

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YL-2024-0079

RATLARDA ÜÇ FARKLI ANESTEZİK KOMBİNASYONUN  
KLİNİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Selda SARI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Nuh KILIÇ

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-  
23016 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi ve tez çalışması süresince, bana bilgi, birikim, deneyim kazandıran ve bu zaman diliminde desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanma sürecinde büyük çaba sarf eden tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a, yüksek lisans eğitimim süresince her türlü durumda destek olan çok değerli aileme teşekkür ederim.

Cerrahi Yüksek Lisans eğitimim süresince benden bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Murat SARIERLER, Prof. Dr. İbrahim AKIN, Doç. Dr. Rahime YAYGINGÜL' e teşekkür ederim. Tezimin İstatistik analizinde bilgilerini ve yardımlarını eksik etmeyen Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KAYA'ya teşekkür ederim

Tezin deneysel aşamasında yardımcı olan Veteriner Hekim Özge ÖZCAN'a, Veteriner Hekim Onur HALICIOĞLU'na, Veteriner Hekim Yalçın Alper ÖZTURAN'a, Veteriner Hekim Kerem UZUN'a, Veteriner Hekim Adem ÇETİZ'e teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT .....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ratlarda Klasifikasyon .....	3
2.2. Ratlarda Anestezik Zorluklar .....	4
2.3. Hipotermi, Preoperatif Elektrolit Dengesi.....	4
2.4. İntraoperatif Değerlendirme .....	6
2.4.1. Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi.....	6
2.4.2. Ağrılı Uyarılara Tepki .....	7
2.4.3. Göz Refleksindeki Değişiklikler .....	7
2.4.4. Kardiyovasküler ve Solunum Fonksiyonlarındaki Değişiklikler .....	7
2.4.4.1. Solunum Fonksiyonları .....	8
2.4.4.2. Kardiyovasküler Sistem Fonksiyonları .....	10
2.4.5. Vücut Sıcaklığı.....	11
2.5. Ratlarda Kullanılan Anestezi Yöntemleri ve Anestezik Maddeler .....	12
2.5.1. Sedatif ve Hipnotikler .....	12

2.5.1.1. Ksilazin.....	12
2.5.1.2. Medetomidin .....	12
2.5.2. Trankilizanlar .....	13
2.5.2.1. Diazepam.....	13
2.5.3. Enjektabl Anestezikler .....	14
2.5.3.1. Barbitüratlar.....	15
2.5.3.1.1. Tiyopental Sodyum (Pentothal Sodyum) .....	15
2.5.3.1.2. Metoheksital Sodyum.....	16
2.5.3.2. Dissosiyatif Anestezikler.....	16
2.5.3.2.1. Ketamin .....	17
2.5.3.3. Steroid Anestezik Ajanlar .....	18
2.5.3.3.1. Altesin .....	18
2.5.4. İnhalasyon Anestezikleri .....	19
2.5.4.1. Halotan .....	19
2.5.4.2. Enfluran .....	20
2.5.4.3. İzofluran .....	20
2.5.4.4. Metoksifluran .....	21
2.5.4.5. Sevofluran ve Desfluran.....	21
2.5.4.6. Eter .....	22
2.6. Postoperatif Ağrı .....	23
2.6.1. NSAID.....	23
2.6.2. Opioidler (Narkotik analjezikler) .....	24
2.6.2.1. Morfin.....	25
2.6.2.2. Petidin (Meperidin) .....	26
2.6.2.3. Oksimorfon.....	26

2.6.2.5. Fentanil.....	26
2.6.3. Opioid karışık agonist/antagonistler ve kısmi agonistler .....	27
2.6.3.1. Butorfanol.....	27
2.6.3.2. Buprenorfin .....	27
2.6.3.3. Nalbufin.....	28
2.6. Ratlarda En Sık Kullanılan Anestezik Kombinasyonlar .....	28
2.6.1. Enjekte Edilebilir Ajanlar.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	31
3.1. Gereç .....	31
3.1.1. Hayvan Materyali.....	31
3.1.2. Kullanılan ilaçlar .....	32
3.2. Yöntem .....	32
3.2.1. Anestezi Protokollü .....	32
3.2.2. Ölçülen Parametreler.....	34
3.2.3. Ölçüm Zamanları.....	37
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	37
4. BULGULAR .....	38
4.1. Refleks Süreleri .....	38
4.1. Kalp Frekansı .....	39
4.2. Solunum Frekansı.....	41
4.3. Vücut Sıcaklığı.....	43
4.4. SpO <sub>2</sub> .....	45
5. TARTIŞMA.....	48
5.1. Refleksler.....	48
5.2. Kalp Frekansı .....	50

5.3. Solunum Frekansı.....	51
5.4. Vücut Sıcaklığı.....	53
5.5. SpO <sub>2</sub> .....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	55
KAYNAKLAR.....	56
EKLER .....	64
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	64
EK 2. Karar Sureti .....	65
EK 3. Anestezi Protokolü.....	66
BİLİMSEL ETİK BEYANI .....	67
ÖZ GEÇMİŞ.....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Mg</b>	: Miligram
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>T</b>	: Vücut sıcaklığı
<b>P</b>	: Kalp frekansı
<b>R</b>	: Solunum frekansı
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferel oksijen satürasyonu
<b>EKG (ECG)</b>	: Elektrokardiyografi
<b>IM/im</b>	: Kas içi
<b>IV/iv</b>	: Damar içi
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>CRI</b>	: Sabit hızlı infüzyon
<b>C</b>	: Karbon
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>NaCl</b>	: Sodyum klorür
<b>M<sup>2</sup></b>	: Metrekare
<b>NSAID</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>°C</b>	: Santigrat
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>KK</b>	: Ketamin+ksilazin
<b>KKD</b>	: Ketamin+ksilazin+diazepam
<b>KM</b>	: Ketamin+medetomidin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Anestezi gruplarının kalp frekansı düzeyi (atım/dk) üzerine etkisini gösteren grafik. .... 41
- Şekil 2.** Anestezi gruplarının solunum sayısı düzeyi (solunum/dk) üzerine etkisini gösteren sütun grafik. .... 43
- Şekil 3.** Anestezi gruplarının vücut sıcaklığı düzeyi (°C) üzerine etkisi ..... 45
- Şekil 4.** Anestezi gruplarının zamana göre SpO2 düzeyi (%) üzerine etkisini gösteren sütun grafiği..... 47

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> <i>Rattus norvegicus sprague dawley</i> türü ratların kafeslerindeki görüntüsü. ....	3
<b>Resim 2.</b> <i>Rattus Norvegicus Sprague Dawley</i> türü ratların kafes ortamında görüntüsü. ....	31
<b>Resim 3.</b> Ratların zapturaptı. ....	33
<b>Resim 4.</b> İntraperitoneal olarak anestezi maddenin verilmesi. ....	33
<b>Resim 5.</b> EKG, Oksijen Maskesi, Pulse oksimetre ve rektal ısı probunun yerleştirilmesi. ....	34
<b>Resim 6.</b> İntraoperatif monitörizasyon. ....	35
<b>Resim 7.</b> Ayak parmak arası refleksinin klemp yardımıyla kontrolü. ....	36
<b>Resim 8.</b> Kulak refleksinin klemp yardımıyla kontrolü. ....	36

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Ratlarda kullanılan anestezi kombinasyonları .....	30
<b>Tablo 2.</b> Çalışmada kullanılan ilaç listesi .....	32
<b>Tablo 3.</b> Anestezi gruplarına ait bazı refleks ile cerrahi anestezi ve toplam uyuma süreleri (sn).....	38
<b>Tablo 4.</b> Anestezi gruplarının kalp frekansı düzeyi (atım/dk) üzerine etkisi.....	40
<b>Tablo 5.</b> Anestezi gruplarının solunum sayısı düzeyi (solunum/dk) üzerine etkisi.....	42
<b>Tablo 6.</b> Anestezi gruplarının vücut sıcaklığı düzeyi (°C) üzerine etkisi.....	44
<b>Tablo 7.</b> Anestezi gruplarının zamana göre SpO <sub>2</sub> düzeyi (%) üzerine etkisi.....	46

## ÖZET

### RATLARDA ÜÇ FARKLI ANESTEZİK KOMBİNASYONUN KLİNİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

**Sarı S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Cerrahi Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2023**

**Amaç:** Ketamin-ksilazin, ketamin-medetomidin, ketamin-ksilazin-diazepam kombinasyonları ile anestezi oluşturulduktan sonra ratların vücutlarında oluşan; solunum frekansı, kalp frekansı, vücut sıcaklığı ve diğer klinik parametrelerdeki değişime cevap aramaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma üç grup halinde toplam 24 rattan oluşmuştur. Her grupta 4 erkek, 4 dişi rat vardır. Bu çalışmada birinci grup ketamin (75mg/kg)-ksilazin (10mg/kg) kombinasyonu, ikinci grup ketamin (70mg/kg)-ksilazin (5mg/kg)-diazepam (5mg/kg) kombinasyonu, üçüncü grup ise ketamin (70mg/kg)-medetomidin (0.2mg/kg) kombinasyonu ile anesteziye alındı. Anestezi süresince solunum frekansı, kalp frekansı, vücut sıcaklığı, perifer oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>); ayakta kalma refleksi, kulak refleksi ve ayak parmak arası refleksleri gibi klinik parametreler 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalar monitör ve fiziksel muayene eşliğinde kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Cerrahi anestezi süresi ketamin-medetomidin grubunda ketamin-ksilazin grubuna göre istatistiksel (P=0,045) olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ketamin-ksilazin ve ketamin-medetomidin grupları arasında kalp frekansı düzeyi bakımından 45. dakikada (P=0,024) ve 60. dakikada (P=0,046) önemli düzeyde farklılık gözlenmiştir. Solunum frekansı düzeyi 10. dakikada ketamin-medetomidin grubuna göre ketamin-ksilazin-diazepam grubundaki düşüş (P=0,027), 60. dakikada görülen artış (P=0,016) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ketamin-ksilazin-diazepam ve ketamin-medetomidin grupları arasında vücut sıcaklığı düzey bakımından 30. dakikada (P=0,037) önemli düzeyde farklılık gözlenmiştir.

**Sonuç:** Ketamin-ksilazin, ketamin-medetomidin, ketamin-ksilazin-diazepam gibi anesteziik madde kombinasyonları ile oluşturulan anesteziilerin derinliği ve süresinin cerrahi girişimler açısından yeterli olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Anestezi, Kalp Frekansı, Rat, Solunum Frekansı, SpO<sub>2</sub>.



## ABSTRACT

### CLINICAL COMPARISON OF THREE DIFFERENT ANESTHESIC COMBINATIONS IN RATS

**Sarı S. Aydın Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Veterinary Surgery Program Master's Thesis, Aydın, 2023**

**Purpose:** Formed in the bodies of rats after anesthesia is created with ketamine-xylazine, ketamine-medetomidine, ketamine-xylazine-diazepam combinations; is to seek answers to changes in respiratory frequency, heart rate, body temperature and other clinical parameters.

**Materials and Methods:** The study consisted of a total of 24 rats in three groups. There are 4 male and 4 female rats in each group. In this study, the first group is the ketamine (75mg/kg)-xylazine (10mg/kg) combination, the second group is the ketamine (70mg/kg)-xylazine (5mg/kg)-diazepam (5mg/kg) combination, and the third group is the ketamine (70mg/kg) combination. He was anesthetized with the combination of kg)-medetomidine (0.2mg/kg). Respiratory frequency, heart rate, body temperature, peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) during anesthesia; Clinical parameters such as standing reflex, ear reflex and toe reflexes were recorded at 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120 minutes, accompanied by a monitor and physical examination.

**Results:** Surgical anesthesia duration was found to be statistically significantly higher in the ketamine-medetomidine group compared to the ketamine-xylazine group ( $P = 0.045$ ). A significant difference was observed between the ketamine-xylazine and ketamine-medetomidine groups in terms of heart rate level at the 45th minute ( $P = 0.024$ ) and the 60th minute ( $P = 0.046$ ). The decrease in respiratory frequency level in the ketamine-xylazine-diazepam group compared to the ketamine-medetomidine group at the 10th minute ( $P=0.027$ ) and the increase at the 60th minute ( $P=0.016$ ) were found to be statistically significant. A significant difference was observed between the ketamine-xylazine-diazepam and ketamine-medetomidine groups in terms of body temperature level at the 30th minute ( $P = 0.037$ ).

**Conclusion:** It was observed that the depth and duration of anesthesia created with anesthetic substance combinations such as ketamine-xylazine, ketamine-medetomidine, ketamine-xylazine-diazepam were sufficient for surgical interventions.

**Keywords:** Anesthesia, Heart Rate, Rat, Respiratory Frequency, SpO<sub>2</sub>.



## 1. GİRİŞ

Anestezi sözcüğünün kökeni eski Yunancaya dayanan ‘An-İsthesia’dır. Duyarsızlık duygu yokluğu ya da hissetmemek anlamına gelmektedir. İlk kez 1721’de Bailey tarafından kullanılmıştır. Anestezi uygulamaları genel, regional ve sınırlı uyuşturma olmak gibi çeşitli bölümlere ayrılmaktadır (Perk, 1992).

Anestezi, hayvanlarda tedavi veya hastalık teşhisi gibi işlemlerin eksikliği nedeniyle yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Güvenli ve etkili anestezi tekniklerinin kullanılması laboratuvar hayvanlarının refahı üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilmektedir. Anestezi tekniklerinin iyileştirilmesi deneysel yöntemlerin iyileştirilmesinin temel yönü olarak düşünülmelidir (Russell ve Burch, 1992). Anestezi bilinç kaybı olsun ya da olmasın hayvanlarda ağrılı uyarılara karşı duyu kaybı olarak da tanımlanabilir (Flecknell, 1993). Anestezinin sağlanmasındaki temel amaç; hayvanın fizyolojik fonksiyonlarını olabildiğince normal şekilde sürdürürken hayvanı hareketsiz hale getirmek, ağrılı uyarıların algılanmasını engelleyebilmektir (Rathnamali, 2022). İyi bir anestezi ilaç; hayvanlarda tükürük ve bronş salgısını, ameliyat öncesi ağrıyı azaltmalıdır. Bu ilaçlar hayvanlarda sorunsuz indüksiyon ve uyanma sağlamalıdır. Anestezi süresini kısaltan bir anestezi ajanı yarım saatten bir saate kadar anestezi etki süresi sağlayabilir (Cicero ve diğerleri, 2018). Narkoz, kas gevşemesi ve analjezi, anestezide üç ana bileşendir (Rathnamali, 2022).

Genel anestezi öncesi kullanılan ilaçlar ise preanestezi ilaçları olarak adlandırılır. Preanestezi ilaçları canlıyı indüksiyona ve anesteziye hazırlar aynı zamanda anesteziden sakin bir şekilde uyanmayı sağlamaktadır (Topal, 2005).

Anestezi uygulamalarında tercih edilen deney hayvanlarından biri de ratlardır. Diğer hayvanlarda olduğu gibi klinik ve bilimsel çalışmalar için ratların sık sık anesteziye alınması gerekebilir. Ratlar, karaciğer transplantasyonu, yara iyileşmesi ve bazı genetik araştırmalar için ideal bir deney hayvanıdır. Bir araştırmacı anestezi konusunda iyi ve bilgiliyse hayvanlardaki anestezi sırasındaki stresi ve ağrıyı önemli ölçüde azaltabilir. Anestezi madde inhalasyon veya enjeksiyon yoluyla verilebilir (Rathnamali, 2022).

Ratlarda farklı anestezi kombinasyonları kullanılmaktadır fakat çalışmamızda kullanacağımız bu 3 kombinasyon karşılaştırmalı olarak kullanıldığına dair herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Bu çalışma kapsamında değerlendirilen klinik parametreler eşliğinde ratlarda daha güvenli olabilecek bir kombinasyonun ortaya çıkacağı ümit edilmektedir.

Çalışma sonrasında üzerinde çalışılan anestezi kombinasyonlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen veriler doğrultusunda güvenli ve etkili bir anestezi protokolü oluşturmak istenmiştir. Gelecek çalışmalar için rat anestezisi konusunda katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ratlarda Klasifikasyon

Ratlar taksonomik olarak Kordalılar şubesi, memeliler sınıfı, kemirgenler takımı, Muridae ailesine bağlı *rattus* cinsi, tür olarak da *Rattus Norvegicus* (Resim 1) ve *Rattus Rattus*'tan oluşmaktadır (Krinke, 2000).



**Resim 1.** *Rattus norvegicus* sprague dawley türü ratların kafeslerindeki görüntüsü.

Bilimsel amaçla evcilleştirilen ilk hayvan türünün Norveç ratı olduğu bilinmekte ve Albino ratlar da 19.yy başta olmak üzere diğer ratlar gibi evcilleştirilerek çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Bu çalışmalar ilk laboratuvar hayvanı yetiştirme ve araştırma tesisleri olarak hizmet veren araştırma kurumları tarafından; beslenme, biyokimya, fizyoloji, endokrinoloji, kanser, davranış ve genetik çalışmalar amacıyla gerçekleştirilmiş (Krinke, 2000).

## **2.2. Ratlarda Anestezik Zorluklar**

Ratlarda anestezik zorluklar gerek ratların boyutları gerekse anestezik cihazların maliyetlerinden kaynaklanabilir (Flecknell, 1987).

Ratlarda inhalasyon anestezisi gerek maliyet ve özel ekipman gerekse entübasyon zorluğundan dolayı daha az tercih edilen bir anestezik yöntemdir. Ratlar özellikle kapalı sistem anestezik cihazlar kullanılıyorsa entübasyon veya maskeyle bu sistemlerle anesteziyeye alınabilir. Fakat boyutlarından dolayı entübasyon ve uygun entübasyon tüpü bulmak oldukça zor olabilir. Ratlar entübasyon için laringoskop veya otoskop kullanılması mümkündür. Ratlar sırt üstü yatırılır, dil hafifçe öne ve bir yana çekilir. Laringoskop veya otoskop gırtlak görselleştirilene kadar sokulur. Hayvan daha sonra uygun boyutta bir arteriyel kanül kullanılarak entübe edilebilir. Otopskop kullanırken, kanül otoskopun lümeninden geçemeyeceği için introdüser kullanmak gerekli olabilir. Seldinger kateterinden alınan kılavuz tel, ucu yumuşak ve esnek olduğundan ideal bir introdüser olabilir. Tel doğrudan görüş altında gırtlaktan geçirilir, otoskop dikkatlice çıkarılır ve endotrakeal tüp tel üzerinden trakeaya geçirilir. Gerek teknik gerekse ekipman ve tecrübe isteyen bir işlem olduğu için zordur. Maske kullanılan sistemlerde de benzer zorluklar yaşanabilir uygun maske bulmak zordur ve maskelerin boyutlarından dolayı anestezik maddelerin ortama sızması söz konudur. Kapalı devre anestezik sistemlerde kullanılan izofluran, sevofluran vb. gaz anesteziklerde maliyeti oldukça artırmaktadır (Flecknell, 1987).

Enjektabl anestezisi ise ratlar yüksek metabolik hızlara sahip oldukları için daha yüksek anestezik dozajlara ihtiyaç duyabilmektedir. Bu durumda anestezik ajanların dozlanması konusunda bir zorluk yaratmaktadır (Flecknell, 1987).

## **2.3. Hipotermi, Preoperatif Elektrolit Dengesi**

Ratların yüksek metabolizma hızlarından ve vücut yüzey alanlarının küçük olmasından dolayı diğer memelilere göre hipotermi ve dehidrasyon riski daha fazla olduğu bilinmektedir (Davis, 2008). Küçük hayvanlardaki glikojen kaynakları sınırlıdır ve

hipoglisemi hızla ortaya çıkabilir, bununla birlikte hipotermi şekillenebilir (Gürel ve Bilgili, 2001).

Hipotermi, anestezi ölümlerinin sık görülen bir nedenidir. Hipotermi ayrıca anestezi uyanma süresini uzatır ve volatil anesteziklerin gücünü artırır (Regan ve Eger, 1967). Küçük kemirgenlerde ve kuşlarda özellikle önemlidir ancak uzun süreli anestezi sırasında daha büyük türlerde de görülür. Küçük memeliler ve kuşlar yüksek yüzey alanı /vücut ağırlığı oranları nedeniyle hızla ısı kaybederler. Anestezi sırasında vücut ısısını kontrol eden homeostatik mekanizmalar baskılanır ve şiddetli hipotermi meydana gelebilir (Flecknell, 1987). Preoperatif ve intraoperatif süreçte vücut sıcaklığındaki herhangi bir düşüşü azaltabilmek için önlemler alınmalıdır. Çoğu hayvan ek ısıtmaya ihtiyaç duyacaktır ve ısı kaybını en aza indirmek için yalıtılmalıdır. Etkili yalıtım ya hayvanı pamuk ile sararak, ardından alüminyum folyodan bir dış sargıyla ya da laboratuvar ekipmanının ambalajının bir parçasını oluşturan kabarcıklı ambalaj ya da sıcak su torbaları, ısıtıcılar gibi diğer malzemeleri kullanılarak sağlanabilir. Hayvan yalıtkan bir malzeme tabakasına sarıldıktan sonra ameliyat alanını ortaya çıkarmak için bir pencere kesilebilir. Küçük kemirgenleri izole ederken, kuyruğun özellikle yapılan yalıtım malzemesi içerisine alınması gerekmektedir zira vücut ısısının kaybında önemli olabilmektedir (Flecknell, 1987).

Preoperatif elektrolit dengesi için öncelikle uygulama için gerekli materyal önem taşımaktadır. İntradermal ve intravenöz enjeksiyonlar sıklıkla tüyler kesilmesi ve cildin dezenfeksiyonunu içeren bir prosedürle başlar. Tıraş edilmiş derinin dezenfeksiyonu, klorheksidin ve povidon iyot gibi antibakteriyel veya izopropil alkol gibi bir dezenfektanla nazikçe temizlenmelidir (Huerkamp, 2002). Küçük hayvanların izopropil alkol gibi dezenfektanlarla aşırı ıslatılmasından kaçınılmalıdır çünkü ıslanmış bir tüy örtüsü hipotermiye neden olabilir. Ayrıca agresif veya sert gazlı bez kullanımı cildi aşındırabilir, tahriş edebilir bundan kaçınılmalıdır (Turner ve diğerleri, 2011).

İntravenöz kateterizasyon ekipmanları genellikle erişim süresine göre kısa süreli (akut) veya uzun süreli (kronik) olarak gruplandırılabilir. Maddelerin uzun süreli dağıtımı için cerrahi olarak implante edilen cihazlar, günler veya aylar boyunca tekrarlanan veya sürekli damar erişimini kolaylaştırır ve tekrarlanan damar yolu açma ile ilişkili ağrı ve rahatsızlığı en aza indirir. Bu cihazlar deriden çıkabilir veya tamamen implante edilebilir ve

erişim sağlamak için deride delme işlemi gerektirebilir (örneğin, damar erişim portları [VAP]) (Turner ve diğerleri, 2011).

Akut ve geçici damar erişimi çoğunlukla iğnelerin ve kateterlerin perkütanöz yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Kelebek iğneler, şırıngaları takmak veya çıkarmak için yapılan manipülasyonlar sırasında yerleştirilen iğnenin kaymasını önleyen ek esneklik nedeniyle düz iğnelere göre avantaja sahiptir ve iğne damar lümenine oturduğunda bir miktar hareketliliği tolere edebilir. Kelebek iğnenin her iki tarafındaki plastik kanatlar, özellikle kemirgenlerde ve tavşanlarda yüzeysel damarlara erişimde sıklıkla gerekli olan çok sıkı bir giriş açısına izin verecek şekilde bükülebilir. Yerleştirilip sabitlendikten sonra kateterler ve kelebek iğneler, sıvıların veya diğer maddelerin kısa süreli intravenöz uygulaması için bir şırıngaya veya makro veya mikro damlama sıvı uygulama setine takılabilir (Turner ve diğerleri, 2011).

Ratlarda da diğer hayvan türlerinde kullanılan NaCl kontrasyonu izotonic, dekstroz benzeri sıvılar kullanılmaktadır.

## **2.4. İntraoperatif Değerlendirme**

### **2.4.1. Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi**

Anestezik derinliğin sınıflandırılması büyük ölçüde kardiyovasküler ve solunum fonksiyonunun değerlendirilmesine dayanmaktadır (Bendixen, 1984).

Anestezi derinliğinin genel sınıflandırmasına yönelik bir prosedür olmamasına rağmen anestezi derinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olmak için bir dizi klinik gözlem yapılabilir (Flecknell, 1987).

İnsanlarda anestezi derinliğinin değerlendirilmesine yönelik elektroensefalograf ve duyuşal veya somatik uyarılmış potansiyellerin ölçümü gibi daha gelişmiş teknikler geliştirilmiştir. Bunlar henüz hayvanlarda yaygın olarak kullanılmamaktadır (Whelan ve Flecknell, 1992).

### **2.4.2. Ağrılı Uyarılara Tepki**

Anestezi genellikle ağrı algısını bloke etmek olduğundan ağrılı bir uyarana verilen yanıt, anestezi derinliğinin değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Çoğu türde pedal refleks değerlendirilmelidir. Bir uzuv uzatılmalı ve ayak parmakları arasındaki deri ağı bir pens yardımıyla sıkıştırılmalıdır. Uzuv geri çekilirse, kaslar seğirse veya hayvan bağırsa anestezi derinliği cerrahi prosedürlerin gerçekleştirilmesine izin vermek için yetersizdir. Küçük kemirgenlerde ayak parmaklarının kısırmak zor olabilir ve kuyruğu kısırmak uygun bir alternatif uyarı sağlar. Uzuvarları geri çekme tepkisini kullanmanın yanı sıra tavşanlarda veya kobaylarda kulak refleksi de gözlemlenebilir. Hayvan hafif anestezi seviyelerinde kulağının kısırılmasına başını sallayarak ve çok hafif seviyelerde ses çıkararak yanıt verir. Ağrılı uyarılara verilen yanıtın kaybı tüm vücut bölgelerinde aynı şekilde meydana gelmez. Sonuç olarak pedal refleks kaybı cerrahi anestezi başlangıcının bir göstergesi olarak kullanılabilir (Flecknell, 1987).

### **2.4.3. Göz Refleksindeki Değişiklikler**

Göz reflekslerinin ve göz küresinin pozisyonunun incelenmesi küçük laboratuvar türlerinde sınırlı bir yöntemdir. Palpebral refleksi küçük kemirgenlerde değerlendirmek zordur ve tavşanlarda derin anestezi seviyelerine ulaşılan kadar kaybolmayabilir. Göz küresinin konumu, hayvan türü ve kullanılacak özel anestezi tekniği ile ilgili deneyim kazanıldığında da kullanılabilir. Göz küresinin pozisyonu, pupillar dilatasyon derecesi ve nistagmus meydana gelmesi genellikle anestezi derinliğinin göstergeleri olarak kabul edilemez. Her zaman diğer klinik belirtilerin gözlenmesiyle birleştirilmelidir (Flecknell, 1987).

#### **2.4.4. Kardiyovasküler ve Solunum Fonksiyonlarındaki Değişiklikler**

Çoğu anestezi, kardiyovasküler ve solunum sistemlerinde doza bağlı bir depresyona neden olur. Bu depresyonun ortaya çıkma şekli farklı anestezi ile önemli ölçüde değişebilir. Solunum derinliğindeki bir düşüşe yanıt olarak solunum hızı azalabilir veya artabilir. Tersine solunum derinliği artabilir ve solunum hızı azalabilir. Kardiyovasküler sistem depresyonu genellikle sistemik kan basıncında bir düşüşle sonuçlanır ancak bu kalp hızında bir düşüş veya artış ile ilişkili olabilir (Flecknell, 1987).

##### **2.4.4.1. Solunum Fonksiyonları**

Solunumun hızı, derinliği ve şekli, hayvanın göğüs duvarı veya varsa anestezi devresinin balonundan gözlemlenerek değerlendirilebilir. Solunum hızı elektronik bir monitörle rahatlıkla izlenebilir. Bunun yanı sıra pulse oksimetre ile de arteriyel kandaki oksijen saturasyonu ölçülebilir (Flecknell, 1987).

Pulse oksimetre ışığın emilmesindeki değişiklikleri saptayarak arteriyel kanın saturasyon yüzdesini ölçer farklı şekil ve boyutlarda çeşitli problemler mevcuttur, çoğunluğu insan kullanımı için tasarlanmıştır. Hem çok kullanımlık hem de tek kullanımlık problemler mevcuttur. Cihaz, hemoglobinin oksijen ile doygunluğunu ölçmenin yanı sıra doğal pulsatil sinyali ölçer ve bundan kalp atış hızını hesaplar. Hemoglobinlerin absorpsiyon spektrumları türler arasında farklılık gösterse de insan kullanımı için tasarlanmış aletlerin çoğu memelilerde de başarılı bir şekilde kullanılabilir (Decker ve diğerleri, 1989, Erhardt ve diğerleri, 1990; Vegfors ve diğerleri 1991; Allen, 1992; Jacobson ve diğerleri, 1992). Hemoglobin solunum depresyonu, hava yolu obstrüksiyonu veya anestezi ekipman arızasına bağlı hipoksinin tespit edilmesini sağlar. Kalp atış hızı okuması kardiyovasküler sistem depresyonu ile ilişkili hızdaki değişiklikleri tespit etmede yararlıdır. Örneğin yetersiz anestezi derinliğinde cerrahi prosedürlerin uygulanmasından kaynaklanan taşikardiler. Son olarak genellikle bir çubuk grafik veya bir dalga formu olarak görüntülenen pulsatil sinyalin gücü, dokular boyunca kan akışının bazı göstergelerini sağlar. Bu kalbin mekanik hareketini

yansıttığı için genellikle basit bir kalp atış hızı göstergesinden daha bilgilendiricidir (Flecknell, 1987).

Pulse oksimetrelerinin normal oksijen doygunluk seviyelerinde (%80-99) oldukça doğru olduğu ancak doygunluk düştükçe giderek daha yanıltıcı hale geldiği gösterilmiştir. Bu nedenle yalnızca doku oksijenasyonunun yeterliliğine ilişkin genel bir gösterge sağlamak için kullanılmaları gerekir ve düşük saturasyonları doğru bir şekilde kaydetmek için bunlara güvenilemez, yanlışlıkları nadiren klinik öneme sahiptir (Flecknell, 1987).

Pulse oksimetreleri hareket artefaktlarına karşı hassastır ve bu aletler postanestezi aşamalarında kullanılması zor olabilir. Şok sırasında olduğu gibi dokulardaki pulsatil kan akışı düşerse sinyal veremezler. Çok küçük hayvanlarda, izleme için mevcut olan düşük doku hacmi, şu anda mevcut olan cihazların güvenilirliğini sınırlar. Hayvan kullanımı için özel olarak tasarlanmış cihazlar, 350 vuru/dk'lık üst hız limitleriyle kullanılmaktadır. Ratlarda ve Guinea piglerde cihaz problemlerini yerleştirme için uygun yerler arasında dil, kulaklar, kuyruk, tırnak yatağı ve ayak tabanı yer alır (Flecknell, 1987).

Kan gazı ölçümü; akciğer gazı değişiminin yeterliliğini ölçmek için en tatmin edici yöntemdir. Bu yöntem, arteriyel kan örneklerinin alınması ve kan gazı analizinin yapılmasını kapsar. Kan gazı analizörleri kısmi oksijen ve karbondioksit basıncını ve kanın pH'sini ölçerek ve ayrıca kan bikarbonat konsantrasyonunu ve baz fazlalığını hesaplamaktadır (Flecknell, 1987).

Daha küçük hayvanlarda arteriyel kan örneklerinin elde edilmesinde genellikle büyük bir sorun oluşturabilir. Cihaz ölçümlerine buna göre bir düzeltme uygulandığından hastanın sıcaklığının kaydedilmesi de önemlidir. Küçük hayvanlarda yaygın olarak görülen hipotermi göz önüne alındığında bu ölüme neden olabilir. İnsan kullanımı için tasarlanmış cihaz hesaplamaları insan hemoglobinlerinden elde edilen veriler üzerinden gerçekleştirir. Sonuçlar genellikle hayvanlar için geçerlidir ancak daha doğru sonuçlar için hayvan hemoglobinleri hakkında verilerinin kullanıldığı cihazlar tercih edilmelidir (Flecknell, 1987).

#### 2.4.4.2. Kardiyovasküler Sistem Fonksiyonları

Periferik nabzın hızı, ritmi ve kalitesi tavşan, kedi ve daha büyük hayvan türlerinde değerlendirilebilir. Femoral arter kolayca hissedilir ancak hayvan steril cerrahi örtülerle kaplıysa hem bu hem de diğer nabız noktalarına erişilemez. Köpekte dilaltı arter ve dijital arter palpe edilebilir ve bu noktalar güvenle kullanılabilir. Nabzın değerlendirilmesi sistemik arteriyel basıncın yeterliliğine dair kabaca bir fikir verebilir. Diş etleri genellikle en erişilebilir bölgedir. Kapıllar dolmuş zamanı çoğu büyük türde gözlemlenebilir (Flecknell, 1987).

Kalp sesleri ve kalp atış hızı, göğüs duvarına yerleştirilmiş bir stetoskop kullanılarak veya köpeklerde, daha büyük hayvanlarda özefagus stetoskupu kullanılarak değerlendirilebilir (Flecknell, 1987).

Bunun dışında elektrokardiyografi ile kardiyovasküler sistem değerlendirilebilir. Kalbin elektriksel aktivitesi bir elektrokardiyogram ile izlenebilir. İnsanlarda kullanılmak üzere tasarlanmış aletler normalde hayvanları izlemek için kabul edilebilir ancak görüntülenebilen maksimum kalp atış hızı genellikle dakikada 200-250 vuruştur. Küçük kemirgenler ve tavşanlar sıklıkla dakikada 250 vuruştan fazla kalp hızına sahiptir ve bu monitörlerden bazılarının kullanımını sınırlayabilir (Flecknell, 1987).

Düşük voltajlı EKG sinyallerinin ve hızlı kalp atış hızlarının tespit edilmesini sağlayan, hayvan kullanımı için amaca yönelik tasarlanmış cihazlar mevcuttur. Deriye yapışacak şekilde tasarlanmış EKG elektrotları yerleştirileceği alandaki tüylerin alınması ile daha büyük hayvanlarda da başarıyla kullanılabilir. İnsan pediatrik elektrotları kediler, tavşan ve küçük primatlar için uygundur ancak küçük kemirgenler için genellikle iğne elektrotları gerekir. Sol ve sağ ön ayak ve sağ arka ayak üzerine elektrot yerleşimi standart bir EKG sağlayacaktır (Flecknell, 1987).

EKG değerlerinin üst ve alt hız limitleri genellikle ayarlanabilir. Bazı cihazlarda bu ayarlar sınırlı bir aralığa sahiptir ve bazı hayvanlarda kullanımlarının sınırlayabilir (Flecknell, 1987).

Kalbin elektriksel aktivitesini ölçer ancak yalnızca hızı gösteren otomatik atış hızı ölçerler elde edilebilir. Kalp atış hızı ayrıca bir pulse oksimetresinden veya uygun bir arter üzerine yerleştirilmiş bir doppler akış probu kullanılarak da elde edilebilir (Flecknell, 1987).

#### **2.4.5. Vücut Sıcaklığı**

Vücut sıcaklığı anestezi sırasında izlenmesi en kolay fizyolojik değişkenlerden biridir. Rektal sıcaklık klinik bir termometre kullanılarak basit bir şekilde izlenebilir ancak bu anestezi sırasında meydana gelebilecek vücut sıcaklığındaki değişiklikleri kaydetmek için rektumdaki aletin tekrar tekrar ayarlanmasını ve değiştirilmesini gerektirecektir. İkinci bir dezavantaj ölçülebilen en düşük sıcaklığın 35°C olabilmesidir. Küçük hayvanların vücut ısısı kolaylıkla bu değerin altına düşebilir ve hipotermi başlangıcı gözden kaçabilir. Vücut sıcaklığının sürekli olarak gösterilmesini sağlayan geniş elektronik termometre yelpazesinden biri tercih edilebilir. Rektum genellikle sıcaklık probu yerleştirmek için en uygun yer ancak derin gövde veya çekirdek sıcaklık genellikle hafife alınır. Eğer prob bir dışkı kütesinin ortasında ise sıcaklık değişimine tepkisi yavaş olacaktır. Bu nedenle özafagusa yerleştirilen bir prob sıklıkla tercih edilebilir ancak üst solunum yolundaki gazların sıcaklığı düşürmesinden kaçınılması için özafagusun alt bölümlerine yerleştirilmelidir (Flecknell, 1987).

Deri yüzeyi sıcaklığının ölçümü de değerlidir ve bu hayvanın parmakları arasına bir sıcaklık probu bantlanarak rahatlıkla yapılabilir. Sağlıklı anestezi uygulanmış bir hayvanda merkez ile çevre arasındaki sıcaklık farkı nadiren 2-3°C'yi geçer. Bu sıcaklık gradyanındaki bir artış, periferik vazokonstriksiyonun meydana geldiğini ve bunun olası nedenlerinin araştırılması gerektiğini gösterir (Flecknell, 1987).

Fare, rat, tavşan ve daha büyük hayvanlarda rektuma veya özafagusa yerleştirmek için uygun boyutta problar cilt yüzey sıcaklığı problemleri, iğne problemleri ve diğer özel amaçlı problemler de mevcuttur (Flecknell, 1987).

## **2.5. Ratlarda Kullanılan Anestezi Yöntemleri ve Anestezik Maddeler**

### **2.5.1. Sedatif ve Hipnotikler**

Sedatif ve hipnotik olarak bilen bu gruptaki ilaçlar MSS'ni ılımlı veya orta derece de baskı altına alarak hayvanlarda yatışma ve uykuya sebep olurlar. Doza bağlı olarak gelişen bu etkiler sonucu canlıda gerginlik, endişe, korku, huzursuzluk gibi durumları hafiflettikleri için yatıştırıcı-uyku doğurucu ilaçlar diye bilinirler. Uykuya yol açan miktarların üzerindeki dozlarda verildiklerinde genel anestezi oluştururlar (Kaya, 2014).

#### **2.5.1.1. Ksilazin**

Premedikasyon Veteriner Hekimlikte evcil hayvanların genel anesteziye alınmasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla birçok ilaç kullanılmakla beraber en çok ksilazin kullanılmaktadır. Kimyasal yapısı, 5,6-Dihidro-2-(2,6-Ksilidino)-4H-1,3-tiyazin'dir. Renksiz, acı lezzette, kristalize bir maddedir. Suda kolay çözünür. Relaksan, analjezik ve sedatif etkili bir ilaçtır. Sedatif etki enjeksiyondan 15 dakika sonra başlar ve 1-2 saat devam eder. Ancak analjezik etki süresi 15-30 dakikadır (Kaya, 2014).

#### **2.5.1.2. Medetomidin**

Küçük hayvan veteriner hekimliğinde en yaygın kullanılan alfa-2 agonistlerinden biri de medetomidin'dir. Uzun yıllar ksilazin kullanılmıştır ancak bunda medetomidin ve deksmedetomidinde olduğu alfa-2 reseptörlerini alfa -1 reseptörlerinden seçici özellik yoktur. Medetomidin, deksmedetomidin'in aktif izomer olduğu karışımdır. Dolayısıyla deksmedetomidin, medetomidine göre iki kat daha etkilidir. Seçici alfa-2 agonistleri sedatif, analjezik ve kas gevşetici özellikleri nedeniyle premedikasyon olarak sağlıklı, küçük hayvanlarda kullanılabilir. Düşük dozlarda bile diğer ilaçların analjezik ve anestezik etkilerini arttırabilirler. Medetomidin dozları vücut yüzey alanı kullanılarak hesaplanır. Bu

farklı vücut yapıları arasında sedatif tepkideki değişimleri azaltmaya yardımcı olur. 125 µg/m<sup>2</sup> veya 0.5-1 µg/kg ile premedikasyonun gereken indüksiyon ilaçlarının miktarı ile birlikte anestezinin korunması için gereken uçucu ajan miktarını azalttığı gösterilmiştir. Sabit hızlı infüzyon (CRI) ve medetomidin mikrodozları dengeli anestezi protokollerinin bir parçası olarak izofluran gereksinimini azaltmak için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. 1,2, ve 3 ug/kg/h'lik uygulamaların bir karşılaştırmasında, 2.5-5 mg/kg'lık bir yükleme dozunun ardından 1 µg/kg/h'lik CRI'nin en stabil hemodinamiklerine sahip olduğu belirlenmiştir (Fossum, 2017).

Medetomidinin kardiyovasküler etkileri doza bağlı olup, hipertansiyon ve refleks bradikardisi başlangıç fazı uygulandıktan itibaren 15 ila 20 dakika sürecek şekilde bifaziktir. Bunu, vazodilatasyon, hipotansiyon ve bradikardiye yol açan bir sempatik tonus azalışı izler. Kan basıncı ile kalp atım hızının izlenmesi önerilir. Bradikardi sağaltılmadan önce kan basıncı alınmalıdır. Gerekirse, bradikardinin ikinci fazında hipotansiyon da varken bir hipertansif tepkinin oluştuğu gösterilmiştir. Bu belirgin hipertansiyon nedeniyle, antikolinergikler alfa-2 agonistleri uygulanmadan önce veya hipertansif faz esnasında önerilmez. Alfa-2 agonistlerin kullanımından hipotansif, hipovolemik, yaşlı veya durumu ağır hastalarda kaçınılması en iyisidir. Solunum fonksiyonu korunur ancak idrar üretimi ve kan glukozu artar (Fossum, 2017).

## **2.5.2. Trankilizanlar**

Trankilizanlar terimi kişide korku, heyecan, endişe gibi duyuları yatıştırarak sakinleşme yapan ilaçları ifade etmek için kullanılır. Hastada genellikle uyum bozukluğuna yol açmayan hafif nöroz belirtilerin sağaltımında kullanılır (Kaya, 2014).

### **2.5.2.1. Diazepam**

Etki süresi uzun, yağ içinde yüksek çözünürlüğü olan bir benzodiazepindir. Yağda çözünebilir olduğundan beyin tarafından süratle alınıp yağlı dokulara dağıtılır. Albümin gibi

serum proteinlerine hızla bağlanır ve karaciğerde aktif metabolitlere metabolize edilir. Bu metabolitler uzun yarı ömürlü olup sonunda böbrekler tarafından atılırlar (Fossum, 2017).

Diazepam sıklıkla ketamin, barbituratlar, propofol, etomidat veya opioidlerle birlikte indüksiyonda verilir. Bu kombinasyon içinde kullanımı ile sedatif ve rahatlatıcı özelliklerinin avantajlarından faydalanılır ve diğer indüksiyon ilaçlarının dozlarının azaltılmasına da izin verir. Diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi, diazepamın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi minimaldir. Ek olarak, düşük dozlarda çok az solunum depresyonu meydana gelir. Arteriyel karbon dioksit parsiyel basıncında ( $PaCO_2$ ) küçük artışlarla birlikte tidal volümler azalır. Bu değişiklikler, diazepam diğer solunum depresanlarıyla birlikte verildiğinde daha belirgin olur (Fossum, 2017).

Çözünmediğinden diazepam organik solventler içinde eritilir. Bu da enjeksiyon acısı ve değişken absorpsiyon nedeniyle intramüsküler (İM) enjeksiyonu kötü bir uygulama yoludur. Diazepam intravenöz (IV) enjeksiyon yoluyla yavaş yavaş, iritasyon potansiyelini ve enjeksiyon acısını azaltmak için tercihen kristalloid taşıyıcı bir solüsyon içinde seyreltilmiş olarak verilmelidir (Fossum, 2017).

### **2.5.3. Enjektabl Anestezikler**

Katı anestezikler çok kısa süreli barbitüratlar, dissosiyatif anestezikler, steroid anestezikler ve çeşitli anestezikler olmak üzere dört grupta değerlendirilir (Kaya, 2014).

Anesteziye girişin hızlı, kolay ve olaysız olması katı genel anesteziklerin en önemli özellikleridir. Ayrıca hastaya uygulamak için pahalı cihazlar gerektirmezler. Önemli olumsuz özelliklerinden biri anestezi derinliğinin kolay kontrol edilememesinden kaynaklanmaktadır (Kaya, 2014).

### **2.5.3.1. Barbitüratlar**

Barbitüratlar, üre ile malonik asitin birleştirilmesiyle oluşan barbitürik asitin (malonilüre) C5'deki hidrojenleri alkil, alkenil, sikloalkenil gibi çeşitli grupların bağlanmasıyla oluşturulan uyku ilaçlarıdır (Kaya, 2014).

Uzun etki süreli barbitüratlar (barbital, fenobarbital, metilfenobarbital gibi), oluşturdukları etkinin gündüz de devam etmesi sebebiyle, uyku ilacı olarak kullanılmazlar; sadece, yatıştırıcı ve çarpınma önleyici olarak değerlendirirler. Çok kısa etkili barbitüratlar da sakinleştirici-uyku doğurucu olarak kullanılmazlar; genellikle anesteziye girişte uygulanırlar. Orta ve kısa süreli barbitüratların bazılarında da aynı amaç için yararlanılabilir (Kaya, 2014).

#### **2.5.3.1.1. Tiyopental Sodyum (Pentothal Sodyum)**

Tiyopental İV enjeksiyonu takiben düzgün ve hızlı anestezi indüksiyonu sağlar ve hemen hemen tüm türlerde kullanılabilir. Tiyopental zayıf analjezik aktiviteye sahiptir ve İV enjeksiyondan sonra geçici apneye neden olur. Perivasküler olarak enjekte edilirse tahriş edicidir. Tekrarlanan uygulama, çok uzun uyanma süresi ile sonuçlanır (Flecknell, 1987).

Tiyopental intravenöz olarak uygulandığında hızlı anestezi indüksiyonu için yararlı olan kısa etkili bir barbitürattır. Sulu çözeltide kararsızdır bu nedenle sulandırıldıktan sonra 7-10 gün içinde kullanılmalıdır. Etki süresi hem enjekte edilen ilaç miktarına hem de enjeksiyon hızına bağlıdır. Hesaplanan dozun yarısı hızla verilmeli ardından kalanı 1-2 dakikada etki edecek şekilde verilmelidir. Bu 5-15 dakikalık anestezi ile sonuçlanacaktır. Uygulamayı genellikle geçici apne takip eder ancak yapay ventilasyon nadiren gerekir. Tiyopental solüsyonu perivasküler olarak enjekte edilirse son derece tahriş edicidir ve mümkün olduğu kadar seyreltilmelidir. Ekstravasküler uygulama meydana gelirse o zaman alan 4ml normal salin içinde 1ml %2 lignokain solüsyonu ile infiltre edilmelidir. Tiyopental öncelikle yüksek pH'sı nedeniyle oldukça tahriş edici olduğundan hayvanın anesteziden uyanması amaçlanıyorsa bu ajanın intraperitoneal yolla uygulanması tavsiye edilmez. İlacın

ana kullanımını hızlı anestezi indüksiyonu sağlamak için intravenöz enjeksiyondur ardından inhalasyon ajanları kullanılarak idame edilir (Flecknell, 1987).

#### **2.5.3.1.2. Metoheksital Sodyum**

Metoheksiton, İ/V uygulamasından sonra düzgün ve hızlı anestezi indüksiyonu sağlar ve çok çeşitli türlerde kullanılabilir. Diğer barbitüratlar gibi metoheksitalin de zayıf analjezik aktivitesi vardır ve genellikle indüksiyondan sonra geçici apne oluşur (Flecknell, 1987).

Metoheksital tiyopentondan daha kısa bir etki süresine sahiptir ve yaklaşık iki kat daha güçlüdür. Tiyopental gibi uygulanmalıdır. Anestezi 2-5 dakika sürer ve genellikle uyanma hızını gereksiz yere uzatmadan birkaç artan doz verilebilir. Metoheksital intravenöz uygulamanın mümkün olması koşuluyla anestezi indüksiyonu için değerli bir ilaçtır. İntraperitoneal uygulama bildirilmiş olmasına rağmen bu uygulama yolunun kullanımı genellikle daha az öngörülebilir etkilere sahiptir. Bazı hayvanlarda anestezi oluşturmayabilir (Flecknell, 1987).

#### **2.5.3.2. Dissosiyatif Anestezikler**

Bu grupta bulunan ketamin, fensiklidin, tiletamin gibi maddeler insan ve hayvanlarda dissosiyatif (kopma, kataleptik) anestezi diye bilinen ve hastanın çevreden kopmasıyla karakterize anesteziye yol açar. Hasta uyanık gibi gözükür ama çevreden gelen ışık, ses vb uyaranlara cevap veremez. Ağrı kesilmesi ve şüursuzluk hali belirgindir. Anestezinin sadece 1. ve 2. dönemlerini oluştururlar. Dolayısıyla uyaranlara karşı kornea, pupilla ve diğer reflekslere cevap verirler fakat hasta şüursuzdur ve yapılan işlemin farkında değildir (Kaya, 2014).

MSS'ni uyarırlar veya baskı altına alırlar ya da her ikisine birlikte yol açarlar. Özellikle uyanma sırasında olmak üzere, hastada halüsinasyonlar görülür (Kaya, 2014).

### 2.5.3.2.1. Ketamin

Ketamin çoğu türde immobilizasyon oluşturur. İntramusküler, intraperitoneal ve intravenöz yollarla uygulanabilir. Çoğu türde yalnızca orta derecede solunum depresyonuna neden olur ve kan basıncında artışa neden olabilir (Flecknell, 1987).

İskelet kas tonusu artar. Üretilen analjezinin derecesi çok değişkendir ve küçük kemirgenlerde cerrahi anestezi için gereken yüksek doz oranlarının uygulanmasını takiben ciddi solunum depresyonu meydana getirir. Uyanma uzayabilir ve halüsinasyonlar ve ruh hali değişiklikleri ile ilişkilendirilebilir (Wright,1982).

Ketamin çevreden kopması ile kataleptik bir sedasyon durumu sağlar (White ve diğerleri, 1982). Derin analjezi oluşan türlerde spontan hareketler sıklıkla meydana gelir ancak bunlar genellikle cerrahi uyarılarla ilgili değildir. Bazı türlerde palpebral refleks uzun süreler boyunca kaybolur ve korneada kuruluk meydana gelir koruyucu bir önlem olarak oftalmik preparatlar göze uygulanabilir. Tükürük sekresyonlarının artmasına ve hava yolu obstrüksiyonu önemli bir tehlike olmaya devam etmesine rağmen, gırtlak ve faringeal refleksler çok yüksek dozlar uygulanmadığı sürece korunur. Ketamin büyük primatların immobilizasyonu için tercih edilen ilaçtır; kedi, domuz ve az miktarda tavşanlarda etkili bir kimyasal ajandır. Kemirgenlerdeki etkileri değişkendir ve cerrahi anestezi oluşturmak için yüksek doz oranları gerekli olabilir (Green ve diğerleri, 1981). Koyun, primat, kedi, köpek, tavşan ve rodentlerde cerrahi anestezi sağlamak için medetomidin, ksilazin ve diazepamla ile kombinasyon halinde uygulandığında son derece faydalıdır. Ketaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki uyarıcı etkilerinin, ksilazin gibi ilaçların depresan etkilerini dengelemediğini ve bu kombinasyonların kullanılmasının önemli hipotansiyonla sonuçlandığını bilmek önemlidir (Middleton ve diğerleri,1982; Allen ve diğerleri, 1986). Ketamin; medetomidin, ksilazin veya asepromazin ile kombine halinde tek enjeksiyon ile uygulanabilir. Tüm türlerde üretilen aşırı bronşiyal ve tükürük salgılarını azaltmak için ketamin ile birlikte atropin veya glikopirilat kullanılması tercih edilebilir. Ketaminin kronik uygulaması hepatik enzim indüksiyonu ile sonuçlanır ve bu sonraki uygulamalarda etkinliğini azaltabilir (Mariette ve diğerleri, 1975).

### 2.5.3.3. Steroid Anestezik Ajanlar

#### 2.5.3.3.1. Altesin

Alfaksalon/Alfadolon I/V uygulamasını takiben sorunsuz anestezi indüksiyonu sağlar ilacın tekrarlanan dozlarının uygulanmasının uyanma süresi üzerinde çok az etkisi vardır. Çözelti iritan değildir ve bileşik çoğu türde geniş güvenlik marjına sahiptir (Child ve diğerleri, 1971,1972).

Bu anestezik ajanın ticari preparasyonu, alfason ve alfadolon olmak üzere iki steroidin karışımından oluşur. Bir çözücü madde olan Chremopher EL (polioksietillenmiş hint yağı) ile birlikte Alfaksalon ve alfadolon anestezik potansiyellerinde biraz farklılık gösterir ancak ticari preparasyonun doz oranları geleneksel olarak mg/kg-1 toplam steroid olarak rapor edilir (Flecknell, 1987).

Alfaksalon/alfadolon'un im veya iv yollarla uygulanmasının çok değişken etkileri vardır. Nadiren hafif cerrahi anestezi üretilir ancak çoğu türde gerekli ilaç hacmi intramüsküler uygulamayı engeller ve intraperitoneal enjeksiyonu takiben absorpsiyon çok öngörülemez (Green ve diğerleri, 1978). IM olarak uygulandığında küçük primatları immobilizasyon için etkili bir ajandır ancak intravenöz uygulamayı takiben hızlı anestezi ve ardından hızlı uyanma sağlar. Ajan iritan değildir ve ekstrasvasküler enjeksiyon herhangi bir yan etki ile ilişkili görünmemektedir.

İlaç hızla metabolize olduğundan uzun süreli anestezi idamesi için mükemmel bir ajandır ancak orta derecede hipotansiyon meydana getirebilir (Child ve diğerleri, 1972; Dyson ve diğerleri, 1987). Güvenli ve stabil anestezi sağlamak için sürekli intravenöz infüzyon kullanılabilir. Koyun, domuz, primat, kedi ve kemirgenler ancak daha büyük türlerde ekonomik kaygılar yararlılığını sınırlandırabilir.

Alfason/alfadolon barbitüratla birlikte kullanılmamalıdır. Yapısal olarak steroid hormonları ile ilişkili olmasına rağmen, alfaksalon ve alfadolon önemli endokrin etkilere sahip değildir (Child ve diğerleri, 1972).

## 2.5.4. İnhalasyon Anestezikleri

Uçucu anesteziklerin koklatılmasına ile oluşturululan anestezidir. Bu şekilde uygulandıklarında alveollerin zarını basit difüzyonla geçerek kan dolaşımına girerler. Geçiş Henri ve Dalton'un gaz kanunlarına göre olur; yani, alveol havasındaki ilaç yoğunluğu ne kadar yüksekse parsiyel basıncı da o ölçüde fazladır. Anestezik gazın parsiyel basıncının artması kandaki çözünürlüğünün de artmasına sebep olur. Bu kanunara göre kanda çözünen gazlar vücudun tüm kesimlerine taşınırlar; yağda daha iyi çözündükleri için yağlı dokulara daha kolay geçerler (Kaya, 2014).

İnhalasyon anestezisi için halotan, enfluran, izofluran, metoksifluran, sevofluran, desfluran ve eter kullanılan anestezik maddelerden bazılarıdır.

### 2.5.4.1. Halotan

Halotanın buharlaşması kolaydır, induksiyon ve geri kazanım hızlıdır. Güçlü bir anesteziktir; tahriş edici, yanıcı veya patlayıcı değildir (Flecknell, 1987).

Halotan, kardiyovasküler sistem üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Anestezinin cerrahi aşamasında kardiyak debide azalma ve periferik vazodilatasyon nedeniyle orta derecede hipotansiyon oluşur. Doza bağlı bir solunum depresyonu da meydana gelir. Halotan karaciğerde metabolize olur ve anesteziyi takiben belirgin karaciğer mikrozomal enzim induksiyonu şekillenebilir (Wood ve Wood, 1984).

Halotanı çoğu türde anesteziyi sürdürmek için mükemmel bir maddedir. Basit aparatlar kullanılırsa tehlikeli derecede yüksek konsantrasyonlar elde edilebileceğinden her zaman kalibre edilmiş bir vaporizatör kullanılarak uygulanmalıdır. Uyanma genellikle hızlı olmasına rağmen, uzun süreli derin anesteziyi takiben önemli ölçüde gecikebilir (Flecknell, 1987).

#### **2.5.4.2. Enfluran**

İndüksiyon ve anesteziden uyanma hızlıdır, bu nedenle anestezinin derinliği kolaylıkla ve hızlı bir şekilde değiştirilebilir. Yanıcı, patlayıcı ve tahriş edici değildir (Flecknell, 1987).

Enfluran kardiyovasküler ve solunum sisteminde depresyona neden olabilir. Halotan anestezisi sırasında meydana gelen etkiye benzer bir etki gösterebilir (Flecknell, 1987).

Enfluran büyük ölçüde akciğerler yoluyla elimine edilir ve halotandan farklı olarak karaciğerde çok az ilaç metabolize olur. Anestezik maddeler olarak etkinlik açısından halotan ve enfluran arasında seçim yapmak için çok az şey olmasına rağmen bu belirli deneysel durumlarda avantajlar sunabilir (Flecknell, 1987).

#### **2.5.4.3. İzofluran**

İzofluran çok hızlı indüksiyon ve anesteziden uyanma sağlar ve anestezinin derinliği kolaylıkla değiştirilebilir ve hızla sonlanabilir. Tahriş edici, patlayıcı ve yanıcı değildir (Flecknell, 1987).

İzofluran, halotandan biraz daha şiddetli solunum depresyonu neden olur ancak kardiyovasküler sistemde daha az depresyon oluşturur. Keskin kokusunun yavrularda indüksiyon sırasında nefes tutmaya neden olduğu bildirilmiştir ancak bu tavşanlar dışında çoğu türde önemli bir sorun oluşturmamaktadır (Flecknell, 1987).

Deney hayvanlarında izofluran kullanmanın ana avantajı enflurandan bile daha az biyotransformasyona uğraması ve ekshale edilen havada neredeyse tamamen elimine edilmesidir. Bu, karaciğer mikrozomal enzimleri üzerinde çok az etki olacağını ve dolayısıyla ilaç metabolizması veya toksikoloji çalışmalarında minimal müdahale olacağını düşündürür (Eger, 1981). Bu özellik, hızlı indüksiyon ve anesteziden uyanma ile birlikte, yaygın birçok araştırma kuruluşunda isoflurane'nin benimsenmesine neden olabilmektedir.

#### **2.5.4.4. Metoksifluran**

Metoksifluran tahriş edici, yanıcı ve patlayıcı değildir. Güçlü bir analjezik etkiye sahiptir ve bir miktar postoperatif analjezi sağlayabilir (Flecknell, 1987).

Metoksifluran solunum ve kardiyovasküler sistem depresyonuna neden olur ancak anestezi derinliklerinde genellikle halotandan daha azdır. Metoksifluran metabolizması, böbrek hasarına neden olabilecek florür iyonu salınımına neden olur. Hayvanlarda çok uzun süreli anestezi dönemleri dışında sorun oluşturmayabilir (Murray ve Fleming, 1972).

Metoksifluran yavaş indüksiyon hızı nedeniyle daha büyük türlerde kısa etkili enjekte edilebilir ajanlarla indüksiyonu takiben anestezinin idamesi için en iyi şekilde kullanılır. Küçük hayvanlarda yavaş indüksiyonunun ve üretilen düşük buhar konsantrasyonunun yanlışlıkla aşırı doz riskini azaltmada bir avantaj sağlayabileceği anestezi odalarında güvenle kullanılabilir. Yeni doğan hayvanlarda anestezi başlatmak ve sürdürmek için mükemmel bir ajan olabilir (Flecknell, 1987).

#### **2.5.4.5. Sevofluran ve Desfluran**

Sevofluran ve desfluran, izofluran ile benzer özelliklere sahip güçlü anestetik ajanlardır. Desfluran insanlarda klinik kullanım için uygun olup ancak anestezide stabil konsantrasyonlar sağlamak için yeni tasarlanmış basınçlı vaporizatör gerektirir. En az metabolizmaya uğrayan ve indüksiyon ve anesteziden uyanmada volatil anesteziklerin en hızlısıdır (Eger, 1992). Her iki ajanın başlangıçtaki yüksek maliyeti ve izofluran ile karşılaştırıldığında pek çok önemli avantajın bulunmaması, bunların laboratuvar hayvanı anestezisinde yaygın olarak kullanılma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir.

#### 2.5.4.6. Eter

Eterin basit aparatlarda buharlaşması kolaydır. Bir hayvanı aşırı dozda eterle öldürmek zordur. Bu nedenle deneyimsiz anesteziistler için nispeten güvenli bir ajandır (Flecknell, 1987).

İndüksiyon hayvan için rahatsız edicidir ve eterin tahriş edici özellikleri öksürüğe, aşırı bronşiyal, tükürük salgılarına ve ara sıra laringospazma neden olabilir. Eter, önceden var olan kronik solunum yolu hastalığının anesteziden çıktıktan sonra akut şiddetli bir enfeksiyona dönüşmesine neden olabilir ve bu özellikle kemirgenlerde daha önemli olabilir. Eter yanıcıdır ve hem oksijen hem de hava ile patlayıcı karışımlar oluşturur (Flecknell, 1987).

İndüksiyon ve anesteziden uyanma nispeten yavaştır. Bu aşırı doz olasılığını azalttığı için deneyimsiz anesteziistler için avantajlıdır. Tersine, özellikle çoğu hayvan buharı solumaya şiddetle karşı çıktığı için uzayan bir indüksiyon süresi hayvanı zapt etmede sorunlar yaratabilir (Flecknell, 1987).

Eterin kalbe uyguladığı depresan etkiye karşı koyan katekolamin salınımını uyarır böylece derin anestezi seviyeleri dışında tün kan basıncı normale yakın seviyelerde tutulur (Carruba ve diğerleri, 1987). Katekolamin salınımı aynı zamanda kan glukoz konsantrasyonlarında ılımlı bir artışa ve belirli araştırma protokollerini etkileyebilecek çok çeşitli diğer metabolik değişikliklere neden olur. Eter yaygın olarak inanıldığı gibi inert bir bileşik değildir. Metabolize olur ve etere maruz kalması karaciğer enzim aktivitesinin indüklenmesine neden olur (Linde ve Berman, 1971).

Eter popüler bir anestetik olmasına rağmen indüksiyon için kullanımı hayvan için hoş değildir ve birçok türde, özellikle kobaylarda tehlikelidir. Ölü hayvanlar buzdolaplarında saklanabildiğinden patlayıcı özellikleri önemli bir güvenlik tehlikesi haline gelebilir. Hayvanların eterle öldürülmesi kesinlikle tavsiye edilmez. Anestezi odalarındaki (eter kavanozları) geleneksel rolünde eter metoksifluran ile değiştirilebilir (Flecknell, 1987).

## 2.6. Postoperatif Ağrı

Laboratuvar hayvanlarında postoperatif ağrının etkili şekilde hafifletilmesi, tüm araştırma kuruluşlarında önemli bir hedef olarak düşünülmelidir. Birçok ülkenin ulusal mevzuatında laboratuvar hayvanlarına insancıl muamele yapılmasına vurgu yapılmasına rağmen, analjezikler hala postoperatif dönemde rutin olarak uygulanmayabilmektedir. Bu ihmal, söz konusu hayvanlar küçük kemirgenler olduğunda özellikle yaygındır. Analjezikler uygulandığında etkinliklerinin değerlendirilmesi genellikle oldukça subjektif kriterlere dayanır. Objektif bir ağrı değerlendirmesi yönteminin olmaması, insanlarda kullanımlarıyla karşılaştırıldığında analjeziklerin hayvanlarda nispeten seyrek kullanılmasının kısmen nedeni olabilir (Flecknell, 1987).

Ağrı değerlendirmesiyle ilgili sorunların yanı sıra kullanılan analjezikler şu şekilde değerlendirilebilir. Analjezikler genel olarak iki gruba ayrılabilir: opioidler veya narkotik analjezikler ve aspirin gibi steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD'ler). Etkilenen bölgedeki tüm duyu bloke ederek postoperatif ağrının giderilmesini sağlamak için lokal anestezi de kullanılabilir (Flecknell, 1987).

### 2.6.1. NSAID

Geleneksel olarak NSAID, hafif ağrının kontrolü için uygun, düşük etkili analjezikler olarak veya öncelikle hastalık sürecinin inflamatuvar bileşeninin ağrının bir kısmı veya tamamından sorumlu olduğu artrit gibi durumlarda kullanıma yönelik ajanlar olarak kabul edilir. Önemli analjezik güce sahip olduğu gösterilen bir dizi bileşiğin kullanıma sunulmasıyla NSAID algısı değişmiştir (Cunningham ve Lees, 1994). Laboratuvar türlerinde, bir takım analjeziometrik testlerden elde edilen veriler, bu türlerde klinik kullanım için uygun doz oranlarının tahmin edilmesi için bir temel sağlar (Liles ve Flecknell, 1992). Bununla birlikte, farklı türlerde NSAIDs'ın eliminasyon sürelerinde önemli farklılıklar olduğundan, uygulama sıklığını tahmin etmek çok daha zordur (DeBuf, 1994; Lees ve diğerleri, 1991). Bu sorunlara rağmen, artık hayvanlarda ağrının hafifletilmesinde kullanım için açık endikasyonları olan bir dizi NSAIDs mevcuttur

(DeBuf,1994). NSAID uygulamasıyla ilişkili en önemli problemler başta ülserasyon ve kanama olmak üzere gastrointestinal rahatsızlıklar, nefrotoksosite ve trombosit fonksiyonuna müdahaledir. Diğer kan diskrazileri ve karaciğer toksisitesi de ortaya çıkabilir (Lees ve diğerleri, 1991; Liles ve Flecknell, 1992). Bu yan etkiler öncelikle uzun süreli uygulama sonrasında görülür ve tedavi ameliyattan sonra 2-3 gün sürdüğünde nadiren önem kazanır. Bazı NSAID'lerin (örneğin aspirin) fetal anormalliklere neden olduğunun rapor edildiğine dikkat edilmelidir, bu nedenle bunların gebe hayvanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. Araştırma ortamında, NSAIDs'in spesifik olmayan etkileri, bunların belirli araştırma protokollerinde uygulanmasını engelleyebilir. Ancak spesifik olmayan farklı yan etkileri olan opioidlere alternatif sunarlar. Araştırma çalışmasının doğasının ve analjeziklerle potansiyel etkileşimlerin dikkate alınması, analjezik ajanın mantıksal seçiminin yapılmasına olanak sağlar (Flecknell, 1987).

Kullanılabilecek veya kullanımı için gerekli çalışmalar yapılan NSAID'ler şunlardır. Aspirin, Parasetamol, İbuprofen, Fenilbutazon, Fluniksin, Karprofen, Ketoprofen, Naproksen, Ketorolak, Meloksikam.

## **2.6.2. Opioidler (Narkotik analjezikler)**

Hayvanlarda kullanılmak üzere çok çeşitli farklı opioid analjezikler mevcuttur. Farklı ilaçların analjezik güçleri etki süreleri ve ayrıca diğer vücut sistemleri üzerindeki etkileri bakımından farklılık gösterir. Opioidler spesifik opioid reseptörlerindeki aktivitelerine göre sınıflandırılır. Bunlardan klinik olarak en önemlileri Mu ve Kappa reseptörleridir. Morfin bir Mu agonistidir. Mu antagonistleri (Örn. Naloksan ve naltrekson ) Mu reseptörlerine bağlanır ancak reseptörü aktive etmez. Bazı analjezikler, mu agonistleridir. Bu nedenle morfin gibi mu agonistlerinin etkilerini tersine çevirir ancak aynı zamanda kappa reseptörlerinde agonist etkilere de sahiptirler. Bu ajanlara genel olarak karışık agonist/antagonist analjezikler (nalbufin, butorfanol, pentazosin) adı verilmektedir. Bazı opioid analjezikler, mü reseptöründe agonist (analjezik) etkilere sahip olan ve aynı zamanda saf mü agonistlerini (buprenorfin) antagonize eden kısmi agonistler olarak sınıflandırılır (Flecknell, 1987).

Opioid agonistler ve kısmi agonistler diğerk duyuları etkilemeden ağrıyı hafifletir. Ancak bazı istenmeyen yan etkilere neden olabilirler. Tüm opioid agonistler bir dereceye kadar solunum depresyonuna neden olabilir ancak klinik olarak etkili doz oranlarında uygulandığında, hayvanlarda nadiren ciddi bir soruna neden olur. Opioidler ayrıca sedasyona veya heyecana neden olabilir; etkileri farklı hayvan türlerinde önemli ölçüde farklılık gösterir. Davranış üzerindeki etkileri aynı zamanda uygulanan ilacın dozuna da bağlıdır (Flecknell, 1984; Lumb ve Wynn Jones, 1984).

Postoperatif analjezi sağlamak için uygun doz oranlarında uygulandığında, opioidlerin kardiyovasküler sistem üzerinde minimal etkisi vardır (Pircio ve diğerkleri, 1976; Cowan ve diğerkleri, 1977; Popio ve diğerkleri, 1978; Trim, 1983; O'hair ve diğerkleri 1988). Dengeli bir anestezi rejiminin parçası olarak opioidler verilirken kullanılacak yüksek doz oranları bradikardiye neden olabilir ancak bu atropin uygulanarak önlenabilir. Ayrıca morfin, petidin ve diğerk bazı opioidler histamin salınımını uyararak periferik vazodilatasyona neden olabilir. Klinik olarak anlamlı hipotansiyon genellikle yalnızca yüksek dozların uygulanmasından sonra veya hızlı intravenöz uygulamadan sonra görülür.

Opioidler bazı hayvan türlerinde özellikle primatlarda ve köpeklerde kusmaya neden olabilir. Bu yan etkiler öncelikle ağrısız hayvanlara opioidler uygulandığında görülür ve ilaçlar ameliyat sonrası uygulandığında daha az sıklıkta görülür. Opioidler kusmaya neden olmanın yanı sıra mide boşalmasını geciktirebilir, bağırsak hareketliliğini azaltabilir ve safra yollarının spazmına neden olabilir. Bu etkiler, belirli deneysel prosedürlerle opioidlerin kullanımını engelleyebilir ancak genel olarak etkiler hayvanlarda minimum klinik öneme sahiptir (Bullingham, 1983); Smith ve Covino, 1985).

Yukarıda da bahsedildiği gibi opioid agonistleri şu şekildedir; Morfin, Petidin (Meperidin), Metadon, Oksimorfon, Dekstropoksifen, Kodein ve Dihidrokodein, Fentanil, Alfentanil.

### **2.6.2.1. Morfin**

Morfin afyondan elde edilmekte ve uzun yıllardan beri insanlarda ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. Bir dizi deney hayvanında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve aynı

zamanda veterinerlik uygulamalarında da kullanılmaktadır (Hall ve Clarke, 1991). Çoğu hayvanda etki süresi 2-4 saattir ancak yavaş salınan enjekte edilebilir bir preparat (Duromorph) ve yavaş salınan bir oral preparat (MST, Napp; Oramorph SR, Boehring Ingelheim) da mevcuttur. Morfin en yararlı ve güçlü analjeziklerden biri olmaya devam etse de birçok türde nispeten kısa etkilidir (<4) ve laboratuvar türlerinden sonra uygulanması şaşırtıcı olmayan bir şekilde ciddi solunum depresyonuyla sonuçlanabilir. Aynı zamanda ciddi suiistimal potansiyeli olan bir ilaçtır (Flecknell, 1987).

#### **2.6.2.2. Petidin (Meperidin)**

Petidin birleşik krallıkta veterinerlik uygulamalarında analjezik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır ancak birçok türde nispeten kısa bir etki süresine sahiptir (2 saatten az). Bazı türlerde düz kas üzerinde spazmolitik etkiye sahiptir ve bu atlarda kolik gibi spesifik klinik durumlarda kullanılmasının önerilmesine yol açmıştır. Hem oral hem de enjekte edilebilir formülasyonlar mevcuttur (Flecknell, 1987).

#### **2.6.2.3. Oksimorfon**

Oksimorfonun morfine benzer etkileri vardır ve köpeklerde ve kedilerde etkili bir analjezik olduğu rapor edilmiştir (Palminteri, 1963; Sawyer ve diğerleri, 1992).

#### **2.6.2.5. Fentanil**

Fentanil güçlü, nispeten kısa etkili bir sentetik opioiddir. Laboratuvar hayvanı anestezisindeki ana kullanımı, Hypnorm (Fentanil/fluanison) ve Innovar vet (Fentanil/droperidol) nörolept-analjezik kombinasyonlarıdır. Çoğu türde 30 dakikanın altındaki kısa etki süresi nedeniyle (Lumb ve Wynn Jones, 1973) fentanil, cerrahi prosedürler sırasında analjezi sağlamak için en yaygın şekilde kullanılır (Andrews ve Prys-

Roberts, 1983). Ameliyat sonrası ağrıyı kontrol altına almak için kullanılacaksa sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

### **2.6.3. Opioid karışık agonist/antagonistler ve kısmi agonistler**

Opioid karışık agonist/antagonistler ve kısmi agonistler şu şekildedir; Pentazosin, Butorfanol, Buprenorfin, Nalbufin.

#### **2.6.3.1. Butorfanol**

Butorfanol'ün birçok ülkede analjezik olarak lisanslı veterinerlik ürünü bulunmaktadır ve çeşitli türlerde ameliyat sonrası analjezi sağladığını inanılmaktadır (Sawyer ve Rech,1987; Flecknell ve Liles,1990; Sawyer ve diğerleri, 1991). Butorfanol belirgin mu opioid antagonist özelliklere sahiptir ve kappa reseptörlerindeki etkisiyle bazı analjezik etkileri korurken fentanilin etkisini tersine çevirmek için kullanılabilir.

#### **2.6.3.2. Buprenorfin**

Buprenorfin birçok türde uzun süreli etki süresine sahip olan güçlü bir kısmi mu agonistidir ancak üretilen analjezi derecesi bazı bireylerde her zaman yeterli olmayabilir (Cowan ve diğerleri,1977; Dum ve Hers, 1981; Nolan ve diğerleri, 1987; Flecknell ve Liles, 1990). İlaç veteriner klinik uygulamalarında köpeklerde, atlarda, kedilerde ve çok çeşitli laboratuvar hayvan türlerinde (Flecknell, 1991; Liles ve Flecknell, 1993) kullanılmıştır. Buprenorfin enjekte edilebilir bir formülasyon halinde ve insanlarda dilaltı uygulama için tabletler halinde mevcuttur.

### **2.6.3.3. Nalbupin**

Nalbupin'in köpeklerde (Flecknell ve diğeri, 1991) ve sıçanlarda etkili analjezi sağladığı rapor edilmiştir (Flecknell ve diğeri, 1991; Flecknell ve Liles, 1991). Çoğu türde 2-4 saat etki süresi vardır. Nalbupine, kappa reseptörlerinde analjezik etkiyi korurken, fentanil gibi mu agonistlerinin etkilerini hızlı ve etkili bir şekilde antagonize eder. Bu nedenle özellikle opioid bazlı anestezi rejimlerin tersine çevrilmesi için uygundur.

## **2.6. Ratlarda En Sık Kullanılan Anestezi Kombinasyonları**

### **2.6.1. Enjekte Edilebilir Ajanlar**

Sıçanların vücut boyutlarının küçük olması intavenöz enjeksiyonu zorlaştırmakta ve ilaçlar genellikle intraperitoneal veya intramusküler yolla uygulanmaktadır. Bu yolların kullanılması durumunda ilacın kademeli olarak etki göstermesi mümkün değildir ve anestezi maddenin hesaplanmış tek doz olarak verilmesi gerekir. Farklı sıçan türleri arasında, erkek ve dişi hayvanlar arasında ve bireyler arasında ilaç tepkisindeki geniş farklılıklar nedeniyle, geniş bir güvenlik marjı sağlayan bir ilaç veya ilaç kombinasyonunun kullanılması en iyisidir.

Sıçanlar için tercih edilen anestezi kombinasyonu fentanil/fluanison (Hypnorm, Janssen) ile birlikte diazepam veya midazolamdır (0.6 ml/kg i/p hypnorm ve diazepam 2.5 mg/kg i/p). Midazolam kullanıldığında bileşenler izotonik ile karıştırılır. Bu kombinasyonlar, yaklaşık 20-40 dakika süren mükemmel kas gevşemesi ile iyi bir cerrahi anestezi sağlar (Green, 1975; Flecknell ve Mitchell, 1984).

Hypnorm dozlarının (her 30-40 dakikada bir yaklaşık 0.1 ml/kg i/m) uygulanmasıyla daha uzun anestezi süreleri elde edilebilir. Ameliyatın tamamlanmasının ardından anestezi, nalbupine (0.1 ml/kg i/v, 1.0 mg/kg i/p veya s/c) veya butorfanol (0.1 mg/kg i/v, 2 mg/kg i/p) kullanılarak tersine çevrilebilir.

İkinci güvenli ve etkili anestezi rejimi fentanildir (300 ug kg i/p). Fentanil / medetomidin yaklaşık 60 dakikalık cerrahi anestezi sağlar. İki ajan karıştırılabilir ve tek bir enjeksiyon halinde uygulanabilir (Hu ve diğerleri, 1992).

Atipamezol (1 mg kg s/c veya i/p) (medetomidini tersine çevirmek için ) ve nalbufin (0.1 mg kg i/v, 1.0 mg kg i/p) uygulanarak anestezinin tersine çevrilmesi koşuluyla uyanma çok hızlıdır. Butorfanol (0.1 mg kg i/v, 2 mg kg i/p veya s/c) veya başka bir karma agonist antagonist opioid analjezik. Yapılan araştırmalara göre bu anestezi yöntemiyle induksiyon ve uyanma sıçanların, işlemin gerçekleştirileceği odaya götürüldükten sonra 1-2 saat alışmalarına izin verilmesiyle büyük ölçüde uyandığını göstermiştir (Drage, 1995)

Üçüncü etkili alternatif, medetomidin (0.5 mg kg i/p) veya ksilazin (10 mg kg i/p) ve ketamin (75 mg kg i/p) uygulanmaktadır. İki bileşik aynı şırıngada karıştırılabilir ve iyi bir cerrahi anestezi sağlar ancak anestezi derinliği bazı hayvanlarda büyük bir ameliyat için yetersiz olabilir (Van-Pelt, 1977; Green ve diğerleri, 1981; Hsu ve diğerleri, 1986; Wixson ve diğerleri, 1987; Nevalainen ve diğerleri, 1989). Bu kombinasyon yaklaşık 30 dakikalık cerrahi anestezi sağlar. Kombinasyon atipamezol (1 mg kg s/c veya i/p) kullanılarak kısmen tersine çevrilebilir ancak erken tersine çevirme (indüksiyondan 10-20 dakika sonra) ketaminin etkileri nedeniyle istenmeyen davranış bozukluklarıyla ilişkilendirilebilir (Morris , 1995).

İntravenöz induksiyon için alternatif ajanlar, 5-10 dakikalık anestezi sağlamak için kullanılabilen tiyopental (30 mg kg i/v, %1.25 solüsyon) veya metoheksitaldir (10-15 mg kg i/v, %1 solüsyon).

Pentobarbiton, 30 mg ml solüsyon sağlayacak şekilde seyreltilmeli ve 40-50 mg kg'a kadar i/p uygulanmalıdır. Şiddetli solunum depresyonu her zaman cerrahi anestezinin başlangıcına eşlik eder ve bunun sonucunda ortaya çıkan yüksek ölüm oranı nedeniyle bu ilaçtan sıçanlarda kaçınılması en iyisidir (Flecknell, 1987).

Yukarıda bahsedildiği gibi ratlarda kullanılan enjektabl anestezi kombinasyonların bir kısmı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Ratlarda kullanılan anesteziik kombinasyonlar.

<b>İlaç</b>	<b>Doz</b>	<b>Anestezi Süresi</b>
Fentanil+Medetomidin	300 µg <sup>-1</sup> kg + 300 µg <sup>-1</sup> kg i/p	240-360
Ketamin+Asepromazin	75 mg kg <sup>-1</sup> + 2.5 mg kg <sup>-1</sup> i/p	120
Ketamin+Diazepam	75 mg kg <sup>-1</sup> + 5 mg kg <sup>-1</sup> i/p	120
Ketamin+Medetomidin	75 mg kg <sup>-1</sup> + 0.5 mg kg <sup>-1</sup> i/p	120-240
Ketamin+Midazolam	75 mg kg <sup>-1</sup> + 5 mg kg <sup>-1</sup> i/p	120
Ketamin+Ksilazin	75-100 mg kg <sup>-1</sup> + 10 mg kg <sup>-1</sup> i/p	120-240

Bu çalışma ratlarda en sık kullanılan KK (ketamin-ksilazin), KKD (ketamin-ksilazin-diazepam), KM (ketamin-medetomidin) kombinasyonlarının klinik olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen verilerin veteriner pratiğe veteriner literatüre katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışma materyalini 12 erkek, 12 dişi olmak üzere 24 rattan (*Rattus norvegicus*) oluşturmaktadır. Ratlar Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilmiştir. Her kafeste 4 rat olacak şekilde ayrıldı. Kafesler günlük olarak temizlenip altlık olarak odun talaşı kullanılmıştır. Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü olan iyi havalandırılmış, ortam 20-24 derece sıcaklıkta, %40-%60 rölatif nem olan odalarda barındırıldı. Hayvanlar ad-libitum olarak beslenip yem ve su kafes içerisinde sürekli hazır bulunduruldu. Yem materyali olarak standart rat yemi kullanıldı. Hayvanlar çalışma öncesi geldikleri yere alışması amacıyla 7 gün süreyle beklenip yapılan klinik muayene sonucunda sağlıklı olduklarından emin olunduktan sonra çalışmaya başlandı.



**Resim 2.** *Rattus Norvegicus Sprague Dawley* türü ratların kafes ortamında görüntüsü.

### 3.1.2. Kullanılan ilaçlar

Çalışma ADÜ-HADYEK'in 64583101/2022/122 tarih ve sayılı onayı ile Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'nde gerçekleştirildi.

**Tablo 2.** Çalışmada kullanılan ilaç listesi.

<b>Etken Madde</b>	<b>Ticari İsim</b>	<b>Firma</b>	<b>Kullanım Şekli</b>	<b>Konsantrasyon</b>
Medetomidine HCl	Domitor	Pfizer	İntraperitoneal	1mg/ml
Ketamin HCl	Ketasol	Richter Pharma	İntraperitoneal	%10
Xylazin	Xylazin Bio	Bioveta	İntraperitoneal	%2
Diazepam	Diazem	Deva	İntraperitoneal	10mg/2ml

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Anestezi Protokollü

Yapılan bu çalışmada kullanılan *Rattus Norvegicus Sprague Dawley* türü ratlar 8'erli olarak 3 gruba ayrıldı. Çalışma öncesi tüm hayvanların klinik muayenesi yapıldı ve her birine Ek-3'deki form oluşturulup, dolduruldu. Her hayvanın vücut ağırlığı çalışma öncesinde rutin olarak ölçülüp kaydedildi. Oluşturulan 3 gruba farklı anestezi kombinasyonlarıyla anestezi oluşturuldu. Birinci gruba: ketamin (75mg/kg) ve ksilazin (10mg/kg); İkinci gruba: ketamin (70mg/kg), ksilazin (5mg/kg) ve diazepam (5mg/kg); Üçüncü gruba ise ketamin (70mg/kg) ve medetomidin (0.2mg/kg) uygulandı. Anestezi kombinasyonları intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi sırasında solunum frekansı, kalp frekansı, SPO<sub>2</sub>, vücut sıcaklığı, ayakta kalma refleksi, kulak refleksi, ayak parmak arası refleksi ölçülerek kaydedildi. Bu ölçümler ise preanestezi ölçümler ve anestezi ölçümler olarak ikiye ayrıldı. Anestezi madde uygulandıktan sonra 30 dakikaya kadar 5 dakika; 30 dakikadan 60 dakikaya (1 saat) kadar 15 dakika; 60 dakikadan sonra 30 dakika aralıklarla ölçülüp kaydedildi. Ratlar her gün 13.00-14.00 saatleri arasında anesteziye alındı. Çalışma sonucunda ratlar hayatta kalıp, başka bir çalışma için materyal olarak kullanılabilir.

Anestezi süresince hipoterminin neden olabileceği ölümleri engellemek için tüm ratlar sıcak su torbası yardımıyla ısıtılmıştır



**Resim 3.** Ratların zapturaptı.



**Resim 4.** İntraperitoneal olarak anestezik maddenin verilmesi.

### 3.2.2. Ölçülen Parametreler

Solunum frekansı (dakika): 1 dakika süre içindeki her bir solunum hareketi monitör eşliğinde kaydedildi.

Kalp Frekansı (dakika): 1 dakika süre içindeki her bir kalp frekansı monitör eşliğinde kaydedildi.

Vücut Sıcaklığı: Termometre ile rektal ısı kontrol edilip kaydedildi.

Perifer Oksijen Satürasyonu (SPO<sub>2</sub> (%)): Pulse oksimetre ile ölçülerek monitörüne edilecek ve tüm bulgular anestezi protokolüne kaydedildi.



**Resim 5.** EKG, Oksijen Maskesi, Pulse oksimetre ve rektal ısı probunun yerleştirilmesi.



**Resim 6.** İntraoperatif monitörizasyon.

Ayakta kalma refleksi inspeksiyon ile ayak parmak arası refleksi ise her 5 dakikada bir parmak arasındaki derinin bir klemp ile sıkıştırılmasıyla kontrol edilmiştir. Ayağı geri çekme, ses çıkarma ve kas seğirmesi pozitif olarak kabul edilmiştir. Kulak refleksi ise klemp yardımı ile seğirme meydana geldiğinde pozitif olarak kabul edilmiştir.

Tüm parametreler 30 dakikaya kadar beş dakikada bir, 30-60 dakikaya kadar 15 dakikada bir, 60 dakikadan sonra 30 dakikada bir ölçülmüştür.



**Resim 7.** Ayak parmak arası refleksinin klemp yardımıyla kontrolü.



**Resim 8.** Kulak refleksinin klemp yardımıyla kontrolü.

### 3.2.3. Ölçüm Zamanları

Pre-anestezi Ölçümleri: Anestezi madde uygulanmadan önce ölçülmüştür. Vücut ağırlıkları bu aşamada kaydedilmiştir.

Anestezi Ölçümleri: Anestezi madde uygulandıktan sonra 30 dakikaya kadar 5 dakika aralıklarla, 30 dakikadan 60 dakikaya (1 saat) kadar 15 dakika aralıklarla, 60 dakikadan sonra 30 dakika aralıklarla ölçülüp kaydedilmiştir.

Ratlar her gün 13.00-14.00 saatleri arasında anestezide alınmıştır. Çalışma sonucunda ratlar kurban edilmiştir.

Yapılan tüm ölçümlerin 0'nci dakika verileri literatüre uygun olarak (Flecknell, 1987) fizyolojik sınırlar içerisinde bir değer olarak alındı.

### 3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin ölçüm zamanlarına ve gruplarına göre tanımlayıcı istatistiklerle gerçekleştirildi. Dağılımların normalliğinin kontrolü Kormogorov-Smirnov analizine göre gerçekleştirilip normal dağılım gösteren verileri tekrarlayan ölçümler varyans analizi normal dağılım göstermeyen veriler ise Kruskal-Wallis, ANOVA ile karşılaştırıldı. Bu kapsamda zaman-grup ve grup-zaman farklılıkları ortaya konmuştur. Analizde  $P < 0,05$  değer anlamlı kabul edilip SPSS 22.0 programından yararlanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Refleks Süreleri

KK grubunda intraperitoneal enjeksiyon sonrası sedatif etki süresi ortalama  $60,63 \pm 20,27$  saniye, KKD grubunda ortalama  $68,13 \pm 28,52$  saniye, KM grubunda ise ortalama  $131,00 \pm 43,80$  saniyede gerçekleşti. Cerrahi anestezi süresi KK grubunda ortalama  $2201,25 \pm 240,66$  saniye (yaklaşık 36 dakika) olarak, KKD grubunda ortalama  $2770,63 \pm 367,51$  saniye (yaklaşık 46 dakika) olarak, KM grubunda ortalama  $3531,88 \pm 590,66$  saniye (yaklaşık 58 dakika) olarak bulundu. Bu değerler KM grubunda KK grubuna göre istatistiksel ( $P=0,045$ ) olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

**Tablo 3.** Anestezi gruplarına ait bazı refleks ile cerrahi anestezi ve toplam uyuma süreleri (sn).

Parametreler(sn) ( $\bar{X} \pm S_x$ )	Grup			P
	Ketamin-Ksilazin	Ketamin-Ksilazin-Diazepam	Ketamin-Medetomidin	
Ayakta Kalma Refleksi Kaybolma Süresi	$60,63 \pm 20,27$	$68,13 \pm 28,52$	$131,00 \pm 43,80$	0,125
Kulak Refleksi Kaybolma Süresi	$61,88 \pm 24,62$	$71,25 \pm 33,62$	$168,50 \pm 71,66$	0,157
Ayak Parmak Arası Refleksi Kaybolma Süresi	$86,25 \pm 39,20$	$116,88 \pm 69,10$	$180,63 \pm 56,59$	0,493
Cerrahi Anestezi Süresi	$2201,25 \pm 240,66$	$2770,63 \pm 367,51$	$3531,88 \pm 590,66^*$	<b>0,045</b>
Toplam Süre	$3735,00 \pm 314,79$	$3750,00 \pm 446,55$	$5527,50 \pm 608,76^*$	<b>0,020</b>

\*: Ortalama değerler Ketamin-Ksilazin grubundan anlamlı şekilde farklıdır ( $P < 0,05$ ).

#### 4.1. Kalp Frekansı

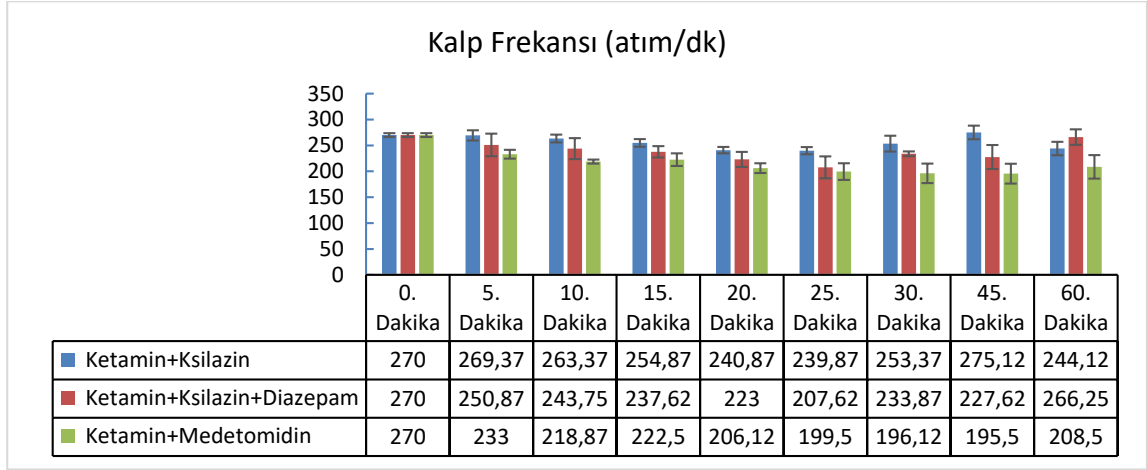
Anestezi gruplarının zamana göre kalp frekansı düzeyi üzerine etkisi Tablo 4, Şekil 1'de gösterilmiştir. Ortalama kalp frekansı değerleri KK grubunda başlangıç değerlerine göre 20. ve 25. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0,004$ ) düzeyde azalma görülmüştür. Diğer bir grup olan ketamin-medetomidin grubuna ait değerlerde ise 20, 25, 30, 45. ve 60. dakikalarda tespit edilen azalma istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,001$ ) bulunmuştur. Zamana göre kalp frekansı düzeyinin anestezi grupları üzerine etkisi Tablo 2'de gösterilmiştir. KK ve KM grupları arasında kalp frekansı düzeyi bakımından 45. dakikada ( $P=0,024$ ) ve 60. dakikada ( $P=0,046$ ) önemli düzeyde farklılık gözlenmiştir.

**Tablo 4.** Anestezi gruplarının kalp frekansı düzeyi (atım/dk) üzerine etkisi.

Kalp Frekansı (X±S <sub>x</sub> )										
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	P
Ketamin-Ksilazin	270,0±3,8	269,37±9,95	263,37±7,50	254,87±7,36	240,87±6,26†	239,87±6,93†	253,37±15,24	275,12±13,17	244,12±13,01	<b>0,020</b>
Ketamin-Ksilazin-Diazepam	270,0±3,8	250,87±21,81	243,75±20,20	237,62±11,03	223,00±14,54	207,62±21,22	233,87±24,55	227,62±23,05	266,25±14,99	0,075
Ketamin-Medetomidin	270,0±3,8	233,00±8,42	218,87±3,89	222,50±12,33	206,12±9,48†	199,50±16,22†	196,12±18,85†	195,50±19,28*†	208,50±22,71*†	<b>0,001</b>
<b>P</b>	1,000	0,238	0,066	0,115	0,093	0,191	0,143	<b>0,024</b>	<b>0,046</b>	

\*: Ortalama değerler ketamin-ksilazin grubundan anlamlı derecede farklıdır.

†: Ortalama değerler başlangıç değerinden anlamlı derecede farklıdır.



**Şekil 1.** Anestezi gruplarının kalp frekansı düzeyi (atım/dk) üzerine etkisini gösteren grafik.

#### 4.2. Solunum Frekansı

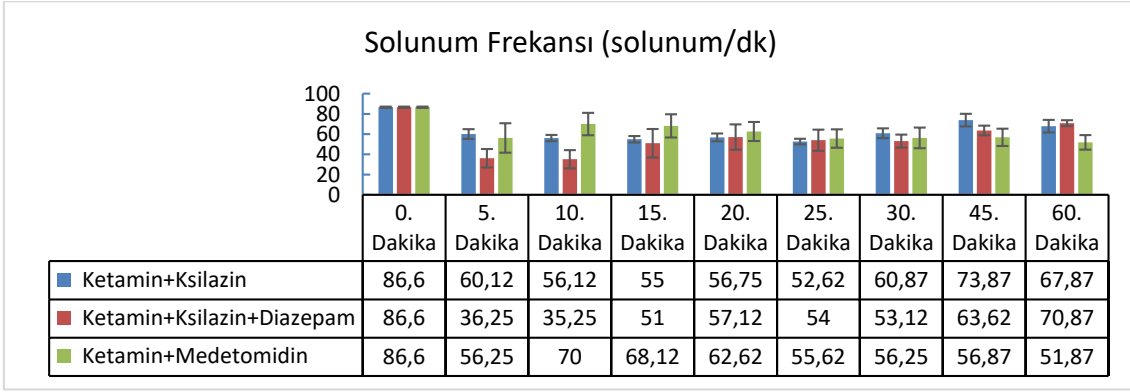
Anestezi gruplarının zamana göre solunum frekansı düzeyi üzerine etkisi Tablo 5’te, Şekil 2’de gösterilmiştir. Ortalama solunum frekansı değerleri KK grubunda başlangıç değerine göre 5, 10, 15, 20, 25. ve 30. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0.000$ ) düzeyde azalma görülmüştür. Benzer şekilde KKD grubuna ait değerlerde de 5, 10, 15, 20, 25. ve 30. dakikalarda solunum frekansı değerleri başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,001$ ) düzeyde düşük bulunmuştur. Bu iki grupta 45. ve 60. dakikalarda solunum frekansı değerlerinde artış görülmüştür. KM grubunda ise 5, 20, 25, 30, 45. ve 60. dakikalarda tespit edilen solunum frekansı değerlerindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,044$ ) bulunmuştur. Çalışmanın sonunda KM grubundaki tüm hayvanların henüz uyanmadığı, anestezinin etkisinin devam ettiği görülmüştür. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında solunum frekansı düzeyi 10. dakikada ketamin-medetomidin grubuna göre KKD grubundaki düşüş ( $P=0,027$ ), 60. dakikada görülen artış ( $P=0,016$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 5.** Anestezi gruplarının solunum sayısı düzeyi (solunum/dk) üzerine etkisi.

Solunum Frekansı (X±Sx)										
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	P
Ketamin-Ksilazin	86,6±0,6	60,12±4,79†	56,12±3,10†	55,00±3,16†	56,75±3,94†	52,62±2,81†	60,87±4,75†	73,87±6,20	67,87±6,25	<b>0,000</b>
Ketamin-Ksilazin-Diazepam	86,6±0,6	36,25±9,12†	35,25±9,01*†	51,00±14,01†	57,12±12,45†	54,00±10,40†	53,12±6,42†	63,62±4,77	70,87±2,91*	<b>0,001</b>
Ketamin-Medetomidin	86,6±0,6	56,25±14,53†	70,00±11,08	68,12±11,47	62,62±9,35†	55,62±9,13†	56,25±10,18†	56,87±8,53†	51,87±7,22†	<b>0,044</b>
<b>P</b>	1,000	0,235	<b>0,027</b>	0,502	0,883	0,967	0,764	0,218	<b>0,016</b>	

\*: Ortalama değerler ketamin-medetomidin grubundan anlamlı derecede farklıdır.

†: Ortalama değerler başlangıç değerinden anlamlı derecede farklıdır.



**Şekil 2.** Anestezi gruplarının solunum sayısı düzeyi (solunum/dk) üzerine etkisini gösteren sütun grafik.

### 4.3. Vücut Sıcaklığı

Anestezi gruplarının zamana göre vücut sıcaklığı düzeyi üzerine etkisi Tablo 6'da, Şekil 3'te gösterilmiştir. Ortama vücut sıcaklığı değerleri ketamin- ksilazin grubunda başlangıç değerine göre 15. dakikada önemli düzeyde azalma, 45. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0.000$ ) düzeyde artış görülmüştür. Diğer bir ketamin-ksilazin-diazepam grubuna ait değerlerde ise 5, 10, 15, 20, 25. ve 30. dakikalarda önemli derecede azalma, 45. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0,000$ ) düzeyde artış görülmüştür. Son olarak ketamin-medetomidin grubunda ise 10. ve 15. dakikalarda önemli düzeyde azalma, 30, 45. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0,000$ ) düzeyde artış görülmüştür. Zamana göre vücut sıcaklığı düzeylerinin anestezi grupları üzerine etkisi tablo 4'te gösterilmiştir KKD ve KM grupları arasında vücut sıcaklığı düzey bakımından 30. dakikada ( $P=0,037$ ) önemli düzeyde farklılık gözlenmiştir.

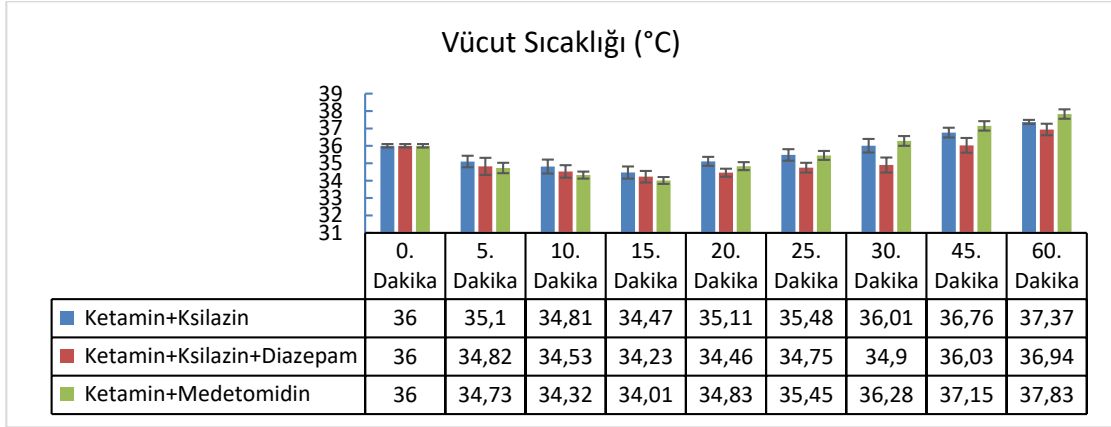
Anestezi süresince hipotermimin neden olabileceği ölümleri engellemek için tüm ratlar sıcak su torbası yardımıyla ısıtılmıştır. Sıcaklık değerlerindeki değişikliklerin sebebi sıcak su torbası değişimi esnasında gerçekleşmiş olduğu düşünülmektedir.

**Tablo 6.** Anestezi gruplarının vücut sıcaklığı düzeyi (°C) üzerine etkisi.

Vücut Sıcaklığı (X±Sx)										
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	P
Ketamin-Ksilazin	36±0,1	35,10±0,33	34,81±0,40	34,47±0,35†	35,11±0,26	35,48±0,33	36,01±0,39	36,76±0,28	37,37±0,12†	<b>0,000</b>
Ketamin-Ksilazin-Diazepam	36±0,1	34,82±0,49†	34,53±0,36†	34,23±0,33†	34,46±0,23†	34,75±0,28	34,90±0,43*	36,03±0,42	36,94±0,33	<b>0,000</b>
Ketamin-Medetomidin	36±0,1	34,73±0,30	34,32±0,20†	34,01±0,20†	34,83±0,23	35,45±0,26	36,28±0,28	37,15±0,27	37,83±0,27†	<b>0,000</b>
<b>P</b>	1,000	0,792	0,594	0,572	0,189	0,162	<b>0,037</b>	0,080	0,073	

\*: Ortalama değerler ketamin-medetomidin grubundan anlamlı derecede farklıdır.

†: Ortalama değerler başlangıç değerinden anlamlı derecede farklıdır.



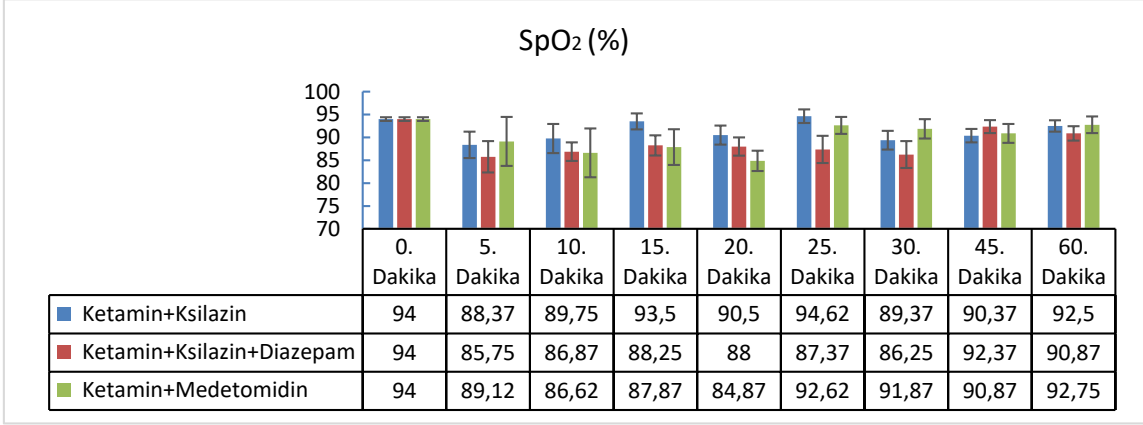
**Şekil 3.** Anestezi gruplarının vücut sıcaklığı düzeyi (°C) üzerine etkisi

#### 4.4. SpO<sub>2</sub>

Anestezi gruplarının zamana göre SpO<sub>2</sub> düzeyi üzerine etkisi Tablo 7’de, Şekil 4’te gösterilmiştir. Tablolarda gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ratlarda oluşabilecek olası bir hipoksiyi önlemek için oksijen desteği verilmiştir. Tüm ratlar anestezi süresi boyunca SpO<sub>2</sub> düzeyleri takip edip %85 altına düştüğü an %100 oksijen ile oksijenasyonu gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 7.** Anestezi gruplarının zamana göre SpO<sub>2</sub> düzeyi (%) üzerine etkisi.

SpO <sub>2</sub> (X±Sx)										
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	P
Ketamin-Ksilazin	94±0,4	88,37±2,89	89,75±3,18	93,50±1,75	90,50±2,09	94,62±1,49	89,37±2,05	90,37±1,47	92,50±1,25	0,429
Ketamin-Ksilazin-Diazepam	94±0,4	85,75±3,43	86,87±2,03	88,25±2,20	88,0±2,01	87,37±2,97	86,25±2,94	92,37±1,42	90,87±1,56	0,063
Ketamin-Medetomidin	94±0,4	89,12±5,34	86,62±5,35	87,87±3,91	84,87±2,23	92,62±1,87	91,87±2,12	90,87±2,07	92,75±1,82	0,333
<b>P</b>	1,000	0,826	0,812	0,300	0,194	0,078	0,276	0,687	0,661	



**Şekil 4.** Anestezi gruplarının zamana göre SpO<sub>2</sub> düzeyi (%) üzerine etkisini gösteren sütun grafiği.

## 5. TARTIŞMA

Ratların nadir olsa da pet hayvanı olarak beslendiği bilinmektedir fakat daha çok biyomedikal araştırmalarda deney hayvanı olarak kullanılır. Dünya genelinde bu durum düşünülürse milyonlarca rat için genel anestezi gerekmektedir. İnhalasyon anestezisinde entübasyon güçlüğü ve özel ekipmanların pahalılığı göz önünde tutulduğunda enjektabl anestezikler ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda ketamin, ksilazin, diazepam, medetomidin kullanılarak çeşitli kombinasyonlar oluşturulmuştur. Bu çalışmada ratlarda sıklıkla kullanılan 3 farklı anestezik kombinasyonun birbirlerine üstünlükleri tartışılmış ve önerilerde bulunulmuştur.

### 5.1. Refleksler

KK grubunda intraperitoneal enjeksiyon sonrası sedatif etki süresi ortalama  $60,63 \pm 20,27$  saniye, KKD grubunda ortalama  $68,13 \pm 28,52$  saniye, KM grubunda ise ortalama  $131,00 \pm 43,80$  saniyede gerçekleşti. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yapılan bir çalışmada Wellington ve diğerleri (2013) ratlarda KK enjeksiyonundan sonra  $204,00 \pm 102,00$  saniyede ayakta durma refleksinin kaybolduğunu bildirmişlerdir. Kulak refleksinin ise intraperitoneal enjeksiyon sonrası  $192,00 \pm 108,00$  saniyede kaybolduğunu bildirilmişler. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak ayakta durma refleksi  $60,63 \pm 20,24$ , kulak refleksi  $61,88 \pm 24,62$  saniye olarak daha kısa olduğu gözlemlenmiştir. Bunun nedeni olarak da bizim çalışmamızda ki ratların hem dişi hem erkek cinsiyete sahip olduğu Sprague Dawley ırkı olduğu düşünülürse diğer çalışmada ise Wistar ırkı erkek ratlar kullanılması bu farklılığın ortaya çıkarabileceği düşündürmektedir.

Struck ve diğerleri (2011) ratlarda KK anestezisinin hayvanlar açken ya da tok iken toplam anestezi süresi ve cerrahi anestezi sürelerine etkilerinin araştırmışlardır. Bu amaçla 1. grupta 40 rata (20 aç/ 20 tok) KK 50 mg/kg, 5 mg/kg, 2. grupta bulunan 20 rata (10 aç/10

tok) KK 70mg/kg, 7mg/kg uygulanmış, açlık tokluk durumlarına göre cerrahi anestezi süreleri ve toplam anestezi sürelerini değerlendirmişler.

Sonuç olarak bakıldığında bizim çalışmamıza daha yakın olan 2. gruptaki tok ratlar da cerrahi anestezi süresi 1980 saniye (yaklaşık 33 dakika), toplam anestezi süresi 5580 saniye (yaklaşık 93 dakika) olarak tespit etmişler. Bizim çalışmamızda cerrahi anestezi süresi KK grubunda ortalama  $2201,25 \pm 240,66$  saniye (yaklaşık 36 dakika) olarak, toplam anestezi süresi  $3735,00 \pm 314,79$  saniye (yaklaşık 62 dakika) olarak bulundu.

Jang ve diğerleri (2009) ratların KM enjeksiyonu sonrası  $96.60 \pm 19.20$  saniyede ayakta durma refleksini kaybettiği bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda  $131,00 \pm 43,80$  saniye olarak kaydedilmiştir.

Hedenquist ve diğerleri (2000) ratlarda KM (60 mg/kg, 4 mg/kg i.p) kombinasyonuna Buprenorfin ekleyerek iki farklı grup oluşturmuşlar. Bu iki farklı grupta cerrahi anestezi, toplam anestezi ve toplam uyuma sürelerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta KM grubunda intraperitoneal enjeksiyon sonrası cerrahi anestezi süresi 6000 saniye (100 dk), toplam anestezi 8400 saniye (140 dk) ve toplam uyuma sürelerini 9600 saniye (160 dk) olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda buna paralel olarak KM grubunda cerrahi anestezi süresi ortalama  $3531,88 \pm 590,66$  saniye (yaklaşık 58 dakika), toplam uyuma süresi ise  $5527,50 \pm 608,76$  saniye (yaklaşık 92 dakika) olarak bulunmuştur.

KKD anesteziinde bizim çalışmamızda cerrahi anestezi süreleri KK grubuna göre daha uzun KM grubuna göre biraz daha kısa sürmüştür. Yapılan literatür taramalarında ratlarda Ketamin-Diazepam kombinasyonunu oluşturduğu cerrahi anestezi süresine dair bir kayda rastlanmamıştır. KK anesteziine göre daha güçlü bir sedasyon ve daha güçlü bir analjezi oluşturmasının nedeni olarakta ksilazin ve diazepamın oluşturduğu sinerjistik etkinin ve bunun sonu oluşan MSS depresyonunun ketemin ksilazine göre daha belirgin olmasıdır.

Sonuç olarak KK kombinasyonuna Diazepam eklenmesi enjeksiyonu daha iyi bir analjezi ve cerrahi anestezi süresi oluşmuştur. Fakat KM anesteziine kıyasla cerrahi anestezi süresi daha kısa sürmüştür. KK anesteziine tepki gösteren yeterli analjezi oluşmayan olgularda ya da ratlarda uzun süreli ağrılı işlemlerde KKD ya da KM anesteziinin KK anesteziine göre rahatlıkla tercih edilebilir.

## 5.2. Kalp Frekansı

Anestezi gruplarının zamana göre Kalp Frekansı düzeyi üzerine etkisi incelendiğinde. Ortalama kalp frekansı değerleri KK grubunda başlangıç değerlerine göre 20. ve 25. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0,004$ ) düzeyde azalma görülmüştür. Diğer bir grup olan KM grubuna ait değerlerde ise 20, 25, 30, 45. ve 60. dakikalarda tespit edilen azalma istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,001$ ) bulunmuştur. Zamana göre Kalp Frekansı düzeyinin Anestezi grupları üzerine etkisine bakıldığında KK ve KM grupları arasında Kalp Frekansı düzeyi bakımından 45. dakikada ( $P=0,024$ ) ve 60. dakikada ( $P=0,046$ ) önemli düzeyde farklılık gözlenmiştir.

Bizim çalışmamıza paralel olarak Albrecht ve diğerleri (2014) Wistar ırkı ratlarda KK anesteziyi Medetomidin+Midazolam+Fentanil ve İzofluran ile karşılaştırmış ve bu kombinasyonlarla tekrarlayan anestezinin fizyolojik parametreler üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada KK anesteziyi kalp frekansı üzerine başlangıçta hafif bir artış daha sonrasında anestezi sürecince hafif bir depresyona neden olduğu gözlemlenmiştir. Başlangıçtaki kalp frekansı düzeyini yaklaşık 280 dk<sup>-1</sup> civarında ölçmüşler, anestezi süresince yaklaşık 269 civarına kadar düşüş gösterdiğini tespit etmişler.

Yine başka bir çalışmada Picollo ve diğerleri (2012) KK anesteziyi Wistar ırkı ratlarda 50 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında kullanmış ve sonuç olarak kalp frekansında tüm anestezi boyunca hafif bir depresyon gözlemlenmiştir. Başlangıçta yaklaşık 390 civarında olan kalp frekansını anestezi süresince yaklaşık 260 civarına kadar düşüş gösterdiğini kaydetmişler. Bu durum alfa 2 adrenoseptör agonistlerinin kalp üzerindeki depresif etkisinden kaynaklandığı ifade edilmiş ve farklı birçok çalışmada da çok iyi bir şekilde tarif edilmiştir. Ketaminin ise mona anestetik olarak kullanıldığında kalp frekansını artırdığı bilinmektedir.

Alfa 2 adrenoseptör agonistleri MSS postsinaptik kavşaklarında, trombositlerde, damar düz kaslarında bulunur ve  $\alpha_2$ -adrenoseptörlere presinaptik ve postsinaptik olarak bağlanıp membranda intrinsik değişikliğe yol açarak norepinefrin salınımını engeller. Salınımının bu maddeler tarafından bloke edilmesi sedasyon ve analjezi oluşturur. Böylece santral sempatik aktivitede düşüşe, parasempatik tonusta artışa ve periferel sempatik aktivitede düşüşe neden olurlar. Santral sempatik aktivitede sebep olduğu düşüş sonucunda:

hipotansiyon, sistemik vasküler dirençte artış ve bradikardi şekillenir. Periferal sempatik aktivitede nabız, kardiyak output ve kan basıncıda düşüşe sebep olurlar (Gökhan, 2008).

Callahan ve diğerleri (2014) KM anestezi uygulanan gebe ve gebe olmayan Wistar ırkı ratlardaki ölüm oranlarını incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada gebe olmayan ratlarda kalp frekansı yaklaşık 280 civarında seyretmiş, en düşük değeri yaklaşık 260 olarak kaydetmişler; gebe ratlarda ise kalp frekansı yaklaşık 290 civarında seyretmiş en düşük değeri yaklaşık 260 olarak kaydetmişler. Bizim çalışmamızda ise en düşük kalp frekansı 195 civarında kaydedilmiş olup bu sonucunun anestezi doz farklılıklarında ve ratların ırk farklılıklarından olabileceği düşünülmektedir.

KKD grubunda ise kalp frekansının başlangıç değeri 270 olup anestezi süresince 207 civarına kadar düşmüştür. Bu düşüşler KK grubuna göre daha belirgin olarak gözlemlenmiştir. Bunun sebebi diazepamın ksilazinle birlikte kullanıldığında sinerjistik etki göstererek kalp damar sisteminde daha belirgin bir depresyon oluşturmasıdır. Kalp-damar sistemine yönelik etkisi doza bağlıdır, yüksek dozda kalp depresyonu ve hipotansiyon görülür. Çok yüksek dozlarda ise solunum sistemi depresyonuna neden olur (Bilgili ve ark, 2003).

### **5.3. Solunum Frekansı**

Anestezi gruplarının zamana göre Solunum Frekansı düzeyi üzerine etkisi incelendiğinde. Ortalama solunum frekansı değerleri KK grubunda başlangıç değerine göre 5, 10, 15, 20, 25. ve 30. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0.000$ ) düzeyde azalma görülmüştür. Benzer şekilde KKD grubuna ait değerlerde de 5, 10, 15, 20, 25. ve 30. dakikalarda solunum frekansı değerleri başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,001$ ) düzeyde düşük bulunmuştur. Bu iki grupta 45. ve 60. dakikalarda solunum frekansı değerlerinde artış görülmüştür. KM grubunda ise 5, 20, 25, 30, 45. ve 60. dakikalarda tespit edilen solunum frekansı değerlerindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı ( $P=0,044$ ) bulunmuştur. Çalışmanın sonunda KM grubundaki tüm hayvanların henüz uyanmadığı, anestezinin etkisinin devam ettiği görülmüştür. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında solunum frekansı düzeyi 10. dakikada KM grubuna göre KKD grubundaki

düşüş ( $P=0,027$ ), 60. dakikada görülen artış ( $P=0,016$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Wellington ve diğerleri (2013) KK, Ketamin+Deksmedetomidin anesteziyi karşılaştırmışlar. Bu çalışmada solunum frekansı başlangıçta 120 olarak tespit edilmiş olup anestezi sürecinde en düşük 70 olarak ölçülmüş. Bizim çalışmamızda başlangıç değeri literatüre göre alınıp anestezi süresince 52 civarına kadar düşmüştür.

Callahan ve diğerleri (2014) KM anestezi uygulanan gebe ve gebe olmayan Wistar ırkı ratlardaki ölüm oranlarını incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada solunum frekansı başlangıç değeri yaklaşık 70 civarında olup anestezi süresince yaklaşık 60 civarına kadar düşüş göstermiştir. Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da başlangıç değeri yaklaşık 86 olarak alınıp anestezi süresince yaklaşık 51 civarına kadar düşüş göstermiştir. Alfa2-adrenoseptör agonistleri bazen solunum depresyonuna neden olurlar (England ve Clarke, 1996). Alfa 2 anagonist kullanıldığı işlemlerde beklenen bir durum olduğunda bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda en belirgin solunum sistemi depresyonu KKD grubunda olmuştur. Ketamin doza bağlı olarak hayvanlarda geçici apne oluşturabilir. Yüksek dozlarda apnetik, yüzeysel ve düzensiz solunum oluşur (Topal, 2005).  $\alpha_2$ -agonist olan ksilazin gibi çeşitli ilaçların yan etkilerinden dolayı oluşan istenmeyen durumlara karşılaşmamak için ketamin ile kombinasyon halinde kullanılabilir (Kılıç, 2004). Alfa2-adenoreseptör agonistleri ile birlikte yapılan sedasyon; sedasyonun değişen dönemlerinde solunum hızında bir azalma ile sonuçlanabilir. Solunum depresyonu sekonder olarak  $\alpha_2$ -adenoreseptör agonistlerin uyarımı sonucu oluşur. Bununla birlikte  $\alpha_2$ -adenoreseptör agonistlerinin tek başına oluşturduğu depresyonun derecesi subletal dozlarda diğer sedatifler ile kombine kullanıldığında oluşan depresyondan daha düşüktür (Lammintausta, 1991). Bizim çalışmamızda da KK ile birlikte diğer bir benzodiazepin grubu olan sedatif etkili Diazepam ile kombine edilmiş ve bu grupta nispeten diğer gruplara nazaran daha şiddetli bir solunum depresyonu oluşturmuştur.

#### 5.4. Vücut Sıcaklığı

Anestezi gruplarının zamana göre vücut sıcaklığı düzeyi üzerine etkisi incelendiğinde. Ortama vücut sıcaklığı değerleri KK grubunda başlangıç değerine göre 15. dakikada önemli düzeyde azalma; 45. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0,000$ ) düzeyde artış görülmüştür. Diğer bir KKD grubuna ait değerlerde ise 5, 10, 15, 20, 25. ve 30. dakikalarda önemli derecede azalma; 45. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0,000$ ) düzeyde artış görülmüştür. Son olarak KM grubunda ise 10. ve 15. dakikalarda önemli düzeyde azalma; 30, 45. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ( $P=0,000$ ) düzeyde artış görülmüştür. Zamana göre vücut sıcaklığı düzeylerinin anestezi grupları üzerine etkisi incelendiğinde KKD ve KM grupları arasında vücut sıcaklığı düzey bakımından 30. dakikada ( $P=0,037$ ) önemli düzeyde farklılık gözlenmiştir.

Ratların yüksek metabolizma hızlarından ve vücut yüzey alanlarının küçük olmasından dolayı diğer memelilere göre hipotermi ve dehidrasyon riski daha fazla olduğu bilinmektedir (Davis, 2018). Anestezi süresince hipotermi neden olabileceği ölümleri engellemek için tüm ratlar sıcak su torbası yardımıyla ısıtılmıştır. Sıcaklık değerlerindeki değişikliklerin sebebi sıcak su torbası değişimi esnasında gerçekleşmiş olduğu düşünülmektedir.

Piccollo ve diğerleri (2012) KK anesteziğini Wistar ırkı ratlarda 50 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında kullanmış ve sonuç olarak vücut sıcaklığı ile ilgili başlangıç değeri 36°C civarında ölçülmüş 33°C civarına kadar düşmüştür. Çalışmamızda da benzer şekilde başlangıç 36°C olup anestezi boyunca 34,47°C kadar düşüş göstermiştir.

Callahan ve diğerleri (2014) KM anestezi uygulanan gebe ve gebe olmayan Wistar ırkı ratlardaki ölüm oranlarını incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada vücut sıcaklığına bakıldığında başlangıç değerleri 36°C civarında olup anestezi boyunca artış göstererek 38°C civarlarına kadar yükselmiştir. Çalışmamızda ise başlangıç 36 derece olup anestezinin 15. dakikasına kadar bir düşüş (34,01°C) anestezinin ilerleyen sürecinde ise artarak devam etmiştir. Çalışmamızda ki düşüşün sebebinin anestezi doz farklılıklarında ve ırk farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

KKD grubunda vücut sıcaklığı en düşük 34,23°C olarak ölçüldü.

## 5.5. SpO<sub>2</sub>

Anestezi gruplarının zamana göre SpO<sub>2</sub> düzeyi üzerine etkisi incelendiğinde. Tablolarda da gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Tüm ratlar anestezi süresi boyunca SpO<sub>2</sub> düzeyleri takip edip %85 altına düştüğü an %100 oksijen ile oksijenasyonu gerçekleştirilmiştir.

Jiron ve diğerleri (2019) ratlarda (*Oryzomys palustris*) ağız işlemleri sırasında İzofluran, Ketamin+Deksmedetomidin ve KK anestezilerini karşılaştırmışlardır. Bizim çalışmamıza paralel olarak SpO<sub>2</sub> düzeylerini 98 civarında korumuşlardır. Bizim çalışmamızda ise 88 civarının altına düşmemiş olup bu düzeyde kalması sağlanmıştır.

Callahan ve diğerleri (2014) KM anestezi uygulanan gebe ve gebe olmayan Wistar ırkı ratlardaki ölüm oranlarını incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada SpO<sub>2</sub> düzeyleri anestezi süresi boyunca en düşük 85 olarak kaydedilmiş. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en düşük SpO<sub>2</sub> düzeyi 84 civarında kaydedilip bu seviyenin altına düşmemesi sağlanmıştır.

KKD grubunda ise SpO<sub>2</sub> düzeyi en düşük 85 civarında kaydedilip bu seviyenin altına düşmemesi sağlanmıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada ratlarda cinsiyet farkı gözetmek sizin yapılan bu deneysel çalışmada üç farklı anestezi kombinasyonu klinik olarak karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

Her üç anestezi kombinasyonu KK, KKD, KM bakıldığında anestezi etkinin derleme süresinin karşılaştırıldığında KK kombinasyonuna Diazepam eklenmesi daha iyi bir analjezi ve cerrahi anestezi süresi oluşturmuştur. Fakat KM anestezisine kıyasla cerrahi anestezi süresi daha kısa sürmüştür. KK anestezisine tepki gösteren ve yeterli analjezi oluşmayan olgularda, uzun süren ağrılı işlemlerde KKD ya da KM anestezisinin KK anestezisine göre rahatlıkla tercih edilebilir.

Her üç anestezi kombinasyonu kalp frekansında hafif bir azalmaya sebep olmuş bu durum KM grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

Solunum frekansında her üç kombinasyonda depresyona neden olmuş ve bunu önlemek için ratların eksternal olarak oksijenizasyonu sağlanmalıdır.

Her üç kombinasyonda enjeksiyonu takiben vücut sıcaklığında düşüşe neden olmuştur. Hipotermi ölümcül sonuçlarından korunmak için bu anestezi kombinasyonları kullanılacaksa ratların vücut sıcaklığı tüm anestezi sürecince monitörize edilmeli ve eksternal ısı kaynağı ile vücut ısısının 37°C altına düşmemesine dikkat edilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Abbott, F. V., & Bonder, M. (1997). Options for management of acute pain in the rat. *Veterinary Record*, 140(21), 553-557.
- Aclam Medical Records Committee, Field, K., Bailey, M., Foresman, L. L., Harris, R. L., Motzel, S. L., ... & Suckow, M. A. (2007). Medical records for animals used in research, teaching, and testing: Public statement from the American College of Laboratory Animal Medicine. *ILAR journal*, 48(1), 37-41.
- Albrecht, M., Henke, J., Tacke, S., Markert, M., & Guth, B. (2014). Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC veterinary research*, 10, 1-14.
- Allen, D. G., Dyson, D. H., Pascoe, P. J., & O'Grady, M. R. (1986). Evaluation of a xylazine-ketamine hydrochloride combination in the cat. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 50(1), 23.
- Allen, J. L. (1992). Pulse oximetry: everyday uses in a zoological practice.
- Andrews, C. J. H., & Prys-Roberts, C. (1983). Fentanyl—a review. *Clinics in Anaesthesiology*, 1(1), 97-122.
- Bauer, D. J., Christenson, T. J., Clark, K. R., Powell, S. K., & Swain, R. A. (2003). Acetaminophen as a postsurgical analgesic in rats: a practical solution to neophobia. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 42(2), 20-25.
- Bendixen HH(1984).The Tasks of anaesthesiologist. In: *Monitoring of Anaesthesia*.(L.J. Saidman ve TY Smith, eds)pp.11-16,London, Buterworths.
- Bilgili, A., & Doğan, A. Veteriner Hekimlikte Ksilazin Antagonistlerinin Klinik Kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2(1-2), 1-10.
- Bilgili, A., Altıntaş, L., Şahindokuyucu, F. (2003). Kedi ve köpeklerde yatıştırıcı ve hareketsiz kılıcı ilaçların kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(1), 50-55.

- Bullingham, R. E. S., McQuay, H. J., & Moore, R. A. (1983). Clinical pharmacokinetics of narcotic agonist-antagonist drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 8, 332-343.
- Callahan, L. M., Ross, S. M., Jones, M. L., & Musk, G. C. (2014). Mortality associated with using medetomidine and ketamine for general anesthesia in pregnant and nonpregnant Wistar rats. *Lab Animal*, 43(6), 208-214.
- Carruba, M. O., Bondiolotti, G., Picotti, G. B., Catteruccia, N., & Da Prada, M. (1987). Effects of diethyl ether, halothane, ketamine and urethane on sympathetic activity in the rat. *European journal of pharmacology*, 134(1), 15-24.
- Child, K. J., Currie, J. P., Davis, B., Dodds, M. G., Pearce, D. R., & Twissell, D. J. (1971). The pharmacological properties in animals of CT1341—a new steroid anaesthetic agent. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 43(1), 2-13.
- Child, K. J., Currie, J. P., Davis, B., Dodds, M. G., Pearce, D. R., & Twissell, D. (1972). The Pharmacological Properties In Animals Of CT1341—A New Steroid Anaesthetic Agent. *Survey of Anesthesiology*, 16(2), 158-159.
- Clark Jr, J. A., Myers, P. H., Goelz, M. F., Thigpen, J. E., & Forsythe, D. B. (1997). Pica behavior associated with buprenorphine administration in the rat. *Laboratory animal science*, 47(3), 300-303.
- Cowan, A., Lewis, J. W., & Macfarlane, I. R. (1977). Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *British journal of pharmacology*, 60(4), 537-545.
- Cruz, J.I., Loste, J.M., and Burzaco, O.H. 1998. Observations on the use of medetomidine/ketamine and its reversal with atipamezole for chemical restraint in the mouse. *Lab. Anim.* 32:18-22.
- Cunningham, F. M., & Lees, P. (1994). Advances in anti-inflammatory therapy. *British veterinary journal*, 150(2), 115-134.
- Davis, J. A. (2008). Mouse and rat anesthesia and analgesia. *Current protocols in neuroscience*, 42(1), A-4B.
- Decker, M. J., Conrad, K. P., & Strohl, K. P. (1989). Noninvasive oximetry in the rat. *Biomedical Instrumentation & Technology*, 23(3), 222-228.

- DUM, J. E., & HERZ, A. (1981). In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. *British journal of pharmacology*, 74(3), 627-633.
- Dyson, D. H., Allen, D. G., Ingwersen, W., Pascoe, P. J., & O'Grady, M. (1987). Effects of saffan on cardiopulmonary function in healthy cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 51(2), 236.
- Eger, E. I. (1984). The pharmacology of isoflurane. *British journal of anaesthesia*, 56, 71S-99S.
- Eger, E. I. (1992). Desflurane animal and human pharmacology: Aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesthesia and Analgesia*, 75(4 Suppl), S3-7.
- Erhardt, W., Lendl, C., Hipp, R., Von Hegel, G., Wiesner, G., & Wiesner, H. (1990). The use of pulse oximetry in clinical veterinary anaesthesia. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 17(1), 30-31.
- Flecknell, P. A. (1984). The relief of pain in laboratory animals. *Laboratory animals*, 18(2), 147-160.
- Flecknell, P. A. (1987). *Laboratory animal anaesthesia. An introduction for research workers and technicians.* Academic Press.
- Flecknell, P. A. (1991). Prevention and relief of pain and distress.
- Flecknell, P. A. (1993). Anaesthesia of animals for biomedical research. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 71(6), 885-894.
- Flecknell, P. A., & Liles, J. H. (1990). Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 17(1), 24-29.
- Flecknell, P. A., & Liles, J. H. (1990). Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 17(1), 24-29.
- Flecknell, P. A., & Liles, J. H. (1991). The effects of surgical procedures, halothane anaesthesia and nalbuphine on locomotor activity and food and water consumption in rats. *Laboratory animals*, 25(1), 50-60.

- Flecknell, P. A., & Mitchell, M. (1984). Midazolam and fentanyl-fluanisone: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits. *Laboratory Animals*, 18(2), 143-146.
- Flecknell, P. A., Kirk, A. J. B., Liles, J. H., Hayes, P. H., & Dark, J. H. (1991). Post-operative analgesia following thoracotomy in the dog: an evaluation of the effects of bupivacaine intercostal nerve block and nalbuphine on respiratory function. *Laboratory animals*, 25(4), 319-324.
- Fossum, T. (2017):Küçük Hayvan Cerrahi,(Syf: 136-138)
- Gökhan, N. (2008). Atlarda alfa2 adrenoseptör agonistlerin bazı fizyolojik parametreler üzerindeki etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(1).
- Green, C. J. (1975). Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals. *Laboratory Animals*, 9(3), 161-178.
- Green, C. J., Knight, J., Precious, S., & Simpkin, S. (1981). Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Laboratory animals*, 15(2), 163-170.
- Gürel, Y., & Bilgili, A. (2001). Laboratuvar Hayvanlarının Anestezisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 12(1-2), 65-74.
- Hall, L. W., & Clarke, K. W. (1983). *Veterinary anaesthesia* (No. 8th edition). Bailliere Tindall, 1 St. Anne's Road.
- Hedenqvist, P., Roughan, J. V., & Flecknell, P. A. (2000). Effects of repeated anaesthesia with ketamine/medetomidine and of pre-anaesthetic administration of buprenorphine in rats. *Laboratory animals*, 34(2), 207-211.
- Herrmann, K., & Flecknell, P. (2019). Retrospective review of anesthetic and analgesic regimens used in animal research proposals. *Altex*, 36, 65-80.
- Hsu, W. H., Bellin, S. I., Dellmann, H. D., & Hanson, C. E. (1986). Xylazine-ketamine-induced anesthesia in rats and its antagonism by yohimbine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(9), 1040-1043.
- Hu, Li-tze, Peter M. Bentler, and Yutaka Kano. "Can test statistics in covariance structure analysis be trusted?." *Psychological bulletin* 112.2 (1992): 351.

- Huerkamp, M. J. (2002). Alcohol as a disinfectant for aseptic surgery of rodents: crossing the thin blue line?. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 41(1), 10-12.
- Jacobson JD, Miller MW, Matthews NS, Hartsfield SM, Knauer KW. Evaluation of accuracy of pulse oximetry in dogs. *Am J Vet Res*. 1992 Apr;53(4):537-40.
- Jiron, J. M., Mendieta Calle, J. L., Castillo, E. J., Abraham, A. M., Messer, J. G., Malphurs, W. L., ... & Aguirre, J. I. (2019). Comparison of isoflurane, ketamine–dexmedetomidine, and ketamine–xylazine for general anesthesia during oral procedures in rice rats (*Oryzomys palustris*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 58(1), 40-49.
- Kaya, S. (2014). *Veteriner Farmakoloji*,(Syf: 230-233)
- Kiliç, N. (2004). A comparison between medetomidine-ketamine and xylazine-ketamine anaesthesia in rabbits. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 28(5), 921-926.
- Kohn, D. F., Wixson, S. K., White, W. J., & Benson, G. J. (Eds.). (1997). *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. Elsevier
- Krinke, G. J. (2000). *The laboratory rat*. Elsevier.
- Lees, P., May, S. A., & McKellar, Q. A. (1991). Pharmacology and therapeutics of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the dog and cat: 1 General pharmacology. *Journal of Small Animal Practice*, 32(4), 183-193.
- Linde, H. W., & Berman, M. L. (1971). Nonspecific stimulation of drug-metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents. *Anesthesia & Analgesia*, 50(4), 656-667.
- Liles, J. H., & Flecknell, P. A. (1992). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the relief of pain in laboratory rodents and rabbits. *Laboratory Animals*, 26(4), 241-255.
- Liles, J. H., & Flecknell, P. A. (1993). The effects of surgical stimulus on the rat and the influence of analgesic treatment. *British Veterinary Journal*, 149(6), 515-525.
- Liles, J. H., & Flecknell, P. A. (1993). The influence of buprenorphine or bupivacaine on the post-operative effects of laparotomy and bile-duct ligation in rats. *Laboratory animals*, 27(4), 374-380.

- Luca, C., Salvatore, F., Vincenzo, D. P., Giovanni, C., & Attilio, I. L. M. (2018). Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 89(3), 337.
- Lumb, W. V., & Jones, E. W. (1984). *Veterinary anesthesia* (No. Edition 2). Lea & Febiger.
- Marietta, M. P., White, P. F., Pudwill, C. R., Way, W. L., & Trevor, A. J. (1976). Biodisposition of ketamine in the rat: self-induction of metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 196(3), 536-544.
- Middleton, D. J., Ilkiw, J. E., & Watson, A. D. J. (1982). Physiological effects of thiopentone, ketamine and CT 1341 in cats.
- Morris, T. H. (1995). Antibiotic therapeutics in laboratory animals. *Laboratory Animals*, 29(1), 16-36.
- Murray, W. J., & Fleming, P. J. (1972). Defluorination of methoxyflurane during anesthesia: comparison of man with other species. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 37(6), 620-624.
- Nevalainen, T., Pyhälä, L., Voipio, H. M., & Virtanen, R. (1989). Evaluation of anaesthetic potency of medetomidine-ketamine combination in rats, guinea-pigs and rabbits. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*, 85, 139-143.
- Nolan, A., Livingston, A., & Waterman, A. E. (1987). Investigation of the antinociceptive activity of buprenorphine in sheep. *British journal of pharmacology*, 92(3), 527.
- O'Hair, K. C., Dodd, K. T., Phillips, Y. Y., & Beattie, R. J. (1988). Cardiopulmonary effects of nalbuphine hydrochloride and butorphanol tartrate in sheep. *Laboratory Animal Science*, 38(1), 58-61.
- Palminteri, A. (1963). Oxymorphone, an effective analgesic in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 143, 160-163.
- Pereira, D. T., Vendramini, R. C., David, R. B., Nozaki, P. N., Menani, J. V., & De Luca Jr, L. A. (2002). Isotonic NaCl intake by cell-dehydrated rats. *Physiology & behavior*, 76(4-5), 501-505.
- Perk, E.C. (1992). Köpeklerde Genel Anestezi ve Kan Tablosu İlişkileri (Doktoral Thesis, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü)

- Picollo, C., Serra, A. J., Levy, R. F., Antonio, E. L., Santos, L. D., & Tucci, P. J. F. (2012). Hemodynamic and thermoregulatory effects of xylazine-ketamine mixture persist even after the anesthetic stage in rats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 64, 860-864.
1. Pircio, A. W., Gylys, J. A., Cavanagh, R. L., Buyniski, J. P., & Bierwagen, M. E. (1976). The pharmacology of butorphanol, a 3, 14-dihydroxymorphinan narcotic antagonist analgesic. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 220(2), 231-257
- Popio, K. A., Jackson, D. H., Ross, A. M., Schreiner, B. F., & Yu, P. N. (1978). Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 23(3), 281-287.
- Rathnamali A. (2022) Laboratory Animal Anestezia IJARR, 7(3), 2022; 44-50
- Regan, M. J., & Eger, E. I. (1967, July). Effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalation agents: determination of the anesthetic index (apnea/MAC). In *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* (Vol. 28, No. 4, pp. 689-700). The American Society of Anesthesiologists.
- Russell Martin, R., Mattox, K. L., Burch, J. M., & Richardson, R. J. (1992). Advances in treatment of vascular injuries from blunt and penetrating limb trauma. *World journal of surgery*, 16, 930-937.
- Sawyer, D. C., & Rech, R. H. (1987). Analgesia and behavioral effects of butorphanol, nalbuphine, and pentazocine in the cat.
- Sawyer, D. C., Rech, R. H., Adams, T., Durham, R. A., Richter, M. A., & Striler, E. L. (1992). Analgesia and behavioral responses of dogs given oxymorphone-acepromazine and meperidine-acepromazine after methoxyflurane and halothane anesthesia. *American journal of veterinary research*, 53(8), 1361-1368.
- Sawyer, D. C., Rech, R. H., Durham, R. A., Adams, T., Richter, M. A., & Striler, E. L. (1991). Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs. *American journal of veterinary research*, 52(11), 1826-1830.

- Struck, M. B., Andrutis, K. A., Ramirez, H. E., & Battles, A. H. (2011). Effect of a short-term fast on ketamine–xylazine anesthesia in rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(3), 344-348.
- Topal A.(2005). *Veteriner Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti.
- Trim, C. M. (1983). Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 44(2), 329-331.
- Van Pelt, L. (1977). Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 171(9), 842-844.
- Vegfors M, Sjöberg F, Lindberg LG, Gustafsson U, Lennmarken C. Basic studies of pulse oximetry in a rabbit model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991 Oct;35(7):596-9.
- Vegfors, M., & Lennmarken, C. (1991). Carboxyhaemoglobinaemia and pulse oximetry. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 66(5), 625-626.
- Wellington, D., Mikaelian, I., & Singer, L. (2013). Comparison of ketamine–xylazine and ketamine–dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *Journal of the American association for laboratory animal science*, 52(4), 481-487.
- Whelan, G., & Flecknell, P. A. (1992). The assessment of depth of anaesthesia in animals and man. *Laboratory animals*, 26(3), 153-162.
- White, P. F., Way, W. L., & Trevor, A. J. (1982). Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 56(2), 119-136.