.2.4.3. İnhalasyon Anestezikleri

Potent inhalasyon ajanları olarak adlandırılan halothan, izofluran, sevofluran ve desfluran veteriner hekimlikte kullanılan inhalasyon anesteziklerdir. Halothan 1956 yılında kullanıma girmiş olup solunum sistemi üzerinde doza bağımlı solunum depresyonu, kardiyovasküler sistemde doğrudan myokardı deprese ederek kan basıncını azaltması ve MSS üzerinde depresif etkisi ile karaciğerde sentrilobüler nekroze neden olarak hepatos l ler yaralanmalara neden olduğundan dolayı kullanımı terk edilmiştir (74). İzofluran, 1980’li yıllarda kullanıma girmiş olup; halothana göre daha kısa sürede anestezi indüksiyonu ve uyanma sağlamaktadır. Halotana benzer şekilde solunum sistemi ve MSS’de depresif etki yaratmasına rağmen karaciğerde hepatosit bütünlüğü ve fonksiyonunu koruma  zelliğ yle halotandan ayrılmaktadır. Karaciğer kan akışını azaltma potansiyeline rağmen anestezi sonrası serum biyokimya testlerini en az seviyede etkilemektedir. İzofloranın kardiyovasküler sistemde stabilize sağlaması, düşük kan çözünürlüğü, hepatik fonksiyon üzerine önemli bir etkisinin olmaması ve maliyet avantajından dolayı veteriner hekimlikte klinik kullanımı devam etmektedir (75,81). Sevofluran 1975 yılında tanımlanmış olmasına rağmen 1990’ların sonuna kadar klinik kullanıma girmemiştir. Daha düşük kan çözünürlüğüne sahip olduğundan izoflurana göre anesteziye daha hızlı giriş ile uyanma sağlamaktadır. Miyokard  zerine sınırlı etkisinden dolayı operasyon esnasında gelişen aritmi oluşturma potansiyeli halotana göre daha azdır. Doza bağlı olarak kan basıncını azaltarak kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilemekte ve solunum sistemini deprese etmektedir. Konsantrasyonunda yapılan değişikle anestezi derinliğinde çok daha kısa sürede cevap oluşturma avantajına sahiptir (77,82-84).

2.2.4.3.1.Desfluran

İlk olarak 1960 yılı başında sentezlenmiş ve 1992 yılında önce ABD’de daha sonra da tüm Avrupa ülkelerinde kullanıma girmiştir (81). Desfluran izoflurandan farklı olarak yapısında klor yerine flor olması nedeniyle ortamda değişmeden kalmakta ve kanda eriyebilirliği fazla olmaktadır. En önemli avantajı kan/gaz eriyebilirlik kat sayısının (0,42) düşüklüğü olup, diğer inhalasyon anesteziklerine göre anestezik etkinin daha çabuk ortaya çıkmasını sağlamaktadır (77,85). Renksiz ve patlayıcı değildir. Keskin kokusu hava yolunda irritasyona neden olabildiğinden maske indüksiyonu için uygun değildir. Öksürük, sekresyonda artış, nefes tutma ve laringospazm gibi istenmeyen özelliklere sahiptir. Diğer inhalasyon anesteziklerinin aksine buhar basıncı çok yüksek olduğundan özel bir vaporizatöre ihtiyaç duyulur. Bu vaporizatör istenen konsantrasyondaki desfluranı 2 atmosfer (atm) basınçta 39 °C ye ısıtarak sisteme vermektedir (75,85). Anestezi indüksiyonunda geçici taşikardi ve hipertansiyon görülebilmektedir. Düşük desfluran konsantrasyonları taşikardiye neden olmazken derin anesteziye taşikardi görülmektedir (86,87). Desfluran, doza bağımlı olarak miyokard depresyonu yapmakta ve doz artırıldığında sistemik vasküler direnç ile arteriyel kan basıncını azaltmaktadır. Yine doza bağımlı olarak solunum sayısını artırmakta, tidal volüm ve alveoler ventilasyonu azaltmaktadır (75,77,88,89). Hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri oldukça düşük olup vücutta çok az metabolize edilir ve %99’dan fazlası akciğerler tarafından değişmeden atılır. İnhalasyon ajanları arasında CO artışından en fazla sorumlu tutulan ajandır (77,90).

2.3. Serbest Radikaller

Dış çevresinde eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllere serbest radikal denmektedir (91-95). Hidroksil ($\text{OH}^\bullet$), süperoksit ($\text{O}_2^{\bullet-}$), nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$), nitrojen dioksit ($\text{NO}_2^\bullet$), peroksil ($\text{ROO}^\bullet$) ve lipid peroksil ($\text{LOO}^\bullet$) serbest radikallere örnek olarak gösterilebilir (96). Serbest radikaller oldukça kararsızdır ve reaktiftirler. Diğer moleküler yapılara elektron verebilir ya da elektron alabilirler (97). Serbest radikaller, hücre hasarına ve homeostatik bozulmaya yol açan önemli makromoleküllere saldırır. DNA, nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipitler başlıca hedefleridir (98). Serbest radikallerin oluşumu enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar olarak iki şekilde gerçekleşir (91,99,100). Hidroksil radikali en reaktif

serbest radikaldır ve oluşumu Fenton reaksiyonu ile gerçekleşir (94,101,102). Serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklı olabilirler. Endojen serbest radikaller, bağışıklık reaksiyonları, egzersiz, iskemi-reperfüzyon, enfeksiyon ve kanser gibi durumlarda üretilir. Eksojen serbest radikaller çevre şartlarıyla oluşan hava/su kirliliği, sigara dumanı, alkol, radyasyon, ağır metallere bağlı gelişen zehirlenmeler, endüstriyel atıklar, uygun şekilde pişirilmeyen (tütsülenen) etler ve bazı ilaçlar (siklosporin, takrolimus, gentamisin, vb.) nedeniyle oluşmaktadır (94,103,104). Düşük veya orta konsantrasyonlarda, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)'nin metabolizma da bulunması önemlidir. Fagositik olmayan hücreler tarafından ROS ve RNS üretimi hücre içi ardışık etkileşimlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Örneğin; nitrik oksit (NO), kan akışını, trombozu ve nöral aktiviteyi modüle etmek için hücreler arası bir habercidir. NO, spesifik olmayan konak savunması, hücre içi patojenlerin ve tümörleri öldürmek için de önemlidir (102).

2.3.1. Oksidatif Stres

Serbest radikal üretimi ve antioksidan mekanizmalar arasında kritik bir denge vardır. Bu dengenin bozulduğu durumlarda ortaya çıkan oksidatif hasara oksidatif stress denir (105). Ortaya çıkan oksidatif stress; lipidler, proteinler ve nükleik asitler başta olmak üzere makro moleküllere zarar verir (106). Oksidatif stres DNA'da ciddi hasara, mutasyonlara ve DNA'nın kırıklarının oluşumuna yol açar. Bu nedenle oksidatif stres, çeşitli kronik ve dejeneratif hastalıkların yanı sıra yaşlanma sürecini ve bazı akut patolojileri tetikleyebilir. Oksidatif stres, malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GPx) ve potansiyel antioksidan kapasiteyi (PAO) içeren biyolojik belirteçlerle ölçülebilir. Bunlar arasında MDA, reaktif oksijen türlerinin oluşumunun neden olduğu lipid peroksidasyonunun son ürünüdür (94).

2.3.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar, bir serbest radikale bir elektron verecek veya onu nötralize edecek, böylece serbest radikalın zarar verme kapasitesini azaltacak yahut onu kararlı hale getirecek bir moleküldür. Bu antioksidanlar, esas olarak serbest radikal savuşturucu özellikleri sayesinde hücresel hasarı geciktirir veya engellerler (107). Antioksidanlar, endojen antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir (108,109). ROS ve RNS nötralizasyonunda yer alan ana antioksidan

enzimler: süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktazdır (GRX) (101,103,110). Enzimatik olmayan antioksidanlar da metabolik antioksidanlar ve besleyici antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Endojen antioksidanlara ait olan metabolik antioksidanlar; lipoid asit, glutatyon, L-ariginin, koenzim Q10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal şelatlayıcı proteinler, transferrin vb. gibi maddeler vücutta metabolizma ile üretilir (95,101). Ekzojen antioksidanlara ait besleyici antioksidanlar ise E vitamini, C vitamini, karotenoidler, eser metaller (selenyum, manganez, çinko), flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri gibi besinler veya takviyeler yoluyla alınması gereken ve vücutta üretilemeyen bileşiklerdir (111,112).

2.3.3. Enzimatik Anti Oksidanlar

2.3.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit anyonunun oksijen ve hidrojen peroksit katalize olması ile ilişkili bir enzimler sınıfıdır (113,114). SOD enzimleri hemen hemen tüm aerobik hücrelerde ve hücre dışı sıvılarda bulunur (115). SOD, antioksidan savunma sisteminin ilk hattını oluşturur (111).

2.3.3.2. Katalaz

Katalaz, hidrojen peroksidin su ve oksijene ayrışmasını katalize etme işlevi görür. Oksijene maruz kalan hemen hemen tüm canlı organizmalarda bulunan yaygın bir enzimdir (116). Hidrojen peroksit, birçok normal metabolik sürecin zararlı bir yan ürünü olduğundan oksidatif hasarı önlemek için hızla diğer ve daha az tehlikeli maddelere dönüştürülmelidir. Bu amaçla, katalaz sıklıkla hücreler tarafından hidrojen peroksidin daha az reaktif gaz halindeki oksijen ve su moleküllerine ayrışmasını hızlı bir şekilde katalize etmek için kullanılır (117). Bilinen tüm hayvanlar, özellikle karaciğerde yüksek meydana gelen katalazları her organda kullanılırlar (118).

2.3.3.3. Glutatyon Sistemleri

Glutatyon sistemi, glutatyon (GSH), glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidazlar ve glutatyon S-transferazları içerir. Bu sistem hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunur (119). Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve

organik hidroperoksitlerin parçalanmasını katalize eden dört selenyum kofaktörü içeren bir enzimdir. Hayvanlarda en az dört farklı glutatyon peroksidaz izozimi vardır (120). Glutatyon peroksidaz 1 en çok olanıdır ve çok etkili bir hidrojen peroksit temizleyicisidir, glutatyon peroksidaz 4 ise lipid hidroperoksitlerde en aktif olanıdır. Glutatyon S-transferazları, lipid peroksitlerle yüksek aktivite gösterir (112).

2.3.4. Enzimatik Olmayan Anti Oksidanlar

2.3.4.1. Askorbik asit

Askorbik asit veya "C vitamini", hem hayvanlarda hem de bitkilerde bulunan bir monosakkarit antioksidandır. Hayvanların çoğu bu bileşiği vücutlarında üretebilir ve diyetlerinde buna ihtiyaç duymazlar Askorbik asit bir indirgeyici ajandır ve hidrojen peroksit gibi ROS'u azaltabilir ve etkisizleştirebilir (121).

2.3.4.2. Melatonin

Hayvanlar ve algler de dâhil olmak üzere diğer bazı canlı organizmalarda bulunan, doğal olarak oluşan bir hormondur (122). Melatonin, hücre zarlarını ve kan-beyin bariyeri kolayca geçebilen güçlü bir antioksidandır. Karanlıkta triptofandan sentezlenir. serbest radikalleri etkilerini süpürür. Hücre içerisindeki makromolekülleri oksidatif zarardan korur. Hücre içerisinde ve mitokondride bulunan DNA'nın ROS'tan kaynaklı etkilerini engeller. (122,123).

2.3.4.3. Tokoferoller ve Tokotrienoller (E Vitamini)

E vitamini, antioksidan özelliklere sahip yağda çözünen vitamindir. Sekiz steroizomeri olan tokoferol ve tokotrienol kümesinin toplu adıdır (124). Bunlardan α -tokoferol, en yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu için en çok araştırılmıştır. α -tokoferol formunun en önemli özelliği yağda çözünen antioksidan olması ve lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunda üretilen lipid radikalleri ile reaksiyona girerek hücre membranlarını oksidasyondan koruduğu iddia edilmiştir (125). Bu antioksidan, serbest radikal ara ürünlerini ortadan kaldırır ve yayılma reaksiyonunun devam etmesini önler. Bu reaksiyon, askorbat, retinol veya ubiquinol gibi diğer antioksidanlar

tarafından indirgeme yoluyla aktif indirgenmiş forma geri dönüştürülebilen oksitlenmiş a-tokoferoksil radikalleri üretir (126).

2.3.4.4. Ürik Asit

Ürik asit, önemli bir antioksidandır ve dolaşımdaki ürik asit oksidatif hasara karşı korumaya yardımcı olabilir (127). Bununla birlikte, askorbat gibi ürik asit de aktif oksijen türlerinin üretimine aracılık edebilir (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Araştırma materyalini Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi kliniğine kırık şikâyetiyle getirilen ve pin operasyonuna alınan non-brahisefalik ırklarda, yaşları 1-5 arasında değişen ve farklı ağırlıktaki 16 sahipli köpek oluşturdu. Ayrıca; oksidatif stres ve DNA hasarı değerlerinde referans kontrol grubu olarak 21 sağlıklı köpekten kan alındı.

Operasyona alınacak köpeklerin klinik ve radyolojik muayeneleri yapılarak kırığın yeri ve şekline göre intramedüller pin uygulaması planlandı. Operasyon öncesi tüm köpekler 12 saat aç bırakıldı ve V. cephalica antebrachi'den uygun çaptaki intraketle (Mediflon® Portlu ve Kanatlı IV Katater, İstanbul, Türkiye) damar yolu açılarak sabitlendi.

3.2. Yöntem

Sunulan çalışma, Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HRÜ-HADYEK)'nin 03.07.2019 tarih, 2019/004 oturum ve 01-14 sayılı onayı ile yürütüldü. Anestezi öncesi tüm köpek sahiplerine uygulanacak anestezi protokolü ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek “Aydınlatılmış Onam Formu” dolduruldu.

Intramedüller pin operasyonuna alınan 16 adet erişkin köpek aşağıdaki gibi rastgele 2 gruba ayrıldı.

Grup PRD (n: 8)'deki köpeklere 6 mg/kg dozda damariçi (IV) yolla propofol (Propofol® %2 Fresenius (1000mg/50 ml flakon) Fresenius Kabi Avusturya GmbH, Graz, Avusturya) enjekte edilerek indüksiyon yapıldı. %7-8 dozda desfluran (Suprane® 240 ml. Baxter Healthcare of Puerto Rico, Puerto Rico, ABD) ile anestezi idame protokolü uygulandı (Şekil 2.1).

Grup DKD (n: 8)'deki köpeklere 2 µg/kg dozda IV yolla deksmedetomidin (Sedadomid® Koçak Farma AŞ, Tekirdağ, Türkiye) tek doz enjeksiyonundan 15 dakika sonra 4 mg/kg dozda IV yolla ketamin hidroklorür (Ketax® 500 mg/10 ml, Vem İlaç San Tic AŞ., Tekirdağ, Türkiye) tek doz enjekte edilerek indüksiyon yapıldı. %7-8 dozda

desfluran (Suprane® 240 ml. Baxter Healthcare of Puerto Rico, Puerto Rico, ABD) ile anestezi idame protokolü sağlandı (Şekil 2.1).

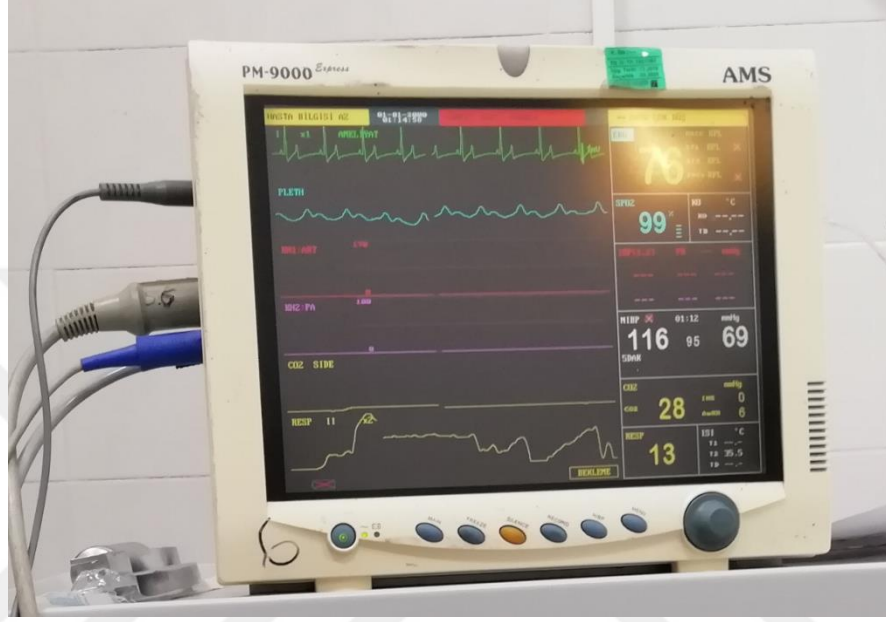


Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan ticari preparatlar (propofol (Propofol® %2), deksmedetomidin (Sedomid®), ketamin hidroklorür (Ketax® 500 mg/10 ml) ve desfluran (Suprane® 240 ml.)).

Vital Değerler

Her iki grupta vital değerlere ilişkin nabız (atım hızı/dakika), sistolik kan basıncı (SKB) (mmHg), diastolik kan basıncı (DKB) (mmHg), solunum sayısı (SS/dakika), oksijen saturasyonu (SpO₂) (%), end-tidal CO₂ (EtCO₂) (%) ve vücut sıcaklığı (°C) değerleri takip edildi. Bu değerler PRD’de propofol, DKD’de deksmedetomidin enjeksiyonu öncesi (T0) ve enjeksiyondan sonra 5. dk (T5)’dan itibaren 5 dk aralıklarla 60 dk (T60) süresince monitörden (AMS® PM-9000 Expres, Çin Halk Cumhuriyeti) (Şekil 2.2) kaydedildi. Bu amaçla EKG elektrodları ekstremitelere, SpO₂ probu dile, vücut sıcaklığı probu rektuma yerleştirildi. DKD grubunda T15 ölçümü ketamin hidroklorür enjeksiyonundan hemen önce alındı. Endotrakeal entübasyonu sağlanan köpeklere desfluran vaporizatörü (Baxter® Drager D Vapor, Lübeck, Almanya) (Şekil

2.3) monte edilmiş anestezi cihazı (Eternity® AM831, Endonezya) (Şekil 2.4) bağlanarak spontan solunumu sürmekte olan köpeklerin anestezisi %7-8 defloran ve %100 oksijen karışımıyla devam ettirildi (Şekil 2.5). Operasyon süresince 4 ml/kg/saat olacak şekilde % 0.9 fizyolojik serum (Polifleks® %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu, Polifarma İlaç, Tekirdağ, Türkiye) infüzyonu yapıldı.



Şekil 2.2. Kullanılan hastabaşı monitörü



Şekil 2.3. Kullanılan desfluran vaporizatörü



Şekil 2.4. Kullanılan anestezi cihazı



Şekil 2.5. Anestezi indüksiyonu yapılmış köpeğin preoperatif görüntüsü

Oksidatif Stres Değerleri

Oksidatif stres değerlerinin belirlenmesinde Toplam Antioksidan Durum (TAS), Toplam Oksidan Durum (TOS) (MDA ve GSH) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) kullanıldı. OSI değeri, TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eq/L}$) değerlerinin TAS ($\mu\text{mol Trolox eq/L}$) değerlerine yüzde cinsinden oranlanması ile belirlendi ($\text{OSI (arbitrary unit, AU)} = ((\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eq/L})/(\text{TAS, } \mu\text{mol Trolox eq/L}))$). Oksidatif stres ile DNA hasarı değerlerinin sağlıklı köpeklerdeki aralıklarını belirlemek amacıyla yaşları 1-5 arasında değişen 21 köpekten kan alınarak bu köpeklerin oksidatif stres ile DNA hasarı verileri kontrol grubu olarak kullanıldı.

PRD'de propofol, DKD'de deksmedetomidin enjeksiyonu öncesi (T0), anestezinin 15. dk (T15), 75. dk (T75)'ları ve postoperatif 24. saatte (PO24) oksidatif stres ve DNA hasarı analizleri için V. cephalica antibrachii'den kan numuneleri (3 ml) alındı. Alınan kan numuneleri, 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve plazma örnekleri biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -80°C 'de saklandı. Alınan örneklerin tamamlanmasının ardından plazma örnekleri çözündürülerek Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında analiz edildi. Toplam Antioksidan Durum (TAS), Toplam Oksidan Durum (TOS) (Rel Assay Diagnostics, Megatıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. Gaziantep, TÜRKİYE), ticari kit protokolü uygulanarak mikropleyt reader (Cytation -1, Biotek) ile okutuldu. Serum örneklerinde malondialdehit (MDA) düzeyi MDA'nın TBA ile reaksiyona girerek 535 nm eksitasyon ve 550 emisyon nm'lerinde maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanan Ohkawa ve ark'ın geliştirdiği metodun kısmen modifiye edilmesiyle gerçekleştirildi (128). GSH seviyesi OPA'yla (1 mg/ml metanolde o-fitaldialdehid) tam reaksiyon esasına dayanan Kandar ve Hajkova tarafından geliştirilen metodun modifiye edilmesiyle değerlendirildi (129).

DNA Hasarı Değerleri

8-Hydroxy-Desoxyguanosine (8-OHdG) düzeyi General 8-Hydroxy-Desoxyguanosine ELISA Kit (BT-LAB) protokolü uygulanarak analiz edildi. Bu kit protokolünde 96'lık mikro plaka 8-OHdG antikoru ile önceden kaplanmıştı. Önceden 8-OHdG antikoru eklenen 96'lı plakaya numunede bulunan 8-OHdG eklenince

antikorlara bağlanır. Yıkama sonucu bağlanmayan moleküller uzaklaştırılır. Sonra kuyucuklara biyotinlenmiş 8-OHdG antikor eklenerek numunedeki 8-OHdG bağlanması sağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenerek, Biyotinlenmiş asprosin antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama basamağı ile yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve insan 8-OHdG miktarı ile orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir ve absorbans, 450 nm'de mikropate readerda (Cytation -1, Biotek) ölçülür.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 25.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA analizi, grup içi ikili karşılaştırmalar için ise Tukey HSD testi uygulandı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Tekrarlı Varyans analizi, grup içi ikili karşılaştırmalar için ise Bonferroni testi kullanıldı. İki grup arasındaki sayısal değişkenler Student T testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. $p<0.05$ 'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Gözlemlere Ait Bulgular

Uzun kemik kırığı bulunan non-brahisefalik ırk 16 köpeğe ait bilgiler Tablo 4.1’de sunulmuştur.

PRD grubunda IV yolla her 10 saniyede bir propofol uygulanmasından sonra tüm köpeklerde 40-60 sn içerisinde başın aşağı düşmesi, çene tonusu azalması, göz kapaklarının kapanması, kas gevşemesi ve laringeal reflekslerin kaybı olarak anestezi belirtileri başladı ve endotrakeal entübasyon sağlandı. Enjeksiyon esnasında ağrı ve ataksi bulgusuyla karşılaşılmadı. Köpeklerin hiçbirinde apne bulgusu gözlenmedi. Tek müdahalede entübasyon işlemi gerçekleştirildi ve hiçbir köpekte defekasyon veya kusma refleksi görülmüdü.

Bu grupta T15 ve T75’te alınan kan numunelerinde tromboflebitis gelişimi veya kan aspirasyonunda güçlük görülmüdü. PO24’te kan numunesi alımında üç köpeğin diğer gruba göre daha agresif ve yaklaşımaya saldırgan olduğu gözlendi.

DKD grubunda IV yolla deksmedetomidin uygulanmasından sonra 2-5 dk içinde sternal veya lateral yatma, ataksi, başın aşağı düşmesi, göz kapaklarının kapanması olarak sedasyon belirtileri başladı. Bir köpekte kas seğirmeleri ve tremorlar ile salivasyon artışı görüldü. Deksmetomidin enjeksiyonunun 2. dk’sından itibaren solunum derinliğinin arttığı ve solunum sayısının azaldığı dikkat çekti. 15. dk’da ketaminle indüksiyona hazır tatmin edici kas gevşemesi ve sedasyon sağlandı. Ketamin enjeksiyonundan sonra tüm köpeklerde 80-120 sn içerisinde anestezi indüklendi. Her iki enjeksiyondan sonra hiçbir köpekte apne bulgusuyla karşılaşılmadı ve defekasyon veya kusma refleksi gözlenmedi. Ketamin enjeksiyonundan sonra tüm köpeklerde salivasyon artışı gözlenirken sadece bir köpekte eksitasyon görüldü. Ketamin enjeksiyonu sonrası entübasyon, ortalama 2-3 müdahalede sağlandı.

Bu grupta T15 ve T75’te alınan kan numunelerinde tromboflebitis gelişimi gözlenmezken stasisden dolayı kan numunesi alımının PRD’ye göre daha zor olduğu belirlendi. PO24’te kan numunesi alımında tüm köpeklerin daha sakin olduğu ve kolayca yaklaşıldığı gözlendi.

Tablo 4.1. Uzun kemik kırığı bulunan non-brahisefalik ırk 16 köpeğe ait bilgiler

Köpek Nu	İrki	Cinsiyeti	Yaşı	Kırık kemik	Osteosentez Yöntemi
1	Kangal	Erkek	3	Femur	Pin uygulaması
2	Kangal	Erkek	2	Femur	Pin uygulaması
3	Pointer	Erkek	1	Humerus	Pin uygulaması
4	Kangal	Erkek	4	Radius Ulna	Pin uygulaması
5	Tazı	Erkek	2	Radius Ulna	Pin uygulaması
6	Kangal Melez	Dişi	3	Radius Ulna	Pin uygulaması
7	Bozova Gurek	Dişi	4	Tibia	Pin uygulaması
8	Kangal Melez	Erkek	4	Femur	Pin uygulaması
9	Kangal Melez	Erkek	3	Femur	Pin uygulaması
10	Kangal	Dişi	1	Radius Ulna	Pin uygulaması
11	Kangal Melez	Erkek	3	Femur	Pin uygulaması
12	Kangal	Dişi	4	Radius Ulna	Pin uygulaması
13	Kangal Melez	Erkek	2	Femur	Pin uygulaması
14	Kangal Melez	Dişi	5	Radius	Pin uygulaması
15	Tazı	Erkek	3	Femur	Pin uygulaması
16	Kangal Melez	Erkek	5	Humerus	Pin uygulaması

4.2. Vital Değerlere Ait Bulgular

Vital değerlere ilişkin nabız (atım hızı/dakika), SKB (mmHg), DKB (mmHg), solunum sayısı (ss/dk), SpO₂ (%), EtCO₂ (%) ve vücut sıcaklığı (°C) değerleri takip edildi.

4.2.1. Nabız (atım hızı/dk): Nabız değerleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık, takip edilen zaman noktalarının tamamına yakınında (T5, T10, T15, T30, T35, T40, T45, T55, T60) istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,05$). PRD grubunda propofol enjeksiyonundan sonra nabızda azalma olduğu, desfluran idamesiyle nabızın önce yükseldiği ardından T25’de 115 atım hızı/dk seviyesine kadar düştüğü izlendi ($p>0,05$). DKD grubunda ise deksmedetomidin enjeksiyonundan hemen sonra T5’e kadar ani ve dramatik bir düşüş olduğu (74 atım hızı/dk), ketamin enjeksiyonu ve desfluran idamesinde de bu düşük seviyedeki (70-80 atım hızı/dk) nabızın T60’a ($p>0,05$) kadar devam ettiği gözlemlendi. DKD grubunda ketaminin ve her iki grupta desfluranın nabızı önemli oranda etkilemediği dikkat çekti (Tablo 4.2.1).

4.2.2. Sistolik Kan Basıncı (mmHg): SKB değerleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak yalnızca T55 ve T60’da önemli bulundu ($p<0,05$). Her iki grupta da T0 değerlerinin birbirine yakın olduğu görüldü ($p>0,05$). PRD grubunda SKB’nin propofol enjeksiyonundan sonra T5’e kadar düştüğü (125 mmHg) ($p>0,05$) ve bu seviyenin desfluran idamesinde T15’e (125 mmHg) kadar devam ettiği ($p>0,05$) gözlemlendi. T15’den sonra yükselmeye başlayan SKB’nin T20’de (142,5 mmHg) T0 seviyesine ulaştığı ($p>0,05$) ve desfluran idamesinde T35’den T60’a (158 mmHg) kadar kısmen artış gösterdiği izlendi ($p>0,05$). DKD grubunda deksmedetomidin enjeksiyonundan sonra T5’de ani bir yükselme (153,5 mmHg) ($p>0,05$) ve T15’de (133,63 mmHg) T0 seviyesine düşüş görüldü ($p>0,05$). Ketamin indüksiyonundan sonra T30’a (141 mmHg) kadar stabil seyreden SKB değerinde desfluran idamesinde T30’dan T60’a kadar istatistiksel olarak önemli olmayacak şekilde hafif düşüş izlendi ($p>0,05$). Ketaminin SKB değerini etkilemediği görülürken her iki grupta desfluranın farklı etkiler gösterdiği gözlemlendi (Tablo 4.2.2).

Tablo 4.2.1. PRD ve DKD gruplarına ait nabız (atım hızı/dk) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri

Parametre	Grup	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60
Nabız (atım hızı/dk)	PRD	140,38 ±13,90	134,1± 11,60	144,13 ±14,02	136,38 ±10,14	125,00 ±12,72	115,2 ±8,13	118,2 ±9,70	126,75 ±11,79	131,50 ±11,37	132,50 ±11,24	134,38 ±14,79	139,88 ±14,76	143,25 ±14,49
	DKD	148,75 ±11,67	74,38 ±11,18#*	67,88± 9,15#*	68,50± 6,51#*	76,50± 6,73*	79,75 ±6,96*	72,38 ±4,48#*	80,25± 4,90#*	79,13± 4,09#	80,75± 5,40#	79,63± 7,33	77,00± 6,33#	77,50± 5,10#

#: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

Tablo 4.2.2. PRD ve DKD gruplarına ait Sistolik Kan Basıncı (mmHg) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.

Parametre	Grup	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60
SKB (mm/Hg)	PRD	139,88 ±10,69	125,88 ±9,36	127,63 ±12,55	125,38 ±11,45	142,50 ±12,12	149,00 ±16,68	146,25 ±15,04	145,25 ±14,20	156,13 ±17,06	160,88 ±17,35*	155,88 ±14,47	152,00 ±14,87*	158,00 ±17,50*
	DKD	127,13 ±7,35	153,50 ±15,62	151,10 ±13,85	133,00 ±10,42	136,00 ±10,88	136,50 ±10,88	141,00 ±11,54	123,50 ±5,49	122,75 ±6,26	116,75 ±8,18	123,00 ±15,01	110,88 ±9,93#	109,00 ±6,51#

#: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

4.2.3. Diastolik Kan Basıncı (mmHg): DKB değerleri her iki grupta SKB değerleriyle paralel olarak seyretti ve gruplar arası farklılık (T5 hariç) istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). PRD grubunda propofol enjeksiyonundan sonra DKB'nin T5'de düştüğü ($p>0,05$) ve bu düşüşün desfluran idamesinde T15'e kadar devam ettiği ($p>0,05$) görüldü. T15'den sonra yükselen DKB'nin T20'den itibaren T0 seviyesine ulaştığı ($p>0,05$) ve T60'a ($p>0,05$) kadar nispeten bu seviyede devam ettiği gözlemlendi ($p>0,05$). DKD grubunda ise deksmedetomidin enjeksiyonundan sonra başlayan ani yükselmenin T10'a kadar devam ettiği ($p>0,05$) ve T10'dan sonra T0 seviyesine düştüğü, ketamin indüksiyonuyla T25'e kadar stabil (80-84 mmHg) seyrettiği görüldü ($p>0,05$). Desfluran idamesinde takip edilen süre sonunda (T55 ve T60) DKB'nin T0 seviyesinin altında olduğu ($p>0,05$) gözlemlendi. Bu grupta da PRD grubunda olduğu gibi, belirtilen zamanlarda DKB değerlerinin SKB ile uyumlu olduğu ancak SKB'ye göre daha yüksek oranda yükselme ve düşüşler olduğu dikkat çekti. (Tablo 4.2.3).

4.2.4. Solunum Sayısı (ss/dk): Solunum sayıları bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). Her iki grupta T5'de (PRD'de 20 ss/dk, DKD'de 17 ss/dk) düşüş gözlemlendi. PRD grubunda solunum sayısındaki düşüşün daha geniş bir zaman aralığına uzadığı, desfluran idamesinde bu grubun T20 seviyesi (16,43 ss/dk) ile DKD grubundaki T5 seviyesinin (17,00 ss/dk) yakın olduğu görüldü ($p>0,05$). PRD grubunda propofolün kademeli olarak solunum sayısını düşürdüğü, desfluranın ise bu seviyeyi T45'e (15,57 ss/dk) kadar etkilemediği ($p>0,05$), T45'den sonra T0 seviyesine yükselmeye başladığı gözlemlendi. ($p>0,05$). DKD grubunda deksmedetomidin enjeksiyonundan hemen sonra T5'e kadar (17,00 ss/dk) görülen dramatik düşüşün T5'den sonra yükseldiği (T10'da 20,29), ketamin indüksiyonu ve desfluran idamesinde solunum sayısının önemli seviyede değişmediği ($p>0,05$) ve takip edilen süre sonunda (T60'da 19,57 ss/dk) nispeten stabil olarak T0'dan düşük seviyede olduğu görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.2.4).

Tablo 4.2.3. PRD ve DKD gruplarına ait Diastolik Kan Basıncı (mmHg) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.

Parametre	Grup	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60
DKB (mm/Hg)	PRD	82,00 ±7,67	69,37 ±5,98*	73,75 ±10,56	69,88 ±8,73	87,63 ±9,87	89,00 ±10,62	88,50 ±10,42	81,25 ±9,53	82,00 ±7,63	88,63 ±10,28	87,88 ±10,30	80,38 ±9,67	78,75 ±10,68
	DKD	71,88 ±7,33	104,63 ±11,47#	106,88 ±11,51	82,63 ±8,92	80,38 ±10,21	84,63 ±10,98	95,25 ±12,42	83,13 ±8,03	78,50 ±9,08	73,38 ±9,61	72,63 ±12,43	58,75 ±7,74	64,25 ±7,11

#: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,05$).

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,05$).

Tablo 4.2.4. PRD ve DKD gruplarına ait solunum sayısı (ss/dk) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.

Parametre	Grup	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60
Solunum Sayısı (ss/dk)	PRD	26,00 ±11,43	20,00 ±8,89	17,43 ±6,88	16,43 ±6,02	16,43 ±5,44	19,00 ±7,46	17,14 ±4,81	16,86 ±5,76	15,71 ±4,54	15,57 ±5,88	19,86 ±12,59	19,71 ±6,50	22,29 ±8,83
	DKD	25,71 ±7,13	17,00 ±11,00	20,29 ±9,95	18,71 ±6,47	18,71 ±4,35	17,29 ±3,20	18,71 ±3,50	22,71 ±9,44	19,71 ±3,90	22,43 ±7,35	21,57 ±4,82	20 ±4,00	19,57 ±5,03

#: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,05$).

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,05$).

4.2.5. Oksijen Saturasyonu (%): SpO₂ seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). Her iki grupta T0 değerlerinin (PRD’de % 93,83; DKD’de % 94,71) birbirine yakın olduğu ($p>0,05$) ve T10’a (PRD’de % 98,17; DKD’de % 97,29) kadar PRD grubunda daha fazla olmak üzere yükselme görüldü. PRD grubunda desfluran idamesinde T15’de (% 96,50) kısmi bir düşüş olduğu ($p>0,05$), T15’den sonra SpO₂’nin yeniden yükselmeye başladığı ve bu yükselişin T30, T40 ve T45’de T0’a göre önemli seviyede ($p<0,05$) olmak üzere T55’e (% 99,33) kadar sürdüğü ($p>0,05$) görüldü. DKD grubunda ise gerek deksmedetomidin gerekse ketamin enjeksiyonundan sonra SpO₂’deki yükselişin T35’e (% 98,86) kadar devam ettiği ($p<0,05$) ve desfluran idamesinde T60’a (% 98,57) kadar stabil seyrettiği gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.2.5).

4.2.6. End-Tidal CO₂ (%): EtCO₂ seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup içi değerlendirmede DKD grubunda PRD grubuna göre daha düşük seviyede olmak üzere her iki grupta EtCO₂’de T0’dan (PRD’de % 36,71; DKD’de % 32,71) T60’a (PRD’de % 37,57; DKD’de % 31,29) kadar dalgalı bir seyir izlendi. Takip edilen zaman noktalarında T0’a göre istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2.6).

4.2.7. Vücut Sıcaklığı (°C): Rektal sıcaklık değerlerinde her iki grupta benzer olarak T0’dan T60’a kadar düşüş gözlenirken gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup içi değerlendirmede hem DKD hem de PRD gruplarında takip edilen zaman noktalarında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2.7).

Tablo 4.2.5. PRD ve DKD gruplarına ait oksijen saturasyonu (%) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.

Parametre	Grup	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60
SpO ₂ (%)	PRD	93,83 ±0,79	96,33 ±0,56	98,17 ±0,60	96,50 ±1,38	97,83 ±0,54	98,00 ±0,52	98,83 ±0,31*	98,83 ±0,31	98,83 ±0,40*	99,17 ±0,31*	99,33 ±0,21	99,33 ±0,21	96,67 ±1,38
	DKD	94,71 ±0,36	95,86 ±0,14	97,29 ±0,64	97,00 ±0,58	97,71 ±0,36	98,14 ±0,40	98,57 ±0,37	98,86 ±0,34*	98,86 ±0,34*	98,71 ±0,18*	98,86 ±0,26*	98,86 ±0,34*	98,57 ±0,30*

#: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

Tablo 4.2.6. PRD ve DKD gruplarına ait end-tidal CO₂ (%) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.

Parametre	Grup	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60
EtCO ₂ (%)	PRD	36,71 ±3,07	35,29 ±3,63	36,86 ±3,25	35,43 ±3,63	34,71 ±3,90	37,71 ±3,96	36,43 ±3,14	35,14 ±1,87	35,14 ±4,92	34,57 ±3,19	35,29 ±2,63	39,43 ±2,98	37,57 ±2,71
	DKD	32,71 ±3,31	27,00 ±4,33	29,71 ±4,47	29,71 ±4,47	31,14 ±3,17	31,00 ±3,17	30,14 ±2,82	32,00 ±2,41	28,71 ±4,91	30,14 ±1,53	34,14 ±1,41	33,00 ±1,20	31,29 ±1,80

#: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

Tablo 4.2.7. PRD ve DKD gruplarına ait vücut sıcaklığı (°C) değerlerinin zamana bağlı ortalama ve standart sapma verileri.

Parametre	Grup	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60
Vücut Sıcaklığı (°C)	PRD	37,93 ±0,40	37,87 ±0,38	37,75 ±0,39	37,57 ±0,38	37,52 ±0,39	37,38 ±0,42	37,15 ±0,46	37,05 ±0,47	36,98 ±0,51	37,00 ±0,51	37,00 ±0,50	36,97 ±0,51	36,95 ±0,53
	DKD	38,09 ±0,28	37,93 ±0,24	37,80 ±0,24	37,69 ±0,29	37,58 ±0,31	37,43 ±0,31	37,31 ±0,33	37,44 ±0,31	37,36 ±0,34	37,29 ±0,34	37,21 ±0,36	37,15 ±0,35	37,14 ±0,35

#: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır (p<0,05).

4.3. Oksidatif Stres ve DNA Hasarı Değerlerine Ait Bulgular

Oksidatif strese ilişkin TAS, TOS (MDA ve GSH), OSI değerleri ile DNA hasarına ilişkin 8-OH DNA değerleri takip edildi.

4.3.1. Toplam Antioksidan Durum (TAS)

TAS seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,001$). PRD grubunda T0 TAS değerlerinin kontrol grubuna göre önemli seviyede düşük olduğu görüldü ($p<0.001$) ve kırık durumunun TAS değerlerini yükselttiği kabul edildi. Her iki grupta T75 ve PO24'de grup içi istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p<0.001$). PRD grubunda DKD grubuna göre daha düşük seviyede olmak üzere her iki grupta TAS seviyeleri T0'dan PO24'a kadar artış gösterdi ($p<0.001$) (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'deki TAS değerleri.

Parametre	Grup	T0	T15	T75	PO24
TAS	PRD	$1,26 \pm 0,21^{\S}$	$1,32 \pm 0,19$	$1,43 \pm 0,20^*$	$1,51 \pm 0,20^*$
	DKD	$1,56 \pm 0,10$	$1,73 \pm 0,23$	$1,81 \pm 0,19^*$	$1,97 \pm 0,23^*$
	Kontrol	$1,84 \pm 0,25$			

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

□: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

§: Gruplar arası değerlendirmede T0 noktasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

4.3.2. Toplam Oksidan Durum (TOS)

TOS seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,001$). Her iki grupta T0 TOS değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ($p<0,001$) ve kırık durumunun TOS değerlerini yükselttiği kabul edildi. PRD ve DKD gruplarında grup içi istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). PRD grubunda DKD grubuna göre daha düşük seviyede olarak her iki grupta TOS seviyelerinde T0'dan PO24'a kadar düşüş görüldü ($p<0,001$). MDA seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,001$). Her iki grupta T0 MDA değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ($p<0,001$) ve kırık durumunun MDA seviyesini yükselttiği kabul edildi. Grup içi değerlendirmede PRD grubunda PO24'e kadar istatistiksel farklılık gözlenirken ($p<0,001$) DKD grubunda yalnızca PO24'de farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). DKD grubunda PRD grubuna göre daha düşük seviyede olarak her iki grupta MDA seviyesinde düşüş görüldü ($p<0,001$). GSH seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,001$). Her iki grupta T0 GSH değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ($p<0,001$) ve kırık durumunun GSH seviyesini düşürdüğü kabul edildi. Grup içi değerlendirmede her iki grupta T75 ve PO24'de farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). PRD grubunda DKD grubuna göre daha düşük seviyede olarak her iki grupta GSH seviyesinde düşüş görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.3.2).

Tablo 4.3.2. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'deki TOS, MDA ve GSH değerleri.

Parametre	Grup	T0	T15	T75	PO24
TOS	PRD	16.85±1.63 [§]	14.91±1.76*	13.23±1.23*	10.57±1.84*
	DKD	18.19±1.61 [§]	15.54±2.23	13.66±2.21*	11.70±2.60*
	Kontrol	12,39±1,15			
MDA	PRD	49,54±6,24 [§]	41,66±4,63*	31,94±4,07*	24,9±4,80*
	DKD	43,99±12,44 [§]	31,87±5,93	28,12±6,45	20,21±3,74*
	Kontrol	24,65±7,89			
GSH	PRD	7,15±1,48 [§]	7,76±1,25	8,49±1,32*	9,43±0,91*
	DKD	8,83±0,96 [§]	9,55±0,71	10,41±1,01*	11,48±1,39*
	Kontrol	15,15±4,06			

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

□: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

§: Gruplar arası değerlendirmede T0 noktasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

4.3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

OSI seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,001$). Her iki grupta T0 OSI değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ($p<0,001$) ve kırık durumunun OSI değerlerini yükselttiği kabul edildi. PRD ve DKD gruplarında grup içi istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). PRD grubunda DKD grubuna göre daha yüksek seviyede olarak her iki grupta OSI seviyelerinde T0'dan PO24'a kadar düşüş izlendi ($p<0,001$) (Tablo 4.3.3).

Tablo 4.3.3. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'teki OSI değerleri.

Parametre	Grup	T0	T15	T75	PO24
OSI	PRD	1.36±0.21 [§]	1.14±0.15*	0.93±0.15*	0.71±0.15*
	DKD	1.16±0.12 [§]	0.91±.16*	0.76±.15*	0.59±0.13*
	Kontrol	0,68±0,09			

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

□: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

§: Gruplar arası değerlendirmede T0 noktasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

4.3.4. DNA Hasarı

8-OH DNA seviyeleri bakımından PRD ve DKD gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,001$). Her iki grupta T0 8-OH DNA değerlerinin kontrol grubuna göre aşırı yüksek değerde olduğu ($p<0,001$) ve kırık durumunun 8-OH DNA değerlerini yükselterek DNA hasarına neden olduğu kabul edildi. PRD ve DKD gruplarında grup içi istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). PRD grubunda DKD grubuna göre daha düşük seviyede olmak üzere her iki grupta PO24'e kadar düşüş izlendi. T75'den sonraki düşüşün daha fazla olduğu dikkat çekti (Tablo 4.3.4).

Tablo 4.3.4. PRD ve DKD gruplarına ait köpeklerin T0 (0.dk), T15 (15.dk), T75 (75.dk) ve PO24 (24.saat)'teki 8-OH DNA değerleri.

Parametre	Grup	T0	T15	T75	PO24
8-OH DNA	PRD	163,05±26,88 [§]	138,63±28,07*	120,16±25,5*	80,08±32,26*
	DKD	194,28±10,13 [§]	164,76±18,80*	142,73±21,59*	85,78±29,45*
	Kontrol	56,16±11,47			

*: Grup içi değerlendirmede T0 noktasına göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

□: Gruplar arası değerlendirmede PRD grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

§: Gruplar arası değerlendirmede T0 noktasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Anestezik ilaçların çoğu; kardiyovasküler, solunum ve antioksidan savunma sistemlerinde depresyona neden olmaktadır ve ideal anestezik kombinasyonunu bulmak için yapılan araştırmalar sürekli devam etmektedir (3,130). Propofol, 1977 yılında beşeri hekimlikte kullanımına başlanan anestezik bir ajandır. Hızlı ve sorunsuz anestezi indüksiyonu ve uyanma sağlaması ile veteriner hekimlikte de yaygın olarak kullanılmaktadır (44,131). İnhalasyon anestezisinde son dönemde veteriner hekimlikte kullanımına başlanan desfluranın insanlarda yapılan araştırmaları 1990 yılında Jones ve ark tarafından yapılmıştır. Ancak desfluranın hayvanlarda kullanımıyla ilgili ikilem devam etmektedir (132-134). Yeni ve güçlü bir spesifik α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidin ile yapılan çalışmalarda deksmedetomidin, propofol ve desfluran kombinasyonunun, sağlıklı köpeklerde genel anestezinin indüksiyonu ve sürdürülmesi için etkili olduğu (135) ayrıca; deksmedetomidinle premedike edilmiş köpeklerde propofol/izofluran anestezisinin yararlı olduğu bildirilmiştir (136). Uzun kemik kırığı bulunan ve intramedüller pin uygulaması yapılan köpeklerde yapılan bu çalışmada uzun yıllardır köpeklerde etkileri bilinen propofol indüksiyonu ile yeni bir inhalasyon anestezisi olan desfluran kombinasyonu kullanılarak yeni bir premedikan ajan olan deksmedetomidinin ketamin indüksiyonu ve desfluran idamesinde vital değerler ile oksidatif stres ile DNA hasarı üzerindeki etkileri değerlendirildi.

PRD protokolünde doz seçimi propofol için Grasso ve ark (137) ile Maney ve ark (138), DKD protokolünde deksmedetomidin için Go'Mez-Villamandos ve ark (135), ketamin için Ko ve ark (139) ile Tomizawa ve ark (140) araştırmalarına göre yapıldı. Her iki grupta desfluran için Hammond ve ark (141) ile Go'Mez-Villamandos ve ark (135) çalışmalarına göre doz seçimi yapıldı.

Bazı yazarlar propofol ile indüksiyon yapılan köpeklerde anestezi başlangıcında ataksi, kas gevşemesi, sternal veya lateral yatma, başın aşağı inmesi ve göz kapaklarının kapanması gibi belirtiler gözlediklerini bildirmiştir (142,143). İndüksiyon, PRD'de IV yolla yavaş olarak propofol uygulamasından sonra 40 ila 60 sn içerisinde gözlemlendi. PRD grubundaki köpekler DKD grubundaki ketamin indüksiyonuna göre daha hızlı anesteziye girdi. Buna bağlı olarak laringeal reflekslerin tamamen kaybolmasıyla PRD grubundaki köpeklerin daha kısa zamanda ve tek girişimde entübasyonu sağlandı.

Ketamin kullanımında larengeal reflekslerin kaybolması, havayolu açıklığının sağlanması ve diğer 'disosiyatif' yan etkilerin engellenmesi için ketamin, α_2 adrenerjik reseptör agonistleri ve/veya benzodiazepinler ile kombine edilir (46). DKD grubunda IV yolla deksmedetomidin uygulanmasından sonra ketamin öncesi tatmin edici sedasyon sağlandı. Sedasyon belirtileri 2 ile 5 dakika içinde ortaya çıktı. Ataksi, kas gevşemesi, sternal veya lateral yatma, başın aşağı inmesi ve göz kapaklarının kapalı olduğu görüldü. Bu belirtiler, deksmedetomidin ve diğer α_2 adrenerjik reseptör agonistleri ile sedasyona tabi tutulan köpeklerde de tarif edilmiştir (38,136,144). α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinden ksilazin enjeksiyonunda köpeklerde % 30'a varan kusma refleksi geliştiği vurgulanmıştır (28). Deksmetomidin, medetomidinin dekstro-enantiomeridir ve her iki ajan aynı biyolojik aktif forma sahiptir. Medetomidin premedikasyonu sonrası ketamin ile indüksiyonda kasılma ve konvüzyonlar ile kusma ve defekasyon görülebileceği bildirilmiştir (145-148). Her iki anestezi protokolünde köpeklerde defekasyon ve kusma refleksi görülmedi ancak DKD grubunda bir hayvanda ketamin enjeksiyonu sonrası bir köpekte eksitasyon görüldü. Diğer bulgular olan kusma ve defekasyon çalışmamızda gözlenmedi. Deksmetomidinin diğer α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinden farklı olarak kusma ve defekasyon reflekslerini uyarmadığı düşünüldü.

Yapılan çalışmada kullanılan ajanların kardiyovasküler etkiler yönünden belirgin özellikleri birbirinden farklılık göstermektedir. Deksmetomidin premedikasyonunda bradikardi, 2.derece kalp blokları ve arteriyel kan basıncında artış görülürken (135,149,150), ketamin kardiyovasküler sistemi uyararak taşikardi ve arteriyel kan basıncında artışa neden olmaktadır (3,12). Ketaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi baskın olmayıp premedikasyonda α_2 adrenerjik reseptör agonistleri veya benzodiazepinlerin kullanımı kardiyak stimülasyon etkisini azaltmakta veya tamamen ortadan kaldırmaktadır (3,12). İndüksiyon ajanı olan propofol uygulaması sonrasında nabız sayısı çoğunlukla azalmakta veya değişim göstermemekte, bu durumu da orta derecede hipotansiyon takip etmektedir (55,56,151-153). Desfluran, izofluranla benzer etkilere sahip olup doza bağlı sistemik vazodilatasyon ile ortalama arter basıncında düşüşler ile yüksek konsantrasyonlarda nabızda artışa neden olmaktadır (149,153).

Go´Mez-Villamandos ve ark (135) deksmedetomidin premedikasyonunda nabız sayısının azaldığı, sistolik ve diastolik kan basıncının ise arttığını belirtmiştir. Grasso ve

ark (137) sağlıklı köpeklerde yaptığı çalışmada deksmedetomidin premedikasyonundan 5 ve 15 dakika sonra önemli ölçüde bradikardi geliştiğini ancak; izofluran anestezisi sırasında nabızdaki bu düşüşün başlangıç değerine benzer değerlere yeniden yükseldiğini bildirmiştir. Köpeklerde deksmedetomidin premedikasyonunun bradikardi ve hipertansiyona neden olduğunu bildiren başka çalışmalarda mevcuttur (154,155). İzofluranla yapılan bir çalışmada düşük MAC değerinde nabız sayısının değişmediği vurgulanmıştır (156). Çalışmamızda nabız değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p < 0,05$) ve nabız değerlerinin PRD'ye kıyasla DKD grubunda daha düşük olduğu izlendi. PRD grubunda nabız sayısı önemli seviyede değişmezken DKD grubunda nabız sayısı ilk 5 dk'da hızlı bir düşüş göstererek desfluran idame anestezisinde operasyon sonuna kadar düşük seviyelerde kaldı. Bu sonuçlar köpeklerde deksmedetomidin uygulamasıyla ilişkili aynı negatif kardiyak değişiklikleri bildiren çalışmalarla uyumludur (135,137,154,155). Deksmetomidinin diğer α_2 adrenerejik reseptör agonistlerinde olduğu gibi nabız sayısında refleks aracılı bir düşüşe neden olarak kardiyovasküler sistemi etkilediği değerlendirildi (144). Kullanılan dozlarda propofol (55,56,151), ketamin (3) ve desfluranın (12,156) ise nabız sayısını etkilemediği ve bu parametrelerin diğer yazarların bulguları ile paralellik gösterdiği görüldü.

Grasso ve ark (137) deksmedetomidin enjeksiyonundan sonra önemli ölçüde hipertansiyon geliştiğini ancak izofluran anestezisi sırasında bu değişikliklerin düzeldiğini, deksmedetomidinin propofol-izofluran kaynaklı hipotansiyonu önlediğini belirtmiştir. Diğer α_2 adrenerejik reseptör agonistleri ile sedasyona alınan ve ardından izofluran ile anestezisiye alınan köpekler içinde benzer sonuçlar bildirilmiştir (157,158). Bir başka çalışmada düşük MAC değerindeki izofluranın ortalama arteriyel basıncını değiştirmediği vurgulanmıştır (156). Yapılan çalışmada Grasso ve ark (137)'ın bulgularına benzer şekilde desfluran idame anestezisine kadar SKB ve DKB'de görülen ani yükselme desfluran anestezisiyle nispeten stabil seyretti. Ayrıca her iki grupta desfluran idamesi başlangıcının ilk 15 dakikasında SKB ve DKB'de ortaya çıkan düşüş, sistemik vasküler dirençteki azalmanın neden olduğu sistemik vazodilatasyonla açıklandı (38,147,159). Köpeklerde premedikan ajan olarak deksmedetomidin uygulanmasının vasküler tonusu arttırdığı, böylece desfluran ile indüklenen vazodilatasyonu azalttığı ve kullanılacak desfluran miktarını azaltabileceğini akla

getirdi. Propofol indüksiyonundan sonra oluşan SKB ve DKB'deki düşüş, vazodilatasyon ve muhtemel myokardiyal depresyonla açıklandı.

DKD grubunda T15 ve T75'te kan numunesi PRD grubundan daha zor aspire edilmiştir. Bu sonucun Talke ve ark (32)'ın yaptığı çalışmayla uyumlu olarak deksmedetomin uygulaması sonrasında periferik vazokonstrüksiyon gelişmesinden kaynaklandığı düşüncesini doğurdu.

Yapılan araştırmalarda deksmedetomidin gibi sedatif premedikan ajanların MSS depresyonunu indüklediği ve solunum fonksiyonunun azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (38,160). Sağlıklı köpeklerde propofol ile anestezi indüksiyonu, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olmaktadır (55,56,136). Desfluran ise solunum sayısında artış ve tidal volümde azalmaya neden olurken (12) doza bağlı solunum depresyonunu indüklemektedir (159,161-164). Kuusela ve ark (136) deksmedetomidin premedikasyonundan sonra tek başına propofol infüzyonunun propofol/izofluran anestezisinden, daha ağır derecede solunum depresyonu yaptığı ve daha yavaş uyanmaya neden olduğunu bildirmiştir. Go'Mez-Villamandos ve ark (135) deksmedetomidin/propofol/desfluran anestezisinde deksmedetomidin premedikasyonunun solunum sayısını önemli seviyede azalttığını, propofol/desfluran anestezisinde ise solunum sayısının stabil devam ettiğini bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin, solunum hızının azalmasına neden olduğu ancak hipoventilasyon gözlenmediği, propofol ve izofluran idame anestezisinde ise solunum hızının çoğu zaman noktasında başlangıç değerinden düştüğü ve hipoventilasyon meydana geldiği bildirilmiştir. Deksmetomidin/propofol/izofluran anestezisinde arteriyel O₂ saturasyonunun başlangıç değerine göre istatistiksel olarak farklı olsa da klinik olarak farklılık gözlenmediği vurgulanmıştır (137). Mevcut çalışmada deksmedetomidin premedikasyonu köpeklerde daha önce bildirilen literatür bilgilerle uyumlu olarak solunum sayısında ilk 5 dk'da önemli düşüşe neden oldu (135-137). Bu sonucun deksmedetomidin stimülasyonu tarafından oluşan MSS depresyonuna bağlı olarak sekonder solunum depresyonundan ortaya çıktığı düşünüldü (13). Kullanılan dozlarda literatüre paralel olarak propofolün solunum sayısını düşürdüğü (55,56,136), desfluranın ise solunum sayısını etkilemediği veya hafif artışlara neden olduğu değerlendirildi (12). İndüksiyondan sonra her iki grupta 5 dk süreyle görülen düşüşün entübasyon girişiminden kaynaklanmış olabileceğini akla getirdi.

Propofolle indüksiyon sonrası yavaş uygulama yapılsa dahi potansiyel olumsuz etki olarak apne durumuyla karşılaşılabilceğı ve özellikle non brahisefalik ırklarda klinik olarak problem olmadan geçebileceğı belirtilmektedir (45,151,165-167). Yüksek doz ksilazin ve ketamin kombinasyonunun da solunum depresyonuna neden olabileceğı ve ardından apne gelişebileceğı bildirilmiştir (46). PRD grubunda propofolle, DKD grubunda ise ketaminle yavaş olarak indüksiyonda hiçbir köpekte apne durumuyla karşılaşılmağı. Ancak; entübasyona ve spontan solunum başlayana kadar ventilasyonu desteklemeye ekipman hazır bulunduruldu.

α_2 adrenerjik reseptör agonistlerin kullanımında hipotermi sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (168,169). Bu çalışmada her iki grupta anestezi başlangıcından başlayarak T60'a kadar düşüş görüldü. Deksmetomidin uygulamasından sonra zaman içinde vücut sıcaklığındaki azalma, α_2 adrenerjik reseptör agonistlerin kullanımını içeren diğerk çalışmalarla uyumluydu (167-169). Bu durum diğerk araştırmacıların belirttiğı gibi α_2 adrenerjik reseptör agonistleriyle sedasyon sırasında MSS etkinliğinde azalmayla birlikte kas aktivitesinin azalması ve deksmedetomidinin termoregülasyon üzerindeki doğrudan etkisiyle açıklandı (32,167).

Vücuttaki oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının reaktif ara maddeleri detoksifiye etme yeteneğı arasındaki dengesizliğı temsil etmektedir (170). Oksidatif stres büyüklüğünün, ameliyat sırasında ortaya çıkan hücresel hasarla bağlantılı olduğı bildirilmiştir. Oksidatif stres ne kadar büyükse hücresel hasarında o kadar şiddetli olduğı ve postoperatif dönemde kötü sonuçlara neden olabileceğı bu yüzden oksidatif stresin en aza indirilmesinin çok önemli olduğı vurgulanmaktadır (170-172).

Cerrahi travma ve anestezinin köpeklerde oksidatif stresi indüklediğı (171,173,174) ve ortopedik cerrahinin aşırı oksidan üretimi için iyi bir model olduğı belirtilmiştir (175). Ameliyat süresi, ameliyat sonrası ağrı, postoperatif komplikasyon ve sistemik stres parametrelerinin de oksidatif stresi etkilediğı bildirilmiştir (171,176-179). Yapılan çalışmada literatür bilgilerle uyumlu olarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında uzun kemik kırıklarının oksidatif stres değerkleri ve DNA hasarını olumsuz etkilediğı görüldü.

Köpeklerde majör ortopedik cerrahi sırasında sistemik oksidatif stres durumunun değerlendirildiği bir çalışmada ameliyattan sonra TAS seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı, TOS ve OSI seviyelerinde ise önemli bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (173). Mevcut çalışmada ameliyattan sonra her iki grupta TAS seviyelerinin önemli ölçüde arttığı, TOS ve OSI seviyelerinde ise önemli bir azalma şekillendiği tespit edildi. Majör ortopedik cerrahide ortaya çıkan farklı bulguların anestezik ajan farklılığından kaynaklanmış olabileceği fikrini uyandırdı.

İnhalasyon anestezikleri de dâhil olmak üzere çeşitli ilaçların, serbest radikallerin oluşumunu indükleyebildiği, genel anestezi sırasındaki oksidatif stres derecesinin, postoperatif morbidite ve mortalite için önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (170). Propofolün lipid peroksidasyonunu azalttığı ve antioksidan savunmayı geliştirdiği özellikle iskemik hastalarda kullanımının uygun olduğu (180,181), ketaminin ise serbest radikal oluşumunu baskılayabildiği ve antioksidan sistemi destekleyebildiği (182) vurgulanırken inhalasyon anesteziklerinin oksidatif strese etkileri üzerine yapılan çalışma sonuçları farklılık göstermektedir.

Lee ve ark (156) yaptığı çalışmada tüm köpeklerin anestezi sırasında hemodinamik olarak stabil olmasına rağmen, oksidatif stresin doza ve zamana bağlı bir şekilde arttığını, tek başına izofluranın köpeklerde oksidan ve antioksidan durum üzerinde olumsuz etkileri olduğunu belirtirken Choi ve ark (183) ise izofluranın oksidatif hasarı azalttığını vurgulamıştır. Allaouchiche ve ark (181) domuzlarda desfluranın sistemik ve lokal bir oksidatif stres ürettiğini ve oksidatif stres üzerindeki potansiyel etkisinden dolayı sevofluran veya propofolün tercih edilebileceğini vurgulamıştır. Lee ve ark (184) ise yaptıkları bir başka çalışmada çeşitli konsantrasyonlarda izofluran, sevofluran veya desfluran tarafından oksidatif stresin kısmen hafifletildiğini ve in vitro olarak nöroprotektif etkileri olduğunu savunmuştur. Yapılan çalışmada her iki grupta vital değerlerin anestezi başlangıcında daha belirgin etkilenmesi ile DKD grubunda ketamin enjeksiyonundan (T15) sonra elde edilen vital değer verilerinin nispeten stabil seyretmesi ve her iki grupta T75’de OSI seviyelerindeki azalma başta PRD olmak üzere her iki protokolün ortopedik cerrahide kullanılabileceğini, köpeklerde desfluranın oksidatif stres üzerinde olumlu etkisi olabileceğini akla getirdi. Çalışma bulguları Lee ve ark (184) ile uyumlu iken Allaouchiche ve ark (181)’dan farklılık gösterdi. Allaouchiche ve ark (181)’ın

çalışmasındaki bu farklılığın değişik hayvan türü kullanılmış olmasından kaynaklandığı düşüncesinin ağırlık kazanmasına sebep oldu.

DNA hasarının bilinen biyobelirteçleri arasında 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dG) bulunmaktadır. Birincil oksidatif stres belirteçlerinden biri olarak da bilinmektedir. İnsanlarda mesane, prostat, meme, akciğer kanserleri ve malign lenfomaları kapsayan hasta gruplarında yüksek 8-OH-dG seviyeleri bildirilmiştir (185). Çalışmamızda her iki grupta 8-OH DNA seviyelerinin preoperatif dönemde kontrol grubuna göre yüksek olduğu ($p<0.001$) ve kırık durumunun DNA hasarına neden olduğu kabul edildi. 8-OH-dG seviyelerinde PO24'e kadar devam eden düşüşün PRD grubunda daha düşük seyrettiği, her iki protokolün de DNA hasarını azalttığı ancak PRD grubunun daha olumlu etkilediği düşüncesini doğurdu.

Mevcut çalışmada ortopedik cerrahiye alınan köpeklerde vital değerler ile oksidatif stres ve DNA hasarı verileri kullanılarak anestezi protokollerinin uygunluğu değerlendirildi. İntramedüller pin operasyonunda vital değerlerle birlikte kan gazlarının değerlendirilememesi çalışmanın kısıtlamalarından birini oluşturdu. Kırık durumunun da oksidatif hasara neden olması ve sağlıklı köpeklerin oksidatif stres ve 8-OH DNA'ya ait referans aralıklarının bilinmemesi bu çalışmanın diğer kısıtlamasını oluşturdu. Alınan kan örneklerinde oksidatif stres ve DNA hasarı parametrelerindeki değişikliklerin ortopedik cerrahiye alınan köpeklerde sistemik stres durumu yansıttığı kabul edildi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak intramedüller pin operasyonuna alınan köpeklerde vital değerlerin PRD protokolünde daha az etkilendiği, DKD protokolünde ise başta nabız ve solunum sayısı olmak üzere belirgin depresif etki olduğu görüldü. Her iki anestezi protokolünün TAS seviyesini yükselttiği, TOS seviyesini düşürdüğü böylece oksidatif stress parametrelerini olumlu etkilediği ve DNA hasarını azalttığı gözlemlendi. Klinik gözlemler, vital parametreler ve oksidatif stres ile DNA hasarı birlikte değerlendirildiğinde propofol/desfluran kombinasyonunun hemodinamik değerleri daha az etkilediği görüldü. Bu yüzden intramedüller pin operasyonuna alınan köpeklerde deksmedetomidin/ketamin/desfluran kombinasyonuna göre propofol/desfluran kombinasyonunun tercih edilebileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1.Kayhan Z. Klinik anestezi: istanbul Logos Yayıncılık; 2004. s. 1-1030
- 2.Aslanbey D. Veteriner genel operasyon bilgisi, Ankara Ankara Üniv.Veteriner Fak.Yay. kitapları, 2002. s. 1-434
- 3.Topal A. Veteriner Anestezi: İstanbul Nobel Tıp Kitapevi; 2005. s.1-348.
- 4.Thurmon J.C. , Short C.E., History and Overview of Veterinary Anesthesia. William J. Tranquilli John C. Thurmon Kurt A. Grimm Editors Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia Fourth Edition 2121 State Avenue, Ames, Iowa 50014, USA Blackwell Publishing. 2007:3-7.
- 5.Cartwright, F. (1960). The early history of ether. Anaesthesia, 15(1), 67-69.
- 6.Thurmon JC, Benson GJ. Anesthesia in ruminants and swine. In: Howard JL, ed. Current Veterinary Therapy. Vol. 3. Philadelphia: WB Saunders; 1993 p. 58–76.
- 7.William J. Tranquilli, Kurt A. Grimm in Jones. Introduction Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations. in Kurt A. Grimm, Leigh A. Lamont, William J. Tranquilli, Stephen A. Greene, Sheila A. Robertson: Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition. Lumb and Jones, Ames, Iowa John Wiley & Sons, Inc; 2014. p. 1-10.
- 8.Jackson, C. T. Etherization of Animals. Report Of The Commissioner Of.; 1853.
- 9.Ball C, Simpson JY. 1811–1870. Anaesthesia and intensive care.1996; 24(6), 639-639.
- 10.Steffey EP. A history of veterinary anesthesia. In: Edmond I Eger, II; Lawrence J Saidman; Rod Westhorpe, Editors. The Wondrous Story of Anesthesia: Springer; 2014. p. 293-302
- 11.Clarke K, Trim C, Hall LJV. Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication. In Kurt A. Grimm, Leigh A. Lamont, William J. Tranquilli, Stephen A. Greene, Sheila A. Robertson: Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones, Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc; 2014 . p. 79-100
- 12.Ünsaldı S. Veteriner Anestezi. 1 Baskı. İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevi; 2011. s 1-150
- 13.Sinclair MD. A Review of the Physiological Effects of Alpha(2)-Agonists Related to the Clinical use of Medetomidine in Small Animal Practice. Can Vet J. 2003; 44(11), 885.
- 14.Koç B, Sarıtaş ZK. Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Medipres Malatya. 2004. s. 1-261
- 15.Van der Linde-Sipman, J. S., Hellebrekers, L. J., & Lagerwey, E. (1992). Myocardial damage in cats that died after anaesthesia. Veterinary Quarterly, 14(3), 91-94.
- 16.Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and Dexmedetomidine: A Review Of Cardiovascular Effects And Antinociceptive Properties In The Dog. Veterinary Anaesthesia And Analgesia. 2005; 32(3) 117-127.
- 17.Schwartz D, Clark TJ. Jovp, therapeutics. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. 1998;21(2):107-11.
- 18.Posner LP. Sedatives and Tranquilizers. Part 14. In: Riviere JE, Papich MG Eds Veterinary Pharmacology and Therapeutics John Wiley Sons, Inc. USA, 2018. p. 324-368
- 19.Meyer RE, Fish RE. Pharmacology of Injectable Anesthetics, Sedatives, and Tranquilizers Chapter 2. In: Fish RE)Anesthesia and Analgesia in Laboratory

- Animals. Second Edition. American College of Laboratory Animal Medicine Series. Academic Press, Burlington, 2008.p 27-82
- 20.Cedarbaum JM, Aghajanian GK. Noradrenergic Neurons of The Locus Coeruleus: Inhibition by Epinephrine and Activation by The A-Antagonist Piperoxane. *Brain Research* 1976; 112(2); 413-419.
 - 21.Rankin DC. Sedatives and tranquilizers. (Chapter 10). In Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (Ed): *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. The fifth edition of Lumb and Jones John Wiley Sons, USA, 2015. p. 196-206
 - 22.Lemke KA. Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *The Canadian veterinary journal* 2004; 45(6), 475.
 - 23.Honkavaara JM, Raekallio MR, Kuusela, EK, Hyvärinen EA, Vainio O M. The Effects Of L-659,066, A Peripheral A2-Adrenoceptor Antagonist, on Dexmedetomidine-Induced Sedation and Bradycardia In Dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2008; 35(5), 409-413
 - 24.Pypendop BH. a2-Agonists. In *Handbook of Veterinary Pain Management-E-Book* in, Gaynor JS, Muir W . *Handbook of Veterinary Pain Management*. Third edition Mosby, London. 2014. p 196-215
 - 25.Lerche P, Muir W 3rd. Effect of Medetomidine on Breathing and Inspiratory Neuromuscular Drive in Conscious Dogs. *Am J Vet Res*. 2004; 65, 720.
 - 26.Pypendop B, Verstegen J. Cardiorespiratory Effects of a Combination of Medetomidine, Midazolam, and Butorphanol in Dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1999; 60.9: 1148-1154
 - 27.Jovanović-Mićić, D, Samardžić, R, Beleslin, DB. The Role Of A-Adrenergic Mechanisms Within The Area Postrema In Dopamine-Induced Emesis. *European Journal Of Pharmacology*. 1995; 272.1: 21-30
 - 28.Cullen LK. Xylazine and Medetomidine in Small Animals: These Drugs Should be Used Carefully. *Australian Veterinary Journal*. 1999; 77(11), 722-723.
 - 29.Sasaki N, Yoshihara T, Hara S. Difference in The Motile Reactivity Of Jejunum, Cecum, and Right Ventral Colon To Xylazine And Medetomidine In Conscious Horses. *Journal of Equine Science*. 2000; 11(3); 63-68.
 - 30.Maugeri S, Ferre IP, Intorre L, Soldani G. Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 1994; 17(2), 148-154
 - 31.Hikasa Yoshiaki., Ogasawara S, Takase K. Alpha Adrenoceptor Subtypes Involved in the Emetic Action in Dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 261(2), 746-754.
 - 32.Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine Does not Alter the Sweating Threshold, but Comparably and Linearly Decreases the Vasoconstriction and Shivering Thresholds. *Clinical Science*.1997; 87(4):835-841.
 - 33.Aantaa R. Dexmedetomidine, a Novel Alpha 2-Adrenergic Agonist. A Review of its Pharmacodynamic Characteristics. *Drugs Future* 1993; 49-56.
 - 34.Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila, K. The Effect Of Intravenously Administered Dexmedetomidine On Perioperative Hemodynamics and Isoflurane Requirements In Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1991; 74(6), 997-1002.

35. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997; 86(5), 1055-1060.
36. Lawrence CJ, De Lange S. Effects of a Single Pre-Operative Dexmedetomidine Dose on Isoflurane Requirements and Peri-Operative Haemodynamic Stability. *Anaesthesia*, 1997; 52(8), 736-745.
37. Ansah, OB, Raekallio M, Vainio O. Comparison of Three Doses of Dexmedetomidine with Medetomidine in Cats Following Intramuscular Administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1998; 21(5), 380-387
38. Kuusela, E, Raekallio M, Väisänen M, Mykkänen K, Ropponen H, Vainio O. Comparison of Medetomidine and Dexmedetomidine as Premedicants in Dogs Undergoing Propofol-Isoflurane Anesthesia. *American Journal of Veterinary Research*. 2001; 62(7), 1073-1080.
39. Bettschart-Wolfensberger R, Freeman SL, Bowen IM, Aliabadi FS, Weller R, Huhtinen M, et al. Cardiopulmonary Effects and Pharmacokinetics of iv Dexmedetomidine in Ponies. *Equine Veterinary Journal*. 2005; 37(1), 60-64.
40. Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S. The Effect of Dexmedetomidine on Nutrient Organ Blood Flow. *Anesthesia Analgesia*. 1996; 83(6), 1160-1165.
41. Valtolina C, Robben JH, Uilenreef J, Murrell JC, Aspegren J, McKusick BC, Hellebrekers LJ Clinical Evaluation of The Efficacy and Safety Of A Constant Rate Infusion of Dexmedetomidine for Postoperative Pain Management in Dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2009; 36(4), 369-383.
42. Wellington D, Mikaelian I, Singer L. Comparison of ketamine–xylazine and ketamine–dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2013; 52(4), 481-487.
43. Bellini, L., Banzato, T., Contiero, B., Zotti, A. Evaluation of sedation and clinical effects of midazolam with ketamine or dexmedetomidine in pet rabbits. *Veterinary Record*. 2014; 175(15), 372-372.
44. Posner LP. Injectable Anesthetic Agents. Part 12. In (Riviere JE, Papich MG Eds) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Tenth Edition USA: John Wiley Sons Inc; 2018. p. 247-280
45. Berry SH. Injectable Anesthetics. (Chapter 15). In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (Ed) *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. The fifth edition of Lumb and Jones, USA John Wiley Sons; 2015. p. 277-296
46. Clarke KW, Trim CM. General pharmacology of the injectable agents used in anesthesia in: Kurt A. Grimm Leigh A. Lamont William J. Tranquilli, Stephen A. Greene Sheila A. Robertson *Veterinary Anesthesia Eleventh Edition china: Elsevier* 2014; p.133-153.
47. Martinez-Taboada F, Leece EA. Comparison of Propofol with Ketofol, a Propofol-Ketamine Admixture, for Induction of Anaesthesia in Healthy Dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2014; 41(6), 575-582.
48. Qiu Q, Sun L, Wang XM, Lo AC, Wong KL, Gu P, Cheung CW. Propofol Produces Preventive Analgesia Via Glun2b-Containing NMDA Receptor/ERK1/2 Signaling Pathway in a Rat Model of Inflammatory Pain. *Molecular Pain* 2017; 13, 1744806917737462.

49. Garcia, P. S., Kolesky, S. E., & Jenkins, A. (2010). General anesthetic actions on GABA_A receptors. *Current neuropharmacology*, 8(1), 2.
50. Yip GM, Chen ZW, Edge CJ, Smith EH, Dickinson R, Hohenester, et. al.. A Propofol Binding Site on Mammalian GABA_A Receptors Identified by Photolabeling. *Nature Chemical Biology*. 2013; 9(11), 715-720.
51. Hall L.W., Chambers J.P, A Clinical Trial of Propofol Infusion Anaesthesia in Dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 1987; 28, 623–627.
52. Bufalari A, Miller SM, Giannoni, C, Short CE. The use of Propofol as an Induction Agent for Halothane and Isoflurane Anesthesia in Dogs. *Journal of American Animal Hospital Association* 1998; 34, 84–91.
53. Sneyd JR. Recent Advances in Intravenous Anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2004; 93(5), 725-736.
54. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N Menegalli, D Souron R. Effects of Propofol on Cerebral Hemodynamics and Metabolism in Patients with Brain Trauma. *Anesthesiology*. 1990; 73, 404–409.
55. Watkins, SB, Hall LW, Clarke KW. Propofol as an Intravenous Agent in Dogs. *The Veterinary Record* 1987; 120, 326–329
56. Cullen LK, Reynoldson JA. Xylazine or Medetomidine Premedication Before Propofol Anaesthesia in The Dog. *The Veterinary Record* 1993; 132, 378–383.
57. Musk GC, Pang DS, Beths T, Flaherty DA. Target-Controlled Infusion of Propofol In Dogs–Evaluation of Four Targets For Induction of Anaesthesia. *Vet Rec*. 2005; 157, 766–770
58. Nimmaanrat S, Myoclonic Movements Following Induction of Anesthesia with Propofol: A Case Report. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 1955–1957.
59. Muhammad N, Zafar MA, Muhammad G, Masood MZ, Manzoor A, Sarfaraz I. Comparative Anaesthetic Efficacy of Propofol, Thiopental Sodium and Combination of Propofol with Ketamine Hydrochloride in Dogs. *Pakistan Veterinary Journal* 2009; 29(1).
60. Sarrau S, Jourdan J, Dupuis-Soyris F, Verwaerde P. Effects of Postoperative Ketamine Infusion on Pain Control and Feeding Behaviour In Bitches Undergoing Mastectomy. *Journal of Small Animal Practice* 2007; 48(12), 670-676.
61. Wagner AE, Walton JA, Hellyer PW, Gaynor JS, Mama KR. Use of Low Doses of Ketamine Administered By Constant Rate Infusion as an Adjunct for Postoperative Analgesia in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002; 221(1), 72-75.
62. Turunen H, Raekallio M, Honkavaara J, Jaakkola J, Scheinin M, Männikkö S. et al. Effects of Intramuscular Vatinoxan (MK-467), Co-Administered with Medetomidine and Butorphanol, on Cardiopulmonary and Anaesthetic Effects of Intravenous Ketamine in Dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2020; 47(5), 604-613.
63. Gülanber, E. G., Baştan, A., Taşal, İ., Aktaş, M., & Arıkan, N. Köpeklerde midazolam ve ketaminle genel anestezi. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2001; 27(2), 401-409.
64. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1989; 36(2) 186–197.
65. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972; 36(1) 69–75.

- 66.Swindle MM. Chapter 2: Anesthesia Analgesia Perioperative Care in Swine in the laboratory: surgery, anesthesia, imaging, and experimental techniques USA: CRC. press 2007; 53-56.
- 67.Stevenson, C. (2005). Ketamine: a review. Update in Anaesthesia, 20(20), 25-29.
- 68.Still J, editor Anaesthetic Considerations for Trauma and Shock. Proceeding of the WSAVA XIX World Congress, 1994; Durban, RSA.
- 69.Benson J. Intravenous anesthetics Part 15 In: Greene SA. Veterinary anesthesia and pain management secrets: Elsevier Health Sciences; Philadelphia, 2001. p 91-97.
- 70.Kennedy MJ, Smith LJ. A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. Veterinary anaesthesia and analgesia 2015; 42(4), 350-359.
- 71.Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Ketamine Depresses Myocardial Contractility as Evaluated by The Preload Recrutable Stroke Work Relationship in Chronically Instrumented Dogs with Autonomic Nervous System Blockade. Anesthesiology 1992; 76(4):564-572
- 72.Meyer RE, Fish, R. Pharmacology of injectable anesthetics, sedatives, and tranquilizers. In: G. Fish R, Danneman PJ, Brown M, Karas A. in Anesthesia and analgesia in laboratory animals. second edition. New York: Academic Press; 2011. p 47-82
- 73.Haskins SC, Farver TB, Patz JD. Ketamine in dogs. American journal of veterinary research 1985; 46(9):1855-60.
- 74.Steffey EP, Brosnan RJ Inhalation Anesthetics. Chapter 11. In: Riviere JE, Papich MG Eds Veterinary Pharmacology and Therapeutics Tenth Edition. John Wiley Sons, Inc. USA; 2018. p. 216-246
- 75.Clarke KW, Trim CM. General pharmacology of the inhalation anaesthetics. In: Kurt A. Grimm, Leigh A. Lamont, William J. Tranquilli, Stephen A. Greene, Sheilah A. Robertson. Veterinary Anesthesia and Analgesia. The Fifth Edition. Lumb and Jones. Ames, Iowa John Wiley Sons. Inc; 2014. p. 154-168
- 76.Hall L, Clarke K, Trim CJ, Veterinary Anaesthesia. Chapter 6 General pharmacology of the inhalation anaesthetics. in 10 edition England: Harcourt Publishers Limited; 2001. p.133-147.
- 77.Steffey EP, Mama KR, Brosnan RJ. Inhalation Anesthetics. (Chapter 16). In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (Ed) Veterinary Anesthesia and Analgesia. The fifth edition of Lumb and Jones, 5th ed, , John Wiley&Sons, USA: 2015. p. 297-331
- 78.Vesal N, Nikahval B, Sarchahi AA. An Unusual Complication of Endotracheal Intubation in A Dog. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2013; 40(6):650-651
- 79.Gaynor JS, Dunlop CI, Wagner AE, Wertz EM, Golden AE, Demme WC. Complications and Mortality Associated with Anesthesia in Dogs and Cats. Journal of the American Animal Hospital Association 1999; 35(1), 13-17.
- 80.Gruenheid M, Aarnes TK, McLoughlin MA, Simpson EM, Mathys DA, Mollenkopf DF, Wittum TE. Risk of anesthesia-related complications in brachycephalic dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 2012; 253(3), 301-306.
- 81.Ludders JW. Advantages and guidelines for using isoflurane. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice 1992; 22(2), 328-331.
- 82.Keegan, R. Inhalants used in veterinary anesthesia. Recent Advances in Veterinary Anaesthesia and Analgesia: Companion Animals. (2005)

83. Polis I, Gasthuys F, Van Ham L, Laevens, H. Recovery times and evaluation of clinical hemodynamic parameters of sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in mongrel dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 2001; 48(7), 401-411.
84. Grosenbaugh DA, Muir WW. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *American journal of veterinary research* 1998; 59(1), 101-106.
85. Keegan RD, Greene SA, Valdez RA, Knowles DK. Cardiovascular Effects Of Desflurane In Mechanically Ventilated Calves. *American Journal of Veterinary Research* 2006; 67(3):387-391.
86. Leung JM, Pastor DA. Dissociation Between Haemodynamics and Sympathetic Activation During Anaesthetic Induction With Desfluranes. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1998; 45(6):533-540
87. Bedford NM, Hardman JG, Nathanson MH, Cerebral Hemodynamic Response to The Introduction Of Desflurane: A Comparison With Sevoflurane. *Anesthesia Analgesia* 2000; 91(1):152-155
88. Jakobsson J, Desflurane: A Clinical Update of a Third-Generation Inhaled Anaesthetic. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2012; 56(4):420-432.
89. Sivaci R, Orman A, Yilmazer M, Yilmaz S, Ellidokuz H, Polat , et al. The Effect of Low-Flow Sevoflurane and Desflurane on Pulmonary Mechanics During Laparoscopic Surgery. *Journal of Laparoendoscopic Advanced Surgical Techniques* 2005; 15(2):125-129.
90. Berry PD, Sessler DI, Larson MD. Severe carbon monoxide poisoning during desflurane anesthesia. 1999; 90(2):613-616.
91. Halliwell B. Cellular Responses to Oxidative Stress: Adaptation, Damage, Repair, Senescence and Death. *Free Radicals in Biology and Medicine* 2007;187-267.
92. Baborun T, Soobrattee M, Luximon-Ramma V, Aruoma OI. Free Radicals and Antioxidants in Cardiovascular Health and Disease. *Internet Journal of Medical Update* 2006; 1(2):25-41.
93. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Biochemistry c. Role of Oxygen Radicals in DNA Damage and Cancer Incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004; 266(1):37-56.
94. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J, et al. Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions And Human Disease. *The International Journal of Biochemistry Cell Biology* 2007; 39(1):44-84.
95. Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews* 2002; 82(1):47-95.
96. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science* 2008; 4(2):89.
97. Cheeseman KH, Slater TF. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *British Medical Bulletin*. 1993; 49(3):481-93.
98. Is Y, Woodside JV. Antioxidant in Health and Disease. *Journal of Clinical Pathology* 2001; 54(3):176-86.
99. Genestra M. Oxl radicals, Redox-Sensitive Signalling Cascades and Antioxidants. *Cellular Signalling* 2007; 19(9), 1807-1819.
100. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical society transactions* 2007; 35(5):1147-50.

101. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2004; 44(4):275-95
102. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiological Reviews* 2007; 87(1):315-424.
103. Valko M, Morris H, Cronin MJ. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Current Medicinal Chemistry* 2005; 12(10):1161-208.
104. Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal. *Journal of Lipid Research* 1999; 40(12):2143-2157.
105. Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the Biological Characteristics of the Antioxidant Micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the Carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, 1996; 96(7): 693-702.
106. McCord JM. The Evolution of Free Radicals and Oxidative Stress. *The American Journal of Medicine* 2000; 108(8):652-9.
107. Massicot F, Lamouri A, Martin C, Pham-Huy C, Heymans F, Warnet J-M, et al. Preventive Effects of Two PAF-Antagonists, PMS 536 and PMS 549, on Cyclosporin-Induced LLC-PK 1 Oxidative Injury. *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling* 1997; 15(2):203-14.
108. Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar Ve Büyüme Faktörleri İle İlişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal* 2009; 2(2): 56-60.
109. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy: American Chemical Society* 2011; p. 1-37.
110. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic MM, Mazur M. Free radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions* 2006; 160(1):1-40.
111. Karabulut, H., Gülay, M. Ş.. Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University* 2016; 1(1), 65-76.
112. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free Radicals, Antioxidants and Functional Foods. *Impact on Human Health* 2010; 4(8):118.
113. 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 Radical Biology and Medicine* 2002; 33(3):337-349.
114. Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G. Aspects of The Structure, Function, and Applications of Superoxide Dismutase. *Critical Reviews in Biochemistry* 1987; 22(2):111-180
115. Johnson F, Giulivi CJ. Superoxide Dismutases and Their Impact Upon Human Health. *Molecular Aspects of Medicine* 2005; 26(4-5):340-52.
116. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 2004; 61(2):192-208.
117. Gaetani GF, Ferraris AM, Rolfo M, Mangerini R, Arena S, Kirkman HN. Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes. *Blood* 1996; 15;87(4):1595-9.
118. Eisner T, Aneshansley DJ. Spray aiming in the bombardier beetle: photographic evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999; 96(17), 9705-9709.

- 119.Meister A, Anderson ME. Glutathione. Annual review of biochemistry 1983; 52(1), 711-760.
- 120.Brigelius-Flohé R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. Free Radical Biology and Medicine 1999; 27(9-10):951-65.
- 121.Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention 2003; 22(1):18-35.
- 122.Caniato R, Filippini R, Piovan A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti EM. Melatonin in Plants. In: Allegri G., Costa C.V.L., Ragazzi E., Steinhart H., Varesio L. (eds) Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 527. Boston: Springer; 2003. 593-597
- 123.Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-SJH, Research M. Melatonin in Relation to Cellular Antioxidative Defense Mechanisms. Hormone and Metabolic Research 1997; 29(08):363-72.
- 124.Herrera E, Barbas C, Vitamin E: Action, Metabolism and Perspectives. Journal of Physiology and Biochemistry 2001; 57(1):43-56.
- 125.Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, Antioxidant And Nothing More. Free Radical Biology and Medicine 2007;43(1):4-15.
- 126.Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. Progress in lipid research 1999; 38(4):309-36.
- 127.Fabbrini E, Serafini M, Baric IC, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. Diabetes 2014; 63(3), 976-981.
- 128.Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Analytical Biochemistry 1979; 95(2), 351-358.
- 129.Kand'ar R, H'ajkov'a N. "Assay of total glutathione and ' glutathione disulphide in seminal plasma of male partners of couples presenting for a fertility evaluation," Andrologia 2014; 46(10), pp. 1079–1088.
- 130.Kenna JG, Jones RM. The Organ Toxicity Of Inhaled Anesthetics. Anesthesia And Analgesia 1995; 81, S51–S66.
- 131.Kay B, Rolly G. A New Intravenous Induction Agent. Acta Anaesth Belg. 1977; 28(4): 303–316.
- 132.Jones RM, Cashman JN, Eger 2nd, EI, Damask MC, Johnson BH. Kinetics and Potency of Desflurane (I-653) in Volunteers. Anesthesia and Analgesia 1990; 70(1), 3-7.
- 133.Jones RM, Cashman JN, Mant TGK. Clinical Impressions and Cardiorespiratory Effects of a New Fluorinated Inhalation Anaesthetic, Desflurane (1–653), in Volunteers. British Journal of Anaesthesia 1990; 64(1), 11-15.
- 134.Silverman J. How to Resolve A Dilemma About Desflurane? Lab Animal 2020; 49(3), 55-55.
- 135.Gómez-Villamandos R, Palacios C, Benitez A, Granados MM, Domínguez JM, Lopez I, Santisteban JM. Dexmedetomidine or Medetomidine Premedication Before Propofol–Desflurane Anaesthesia in Dogs. Journal of Veterinary Pharmacology And Therapeutics 2006; 29(3), 157-163.
- 136.Kuusela E, Vainio O, Short CE, Leppäluoto J, Huttunen P, Ström S, Raekallio M. A Comparison of Propofol Infusion and Propofol/Isoflurane Anaesthesia In Dexmedetomidine Premedicated Dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 2003; 26(3), 199-204.

- 137.Grasso SC, Ko JC, Weil AB, Paranjape V, Constable PD. Hemodynamic Influence of Acepromazine or Dexmedetomidine Premedication in Isoflurane-Anesthetized Dogs. *Journal of The American Veterinary Medical Association* 2015; 246(7), 754-764.
- 138.Maney JK, Shepard MK, Braun C, Cremer J, Hofmeister EH. A Comparison of Cardiopulmonary and Anesthetic Effects of an Induction Dose of Alfaxalone or Propofol in Dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2013; 40(3), 237-244.
- 139.Ko JC, Fox SM, Mandsager RE. Sedative and Cardiorespiratory Effects of Medetomidine, Medetomidine-Butorphanol, and Medetomidine-Ketamine in Dogs. *Journal of The American Veterinary Medical Association* 2000; 216(10), 1578-1583
- 140.Tomizawa N, Tomita I, Nakamura K, Hara S. A Comparative Study of Medetomidine-Butorphanol-Ketamine and Medetomidine-Ketamine Anaesthesia in Dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A* (1997); 44(1-10), 189-194.
- 141.Hammond RA, Alibhai HIK, Walsh KP, Clarke KW, Holden DJ, White RN. Desflurane in the dog; minimum alveolar concentration (MAC) alone and in combination with nitrous oxide. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1994; 21(1), 21-23.
- 142.Riccó CH, Henao-Guerrero N. Cardiovascular Effects Of Orotracheal Intubation Following Anesthetic Induction With Propofol, Ketamine-Propofol, Or Ketamine-Diazepam In Premedicated Dogs. *Journal Of The American Veterinary Medical Association* 2014; 244(8), 934-939.
- 143.Short CE. Bufalari, A.. Propofol anesthesia. *Veterinary clinics of North America: Small animal practice* 1999; 29(3), 747-778.
- 144.Vainio O. Propofol Infusion Anaesthesia In Dogs Pre-Medicated With Medetomidine. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1991; 18(1), 35-37.
- 145.Hellebrekers LJ, Van Herpen H, Hird JFR, Rosenhagen CU, Sap R, Vainio O. Clinical Efficacy And Safety of Propofol or Ketamine Anaesthesia in Dogs Premedicated With Medetomidine. *Veterinary Record* 1998; 142(23), 631-634.
- 146.Vainio O, Palmu L. Cardiovascular and Respiratory Effects of Medetomidine in Dogs And Influence Of Anticholinergics. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1989; 30(4), 401-408.
- 147.Clarke KW, England GCW. Medetomidine, A New Sedative-Analgesic for Use in The Dog And Its Reversal With Atipamezole. *Journal of Small Animal Practice* 1989; 30(6), 343-348.
- 148.Ko JC, Bailey JE, Pablo LS, Heaton-Jones TG. Comparison Of Sedative And Cardiorespiratory Effects Of Medetomidine And Medetomidine-Butorphanol Combination in Dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1996; 57(4), 535-540
- 149.Kersten J, Pagel PS, Tessmer JP, Roerig DL, Schmeling WT, Warltier DC. Dexmedetomidine Alters The Hemodynamic Effects of Desflurane and Isoflurane In Chronically Instrumented Dogs. *Anesthesiology* 1993; 79(5), 1022-1032.
- 150.Akashi N, Murahata Y, Hosokawa M, Hikasa Y, Okamoto Y, Imagawa T. Cardiovascular and Renal Effects of Constant Rate Infusions Of Remifentanyl, Dexmedetomidine And Their Combination In Dogs Anesthetized With Sevoflurane. *Journal of Veterinary Medical Science* 2021; 83(2), 285-296.
- 151.Muir 3rd, WW, Gadawski JE. Respiratory Depression And Apnea Induced By Propofol in Dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1998; 59(2), 157-161.

152. Whitwam JG, Galletly DC, Ma D, Chakrabarti MK. The Effects of Propofol on Heart Rate, Arterial Pressure and A δ And C Somatosympathetic Reflexes In Anaesthetized Dogs. *European Journal of Anaesthesiology* 2000; 17(1), 57-63.
153. Lozano AJ, Brodbelt DC, Borer KE, Armitage-Chan E, Clarke KW, Alibhai HI. A Comparison of The Duration And Quality Of Recovery From Isoflurane, Sevoflurane And Desflurane Anaesthesia in Dogs Undergoing Magnetic Resonance Imaging. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2009; 36(3), 220-229.
154. Bloor BC, Frankland MARIA, Alper GLENN, Raybould DAVID, Weitz JANICE, Shurtliff M Hemodynamic and Sedative Effects of Dexmedetomidine in Dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 263(2), 690-697.
155. Flacke WE, Flacke JW Bloor BC, McIntee DF, Sagan M. Effects of Dexmedetomidine on Systemic and Coronary Hemodynamics in The Anesthetized Dog. *Journal Of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1993; 7(1), 41-49.
156. Lee JY. Evaluation of The Total Oxidant and Antioxidant Status of The Plasma of Dogs Anaesthetised With Isoflurane. *Vet Rec* 2013; 173, 96.
157. Lemke KA, Tranquilli WJ, Thurmon JC, Benson GJ, Olson WA. Hemodynamic Effects of Atropine and Glycopyrrolate in Isoflurane-Xylazine-Anesthetized Dogs. *Veterinary Surgery* 1993; 22(2), 163-169.
158. Keegan RD, Greene SA, Bagley RS, Moore MP, Weil AB, Short CE.. Effects of Medetomidine Administration on Intracranial Pressure and Cardiovascular Variables of Isoflurane-Anesthetized Dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1995;56(2), 193-198.
159. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, Cohen M, Chelly JE. Comparison of The Effects Of Isoflurane and Desflurane on Cardiovascular Dynamics and Regional Blood Flow in The Chronically Instrumented Dog. *Anesthesiology* 1991;74(3), 568-574.
160. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, Hsieh J, Kobayashi D, Hadlock S, Bloor B. Ventilatory Effects of Dexmedetomidine, Atipamezole, and Isoflurane in Dogs. *Anesthesiology* 1992;76(4), 573-579.
161. Clarke KW, Alibhai HIK, Lee YH, Hammond RA. Cardiopulmonary Effects of Desflurane in The Dog During Spontaneous and Artificial Ventilation. *Research in Veterinary Science* 1996; 61(1), 82-86.
162. Clarke KW. Desflurane and Sevoflurane: New Volatile Anesthetic Agents. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1999; 29(3), 793-810.
163. Steffey EP, Woliner MJ, Puschner B, Galey FD. Effects of Desflurane and Mode of Ventilation on Cardiovascular and Respiratory Functions and Clinicopathologic Variables in Horses. *American Journal of Veterinary Research* 2005; 66(4), 669-677.
164. Souza AP, Guerrero PNH, Nishimori CT, Paula DP, Santos PSP, de Rezende ML, Nunes N. Cardiopulmonary and Acid-Base Effects Of Desflurane and Sevoflurane in Spontaneously Breathing Cats. *Journal Of Feline Medicine And Surgery* 2005; 7(2), 95-100.
165. Quandt JE, Robinson EP, Rivers WJ, Raffe MR. Cardiorespiratory and Anesthetic Effects of Propofol and Thiopental in Dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1998; 59(9), 1137-1143.
166. Sano T, Nishimura R, Mochizuki M, Hara Y, Tagawa M, Sasaki N. Clinical Usefulness of Propofol as An Anesthetic Induction Agent in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Medical Science* 2003; 65(5), 641-643.

167. MacDonald E, Scheinin H, Scheinin M. Behavioural and Neurochemical Effects of Medetomidine, A Novel Veterinary Sedative. *European Journal of Pharmacology* 1988; 158(1-2), 119-127.
168. Granholm M, McKusick BC, Westerholm FC, Aspegren JC. Evaluation of The Clinical Efficacy And Safety of Dexmedetomidine or Medetomidine in Cats and Their Reversal With Atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2006; 33(4), 214-223.
169. Selmi AL, Mendes GM, Lins BT, Figueiredo JP, Barbudo-Selmi, G. R.. Evaluation of The Sedative and Cardiorespiratory Effects of Dexmedetomidine, Dexmedetomidine-Butorphanol, And Dexmedetomidine-Ketamine in Cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2003; 222(1), 37-41.
170. Sies H. Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants. *Exp. Physiol.* 1997; 82: 291–295.
171. Lee JY, Kim MC. Comparison of Oxidative Stress Status in Dogs Undergoing Laparoscopic and Open Ovariectomy. *J Vet Med Sci.* 2014; 76(2):273–6.
172. Nie JH, Chen ZH, Liu X, Wu YW, Li JX, Cao Y, Hei TK, Tong J. Oxidative Damage in Various Tissues of Rats Exposed To Radon. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 15: 694-699.
173. Lee JY, Won HS, Hwang HK, Jeong SM, Kim MC. Evaluation of the Systemic Oxidative Stress Status during Major Orthopedic Surgery in Dogs. A Clinical Study. *Journal of Veterinary Clinics* 2013; 30(1), 1-4.
174. Choi KH, Lee JY, Jeong SM, Joo GK, Kim MC. Effects of Vitamin C on Oxidative Stress Due to Anesthesia and Surgical Trauma in Dogs. *Journal of Veterinary Clinics* 2011; 28(5), 473-478.
175. Da Silveira M, Yoshida WB. Trimetazidine and N-acetylcysteine in attenuating hind-limb ischemia and reperfusion injuries: experimental study in rats. *Int Angiol* 2009; 28: 412-417.
176. Devitt CM, Cox RE, Hailey JJ. Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 227(6):921–7.
177. Case JB, Marvel SJ, Boscan P, Monnet EL. Surgical Time And Severity of Postoperative Pain in Dogs Undergoing Laparoscopic Ovariectomy With One, Two, or Three Instrument Cannulas. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239(2):203–8.
178. Culp WT, Mayhew PD, Brown DC. The Effect Of Laparoscopic Versus Open Ovariectomy on Postsurgical Activity in Small Dogs. *Vet. Surg.* 2009; 38: 811–817.
179. Mogheiseh A, Koohi F, Nazifi S, Tabrizi AS, Taheri P, Salavati S. Oxidative-Antioxidative Status and Hepatic and Renal Factors Following Melatonin Administration In Castrated And Intact Dogs. *Basic and Clinical Andrology* 2019; 29(1), 1-11.
180. Ansley DM, Lee JU, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. Propofol Enhances Red Cell Antioxidant Capacity in Swine And Humans. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1998; 45(3), 233-239.
181. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative Stress Status During Exposure to Propofol, Sevoflurane and Desflurane. *Anesthesia Analgesia* 2001; 93(4), 981-985.
182. Kamiloğlu NN, Kamiloğlu A, Beytut E. Changes in Antioxidant Sytem, Lipid Peroxidation, Heart And Respiratory Rate and Rectal Temperature with Ketamine

- and Ketamine-Xylazine Anaesthesia in Tuj Rams. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2009; 15(2), 205-210.
183. Choi KH, Lee JY, Jeong SM, Kim MC. Oxidative Effects of Isoflurane and Medetomidine-Tiletamine/Zolazepam Combination in Beagle Dogs. Journal of Veterinary Clinics 2012; 29(2), 119-123.
184. Lee SA, Choi JG, Zuo Z Volatile Anesthetics Attenuate Oxidative Stress Reduced Activity of Glutamate Transporter Type 3. Anesthesia and Analgesia 2009; 109, 1506–1510.
185. Kawakami R, Kashino I, Kasai H, Kawai K, Li YS, Nanri A, et al. Leisure-Time Physical Activity And DNA Damage Among Japanese Workers. Plos One 2019; 14(2), e0212499.

