

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA KSİLAZİN-KETAMİN, KSİLAZİN-PROPOFOL,  
KSİLAZİN-KETAMİN-PROPOFOL'ÜN SERBEST RADİKAL  
ÜRETİMİ, KAN GAZLARI VE BAZI HEMATOLOJİK VE  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ  
Esra GÖKALP

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2016

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA KSİLAZİN-KETAMİN, KSİLAZİN-PROPOFOL,  
KSİLAZİN-KETAMİN-PROPOFOL'ÜN SERBEST RADİKAL  
ÜRETİMİ, KAN GAZLARI VE BAZI HEMATOLOJİK VE  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ  
Esra GÖKALP

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Doktora Tezi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 12 -VF- 84 nolu proje olarak desteklenmiştir.

DİYARBAKIR 2016

T.C  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MÜDÜRLÜĞÜ

‘Koyunlarda Ksilazin-Ketamin, Ksilazin-Propofol, Ksilazin-Ketamin-Propofolün Serbest Radikal Üretimi, Kan Gazları ve Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri’ isimli Doktora Tezi 30.05.2016 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

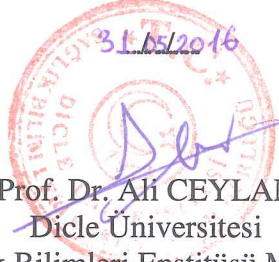
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE  
Tezi Teslim Eden : Esra GÖKALP

Jüri Üyesinin

	Ünvanı	Adı Soyadı
Başkan	: Prof.Dr.	Sema GÜRGÖZE
Üye	: Prof.Dr.	Sema Temizer OZAN
Üye	: Prof.Dr.	Mine ERİŞİR
Üye	: Doç.Dr.	Gülten TOPRAK
Üye	: Yrd.Doç.Dr.	M.Hanifi DURAK

*Sema GÜRGÖZE*  
*S. Ozan*  
*M. Erşir*  
*G. Toprak*  
*M. Hanifi Durak*

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

  
Prof. Dr. Ali CEYLAN  
Dicle Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR YAZISI

Bu çalışma süresince, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE'ye, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. M.Hanifi DURAK'a, anestezinin başlatılmasında ve devamında gösterdiği özverili yardımlarından dolayı Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Semih Altan'a, istatistik çalışmalarında katkılarından dolayı Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet AVCI ile Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Sayın Doç. Dr. Osman KARABULUT'a, tezimin çiftlik ve laboratuvar aşamasındaki her türlü yardım ve katkılarından dolayı Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araş. Gör. İlyas ALAK'a ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak desteklerini her alanda hissettiğim aileme ve Dicle Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>1. Ön Sayfalar</b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
1.1. Kapak	
1.2. İç Kapak	
1.3. Onay Sayfası.....	i
1.4. Teşekkür Sayfası.....	ii
1.5. İçindekiler Dizini.....	iii
1.6. Şekiller Dizini.....	viii
1.7. Tablolar Dizini.....	ix
1.8. Singeler ve Kısaltmalar Dizini.....	x
<b>2. Özet Sayfaları</b>	
2.1. Türkçe Özet.....	xiii
2.2. İngilizce Özet.....	xvi
<b>3. Tez Metni</b>	
3.1. Giriş ve Amaç.....	1
3.2. Genel Bilgiler.....	4
3.2.1- Serbest Radikaller	4
1.3.2.1.1- Reaktif Oksijen Türleri	5
1. 3.2.1.1.1- Singlet (Tekil) Oksijen	7
2. 3.2.1.1.2- Nitrik Oksit ( NO·)	7
3.2.2- Serbest Radikallerin Kaynakları	8

1. 3.2.2.1- Eksojen Kaynaklar	8
2. 3.2.2.2- Endojen Kaynaklar	8
1. 3.2.2.2.1- Küçük Moleküllerin Otoksidasyonu	8
2. 3.2.2.2.2- Enzim ve Proteinler	8
3. 3.2.2.2.3- Mitokondrial Elektron Transportu	9
4. 3.2.2.2.4- Endoplazmik Retikulum ve Nükleer Membran Transport Sistemleri	9
5. 3.2.2.2.5- Peroksizomlar	9
6. 3.2.2.2.6- Plazma Membranları	9
7. 3.2.2.2.7- Solunumsal Patlama	10
3.2.3- Serbest Radikaller Hasarı Riski Altında Olan Hücreyel Komponentler	10
1. 3.2.3.1- Membran Lipidleri	10
2. 3.2.3.2- Proteinler	11
3. 3.2.3.3- Karbonhidratlar	11
4. 3.2.3.4- Nükleik Asitler	11
3.2.4- Antioksidan Savunma Mekanizmaları	12
1. 3.2.4.1- Enzimatik Antioksidanlar	13
1. 3.2.4.1.1- Süperoksit Dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1)	13
2. 3.2.4.1.2- Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6)	13
3. 3.2.4.1.3- Glutatyon Peroksidaz(GSH- Px, EC1.11.1.9)	13

2. 3.2.4.2- Nonenzimatik Antioksidanlar	14
1. 3.2.4.2.1- Glutasyon (GSH)	14
2. 3.2.4.2.2- $\alpha$ - Tokoferol ( E Vitamini)	14
3. 3.2.4.2.3- Askorbat (C Vitamini)	14
4. 3.2.4.2.4- $\beta$ - Karoten (A vitamini prekürsörü)	15
5. 3.2.4.2.5- Melatonin	15
3.2.5- Propofol	15
1. 3.2.5.1- Fizikokimyasal Özellikleri	15
2. 3.2.5.2- Metabolizması	16
3. 3.2.5.3- Farmakokinetik Özellikleri	16
4. 3.2.5.4- Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	17
5. 3.2.5.5- Solunum Sistemini Üzerine Etkisi	17
6. 3.2.5.6- Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	17
7. 3.2.5.7- Diğer Etkileri	17
8. 3.2.5.8- Yan Etkileri	18
3.2.6- Ketamin	18
1. 3.2.6.1- Fizikokimyasal Özellikleri	19
2. 3.2.6.2- Metabolizması	19
3. 3.2.6.3- Farmakokinetik Özellikleri	19
4. 3.2.6.4- Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	19
5. 3.2.6.5- Solunum Sistemini Üzerine Etkisi	20
6. 3.2.6.6- Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	20

7. 3.2.6.7- Diğer Etkileri	20
8. 3.2.6.8- Yan Etkileri	21
3.2.7- Ksilazin	21
1. 3.2.7.1- Fizikokimyasal Özellikleri	21
2. 3.2.7.2- Farmakokinetik Özellikleri	22
3. 3.2.7.3- Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	22
4. 3.2.7.4- Solunum Sistemini Üzerine Etkisi	22
5. 3.2.7.5- Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	22
6. 3.2.7.6- Diğer Etkileri	22
7. 3.2.7.7- Yan Etkileri	23
3.3. Gereç ve Yöntem.....	24
3.3.1- Gereç	24
1. 3.3.1.1- Kan Örneklerinin Alınması	24
2. 3.3.1.2- Klinik Bulguların Elde Edilmesi	25
3. 3.3.1.3- Anestezi Grupları	25
4.3.3.1.4- Kullanılan Anestezik Ajanlar	25
5. 3.3.1.5- Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
3.3.2- Yöntem	26
1. 3.3.2.1- Kanın Eritrositlerde CAT Tayini için Hazırlanması	26
1. 3.3.2.1.1- CAT Aktivitesi Tayini	26
2. 3.3.2.2- Plazma MDA Düzeylerinin Tayini	27
3. 3.3.2.3- Hemoglobin Tayini	29



4. 3.3.2.4- Total Oksidan Seviye (TOS) Tayini	30
5. 3.3.2.5- Total Antioksidan Seviye (TAS) Tayini	31
6. 3.3.2.6- Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	31
7. 3.3.2.7- İstatistiksel Analiz	32
3.4. Bulgular.....	33
1. 3.4.1- Fizyolojik Parametre Bulguları	33
2. 3.4.2- Total Antioksidan Seviye (TAS) Analiz Bulguları	38
3. 3.4.3- Total Oksidan Seviye (TOS) Analiz Bulguları	38
4. 3.4.4- Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Analiz Bulguları	38
5. 3.4.5- MDA Analiz Bulguları	38
6. 3.4.6- CAT Analiz Bulguları	38
7. 3.4.7- Biyokimyasal Analiz Bulguları	41
8. 3.4.8- Kan Gazları ve Elektrolit Analiz Bulguları	47
9.3.4.9- Hematolojik Analiz Bulguları	55
3.5. Tartışma.....	60
3.6. Sonuç ve Öneriler.....	67
<b>4. Kaynaklar</b>	<b>70</b>
<b>5. Ekler</b>	<b>82</b>
<b>6. Özgeçmiş</b>	<b>83</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil-3.1. Propofolün Kimyasal Yapısı .....	16
Şekil-3.2. Ketaminin Optik İzomer Formülleri .....	19
Şekil-3.3. Ksilazinin Kimyasal Yapısı .....	21
Şekil-3.4. Kalp atım sayısı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	34
Şekil-3.5. Solunum sayısı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	35
Şekil-3.6. Vücut ısısı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması ... ..	36
Şekil-3.7. ALP ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	41
Şekil-3.8. Direkt Bilirubin ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	42
Şekil-3.9. Üre ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	43
Şekil-3.10. pO <sub>2</sub> ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	47
Şekil-3.11. cSO <sub>2</sub> ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	48
Şekil-3.12. Na ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	49
Şekil-3.13. Ca ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	49
Şekil-3.14. Glukoz ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	50
Şekil-3.15. MCV ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	55

**TABLolar DİZİNİ****Sayfa No:**

<b>Tablo 3.1.</b> Gruplarda gözlenen yan etkiler.....	34
<b>Tablo-3.2.</b> Grupların kalp atım sayısı, solunum sayısı ve vücut ısısı değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo-3.3.</b> Grupların TAS, TOS, OSİ ve MDA ile CAT değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo-3.4.</b> Grupların biyokimyasal parametre değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo-3.5.</b> Grupların kan gazları ile elektrolit değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo-3.6.</b> Grupların hematolojik parametre değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	56

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

Alanin Aminotransferaz	ALT
Alkalen Fosfataz	ALP
Alkoksi Radikali	RO <sup>·</sup>
Askorbik Asit	C Vit
Aspartat Aminotransferaz	AST
Beyaz Küre Sayısı	WBC
Bikarbonat	cHCO <sub>3</sub>
Dezoksiribonükleik Asit	DNA
Ekstrasellüler Sıvı Baz Fazlalığı	BE (ecf)
Endoperoksit	ROOR'
Etilendiamin Tetra Asetat	EDTA
Fosfor	P
Glutasyon	GSH
Glutasyon Peroksidaz	GSH-Px
Glutasyon Redüktaz	GSSG-R
Glutasyon -S-Transferaz	GST
Granülosit Sayısı	GRA
Granülosit Yüzdesi	GRA%
Hemoglobin	cHGB
Hematokrit	HCT
Hidrojen Peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Hidroksil Radikali	OH <sup>·</sup>
Hidroperoksi radikali	HO <sub>2</sub> <sup>·</sup>
Hidroperoksit	ROOH
Kalsiyum	Ca

Kan Baz Fazlalığı	BE (b)
Kan Üre Azotu	BUN
Karbondioksit Kısmi Basıncı	pCO <sub>2</sub>
Katalaz	CAT
Kırmızı Küre Dağılım Genişliği	RDW
Kırmızı Küre Sayısı	RBC
Kırmızı Küredeki Ortalama Hemoglobin	MCH
Kreatin Kinaz	CK
Laktat Dehidrogenaz	LDH
Lenfosit Sayısı	LYM
Lenfosit Yüzdesi	LYM%
Magnezyum	Mg
Malonildialdehid	MDA
Monosit Sayısı	MON
Monosit Yüzdesi	MON%
Nikotinamid Adenin Dinükleotit (Okside)	NAD
Nikotinamid Adenin Dinükleotid (Redükte)	NADH
Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (Okside)	NADP
Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (Redükte)	NADPH
Nitrik Oksit	NO
Nitrik Oksit Sentaz	NOS
Nitrojen Dioksit	NO <sub>2</sub>
Oksidatif Stres İndeksi	OSİ
Oksijen Doygunluğu	cSO <sub>2</sub>
Oksijen Kısmi Basıncı	pO <sub>2</sub>
Ortalama Kırmızı Küre Hacmi	MCV

Ortalama Trombosit Hacmi	MPV
Peroksi Radikali	ROO <sup>·</sup>
Peroksinitrit	ONOO <sup>-</sup>
Plateletkrit	PCT
Potasyum	K
Reaktif Oksijen Türleri	ROS
Singlet (tekil) Oksijen	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
Sodyum	Na
Sülfonil Radikali	RSO <sub>2</sub>
Süperoksit Dismutaz	SOD
Süperoksit Radikali	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Siklik Guanozin Monofosfat	cGMP
Tiyobarbitürik Asit	TBA
Toplam Karbondioksit	cTCO <sub>2</sub>
Total Antioksidan Seviye	TAS
Total Oksidan Seviye	TOS
Trikloroasetik Asit	TCA
Trombosit Dağılım Genişliği	PDW
α-Tokoferol	E Vit

## ÖZET

Bu çalışmada, koyunlarda ksilazin-ketamin, ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonlarının oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca anestezi sırasında hastanın stabilizasyonu yönünden önemli olan kan gazları, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin farklı anestezi madde kombinasyonlarından nasıl etkilendiklerinin tespiti araştırmanın konusunu oluşturmaktadır.

Çalışma Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğinden sağlanan ortalama canlı ağırlığı  $43.27 \pm 4.76$  kg olan 1 yaşlarında, doğum yapmamış klinik olarak sağlıklı 28 adet Zom ırkı dişi koyun üzerinde yürütüldü. Hayvanlar eşit sayıda ( $n= 7$ ) ve rastgele biri kontrol olmak üzere dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu dışında Grup 1’de bulunan hayvanlara ksilazin-ketamin, Grup 2’de bulunan hayvanlara ksilazin-propofol ve Grup 3’te bulunan hayvanlara ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonları intravenöz olarak uygulandı. Tüm hayvanlardan anestezi ajanlarının uygulanmasından önce (0.dakika) ve anestezi ajanlarının uygulanmasından sonra 15., 30., 60. ve 120.dk’ larda vena jugularis’ten kan örnekleri alındı. Bu kombinasyonların antioksidan sistem üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla alınan kan örneklerinin serumlarında total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ), plazmalarında malondialdehit (MDA) ve eritrositlerinde katalaz (CAT) aktiviteleri saptandı. Ayrıca anestezi sırasında hastanın stabilizasyonu yönünden önemli olan bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile kan gazı düzeyleri ölçüldü. Hayvanlarda kalp atım hızı, solunum sayısı ve vücut ısısı anestezi ajanlarının uygulanmasından önce (0. dk) ve anestezi ajanlarının uygulanmasından sonra 5., 10., 15., 30., 45., 60. ve 120. dk’ larda ölçüldü. Çalışmamızda her üç grubun kontrol grubu ile yapılan kıyaslamalarında TAS, TOS, MDA ve CAT düzeyleri bakımından önemli bir fark bulunmadı. Biyokimyasal değerleri bakımından grupların kontrol grubu ile yapılan kıyaslamalarında Grup 2’de direkt bilirubin düzeyinde 120. dk’da, Grup 3’te ALP düzeyinde 30. ve 120. dk’ larda ve yine Grup 3’te üre düzeyinde 15., 30., 60. ve 120. dk’ larda meydana gelen artış önemli bulundu. Çalışmamızda kan gazları ve elektrolit düzeyleri bakımından her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında  $pO_2$

düzeylerinde Grup 1’de 15., 30. ve 120.dk’ larda, Grup 2 ve Grup 3’te ise sadece 30. dk da, cSO<sub>2</sub> düzeylerinde Grup 1’de 15., 60. ve 120.dk’ larda, Grup 2’de ise sadece 60.dk da meydana gelen azalma önemli bulundu. Her üç çalışma grubunda Na düzeylerinde 30. ve 60. dk’ larda, Grup 2 ile Grup 3’te ise 120.dk’ da, Ca düzeylerinde ise Grup 2 ile Grup 3’te 120.dk’ da meydana gelen azalma önemli idi. Sadece Grup 1’de glukoz düzeyinde 15.dk’ da meydana gelen artma önemli bulundu. Hematolojik değerleri bakımından grupların kontrol grubu ile yapılan kıyaslamalarında sadece MCV düzeyinde Grup 3’te 15., 30., 60. ve 120.dk’ larda meydana gelen artış önemli idi. Fizyolojik parametreler bakımından, her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında kalp atım sayısında sadece Grup 3’te 120.dk’ da, solunum sayısında Grup1 ve Grup 3’te 5.dk ile 30.dk’ da, vücut ısısında Grup 2’de 10., 15., 30. ve 120.dk’ da, Grup 3’te ise sadece 120.dk’ da meydana gelen fark önemli idi.

Çalışmada ksilazin-ketamin, ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyon uygulamaları neticesinde Zom koyunlarında serum TAS ve TOS düzeylerinde, plazma MDA ile eritrosit CAT aktivitelerinde önemli bir değişiklik kaydedilmedi. Oksidan/antioksidan durum hayvanın anesteziyeye alınması gereken koşullarda antioksidan sistemin en az zarar göreceği ajanın tercih edilmesi bakımından bir fikir verebilir. Ayrıca veteriner pratikte cerrahi işlemler sırasında antioksidan veya serbest radikal temizleyici özelliğe sahip anestezi ilaçlarının tercih edilmesi hayvan sağlığı açısından bir avantaj olabilir. Ancak bu çalışmada antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinen propofolün uygulanan dozlarda hayvan sağlığı açısından bir avantaj oluşturmadığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmada ksilazin-ketamin, ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyon uygulamalarının kan gazları ve elektrolit düzeylerinde azalmalara neden olduğu belirlendi. Bu durum daha önce solunum veya kardiyovasküler sistem hastalığı olduğu bilinen hayvanlar için temkinli olunmasını gerektirebilir.

Ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonlarının uygulandığı hayvanlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişimler tespit edildi. Ksilazin-propofol kombinasyonun uygulandığı grupta üç



hayvanda ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonunun uygulandığı grupta ise dört hayvanda apne gözlemlendi. Bu durumda anestezi esnasında hayvanlarda şekillenebilecek apne olasılığı önemli bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmada ksilazin-ketamin uygulamasının toplam oksidan/antioksidan durum üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ayrıca hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmadığı saptandı. Bu gruptaki hayvanlarda apne şekillenmedi. Aynı zamanda söz konusu hayvanların fizyolojik parametrelerde meydana gelen değişiklikleri vital fonksiyonlarda herhangi bir bozulma göstermeksizin iyi derecede tolere ettikleri izlendi. Sonuç olarak, Zom koyunlarında ksilazin-ketamin uygulamasının ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonlarına göre daha güvenle kullanılabileceği ve klinisyenlere öncelikli olarak önerilebileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Propofol, ketamin, ksilazin, koyun, antioksidanlar, kan gazları, biyokimyasal parametreler.

## ABSTRACT

Effects of Xylazine-Ketamine, Xylazine-Propofol, Xylazine-Ketamine-Propofol Administration on Free Radical Generation, Blood Gases and Some Haematological and Biochemical Parameters in Sheep

The aim of this study was to investigate the effects of xylazine-ketamine, xylazine-propofol and xylazine-ketamine-propofol combinations on oxidative stress and antioxidant capacity in ewes. It was also aimed to determine how blood gases, haematological and biochemical parameters, which are significant for the stabilization of patients, are affected during anaesthesia by different anaesthetic combinations.

The study was conducted on 28 clinically healthy one-year-old nulliparous Zom ewes, which were obtained from the Research and Practice Farm of the Faculty of Veterinary Medicine of Dicle University and were of an average live weight of  $43.27 \pm 4.76$  kg. The animals were randomly allocated to four equal groups ( $n=7$ ), one of which was maintained as the control group. Apart from the control group, the animals in Group 1, Group 2 and Group 3 were administered intravenous xylazine-ketamine, xylazine-propofol and xylazine-ketamine-propofol combinations, respectively. Blood samples were taken from the jugular vein in all animals before the administration of the anaesthetic agents (minute 0) and at the 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes post-administration. The total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI), activities of malondialdehyde (MDA) in plasma and catalase (CAT) in erythrocytes were analysed using the sera extracted from the blood samples in order to evaluate the effects of these combinations on the antioxidant system. Some biochemical and haematological parameters, which are important in terms of the stabilization of patients, were also measured during anaesthesia alongside blood gas levels. The heart rate, respiratory rate and body temperature of the animals were measured before the administration of the anaesthetic agents (minute 0) and at the 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 45<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes post-administration. No significant difference was determined between the three groups and the control group for TAS, TOS, and MDA and CAT activities. When the groups were compared in terms of the biochemical values, increases in the

level of direct bilirubin at the 120<sup>th</sup> minute in Group 2, in the level of ALP at the 30<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes in Group 3 and in the urea level at the 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes in Group 3 were also found to be significant. When each of the three groups were compared to the control group in terms of blood gas and electrolyte levels, decreases in the level of pO<sub>2</sub> in Group 1 at the 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes, at only the 30<sup>th</sup> minute in Group 2 and Group 3, decrease in the level of cSO<sub>2</sub> in Group 1 at the 15<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes and at only the 60<sup>th</sup> minutes in Group 2 were found to be significant. The decrease observed in Na levels in each of the three groups at the 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> minutes and at the 120<sup>th</sup> minute in Group 2 and Group 3 and also the decrease in the Ca levels in Group 2 and Group 3 at the 120<sup>th</sup> minute were also statistically significant. The increase in the glucose level in only Group 1 at the 15<sup>th</sup> minute was found to be significant. On the basis of the comparison of the groups with the control group for the haematological values, it was ascertained that Group 3 displayed an increase in only the MCV levels at the 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes. When each of the three groups were compared to the control group in terms of the physiological parameters, the differences in the heart rate of Group 3 at the 120<sup>th</sup> minute, in the respiratory rate of Group 1 and Group 3 at the 5<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> minutes, in the body temperature of Group 2 at the 10<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes and only at the 120<sup>th</sup> minute in Group 3 were significant.

No significant difference was recorded between the Zom ewes in terms of serum TAS and TOS levels, plasma MDA, erythrocyte CAT activities as a result of the administration of xylazine-ketamine, xylazine-propofol and xylazine-ketamine-propofol combinations. When an animal is to be anesthetized, its oxidant/antioxidant status can aid in choosing the agent with the least damage to the antioxidant system. To prefer the use of antioxidant or free radical scavenger anaesthetics for surgical operations may be advantageous in terms of animal health. However, in the present study, it was considered that when administered at the selected doses, propofol, known to have antioxidant effect, provided no advantage with respect to animal health.

In the present study, it was determined that xylazine-ketamine, xylazine-propofol and xylazine-ketamine-propofol combinations caused decreases in blood

gas and electrolyte levels. This situation may require being cautious when administering such combinations to animals with respiratory and cardiovascular system disorders.

Alterations in some haematological and biochemical parameters were determined in animals, which were administered with xylazine-propofol and xylazine-ketamine-propofol combinations. Three animals in the group, which was administered with the xylazine-propofol combination, and four animals in the group, which was administered with the xylazine-ketamine-propofol combination, were found to have developed apnoea. Regarding this, the possibility of apnoea development in animals during anaesthesia can be seen as an important disadvantage.

In the present study, it was determined that xylazine-ketamine administration does not have a negative effect on the total oxidant/antioxidant status and does not cause any significant difference in haematological and biochemical parameters. Animals administered with xylazine-ketamine did not develop apnoea. It was also observed that these animals well tolerated the alterations in the physiological parameters without any disorders in their vital functions. As a result, it was concluded that xylazine-ketamine administration offers a safer use when compared to xylazine-propofol and xylazine-ketamine-propofol combinations and therefore can be a primary option for clinicians.

**Key Words:** Propofol, ketamine, xylazine, sheep, antioxidants, blood gases, biochemical parameters.

### 3.1- GİRİŞ ve AMAÇ

Anestezi; operasyon öncesi ve sonrası da dahil olmak üzere operasyon sırasında hastanın ağrı duymamasını, yapılan girişime tahammülünü, operasyondan sonra süreci hatırlamamasını ve konforunu sağlamak üzere geliştirilmiş bir dizi tıbbi uygulamadır. Anestezi, kelime anlamı olarak "hissizlik, duyusuzluk" demektir. Ancak güvenli bir operasyonda duyunun ortadan kaldırılması gerekli olmakla birlikte yeterli değildir. Operasyon sırasında yaşamsal işlevler de kontrol altında tutulmalıdır.

Anestezi; genel anestezi, bölgesel anestezi ve lokal anestezi olmak üzere üç farklı şekilde uygulanabilir.

Genel Anestezi; hastada vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmaksızın geçici bilinç kaybı, reflekslerde azalma ve kas gevşemesi ile karakterize durumdur. Genel anestezide sırasıyla kortikal ve psişik merkezler, subkortikal merkezler, bazal ganglionlar ve serebellum, spinal kord ve son olarak medüller merkezler etkilenir.

Bölgesel Anestezi; lokal anestezi ilaçlarının enjekte edilmesiyle vücudun bir bölümünün uyuşturulmasıdır.

Lokal Anestezi; küçük cerrahi işlemlerde yalnızca işlemin yapıldığı bölgenin uyuşturulmasıdır (1,2).

Başlangıçta sadece cerrahi girişimlerde ağrının giderilmesi amacıyla uygulanan anestezi, günümüzde cerrahi girişimler, doğum, ağrılı sendromların tanı ve tedavisi, solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavisi gibi durumlarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Genel anestezi amacıyla enjektabl anestezipler, inhalasyon anestezipleri veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Enjektabl anestezipler; barbitüratlar, sikloheksaminler ve propofol, inhalasyon anestezipleri; halotan, izofluran, sevofluran ve azotprotoksit (3).

Hücrelerin normal fonksiyonları sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri antioksidan sistemler tarafından yok edilir. Ancak serbest radikal oluşum hızı antioksidan sistemin yok etme gücünü aştığında denge bozulur. Böylece serbest radikallere bağlı oksidatif stres ortaya çıkar (4). Hücresel düzeyde ortaya çıkan oksidatif stres ve inflamasyon patolojilerinin tetik mekanizması olarak farklı klinik

durumlarda önem kazanmaktadır (5,6). Anestezik ajanlarla reaktif oksijen türleri arasında etkileşim olduğuna dair pek çok rapor vardır (7,8, 9, 10,11). Fizikokimyasal özellikleri farklı birçok ilaçla oluşturulan genel anestezinin, lipid peroksidasyonu etkilediği; bu durumun anestezisi süresince kullanılan bazı anestezik ajanların oksidasyonu başlatıcı etkilerinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (12,13). Cerrahi ve genel anestezisi sırasında oluşan oksidatif stresin çoğu olayı tetiklediği; akciğer hasarı yaptığı ve klinik etkiler bakımından kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (14).

Veteriner tıbbı başarı ile uyarlanabilen propofol küçük hayvan hekimliğinde kullanım alanı bulunan enjektebl bir anestezik ajandır (15). Propofol, günöbirlik hastaların operasyonlarında tercih edilen, hızlı metabolize olan ve hastanın normal faaliyetlerine daha kısa sürede dönmesine olanak tanıyan damar içi anestezik bir ajandır (16). Küçük hayvanlarda kastrasyon, kulak yıkanması, biyopsi alınması gibi kısa süreli işlemlerde propofol kullanılabilir (17). Propofolun kimyasal benzerliği nedeniyle fenol kaynaklı antioksidanlar gibi davrandığı ve serbest radikallerle reaksiyona girerek fenoksi radikalini oluşturan sentetik bir antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir (18, 19). Aynı zamanda membran lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirlenen propofolün bu etkisinde direkt olarak süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil, hipokloröz asit ve peroksinitrite karşı temizleyici etkisinin rolü olduğu gösterilmiştir (19, 20, 21, 22, 23). Ancak klinik dozlarda uygulanan propofolün etkili olmadığına dair yayınlar da vardır (24).

Genel anestezisi amacıyla intravenöz veya intramüsküler olarak kullanılan ketaminin iyi bir visseral analjezi sağlamamasına rağmen, derin somatik analjezi oluşturduğu bildirilmektedir (25). Ketamin yüksek kas tonusu, titreme, vücut sıcaklığında artış, intraokuler ve arteriyel basınçta artış gibi istenmeyen etkilerinin asgariye indirilmesi veya tümüyle ortadan kaldırılması amacıyla ksilazin ile kombinasyon halinde kullanılabilir (26). Ketaminin reaktif oksijen türleriyle direkt etkileşimini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ketaminin lökosit miyeloperoksidaz aktivitesini azalttığı, lökositlerde Nitrik oksit sentaz (NOS)'ı inhibe ettiği ve radikalleri süpürücü yönde etki gösterdiği bildirilmektedir (27, 28, 29).

Propofolün, yapılan çalışmalarda insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde oksidatif stres üzerine etkisinin olduğu belirtilmiştir (7, 30, 31, 32). Buna karşın, koyunlarda ksilazin-ketamin, ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonlarının serbest radikal ve metabolitleriyle direkt etkileşimi henüz incelenmemiştir. Son zamanlarda küçük ruminantlarda propofol tercih edilen anestezi ajanlarının başında gelmektedir. Bu nedenle sunulan çalışmada, antioksidan etkisi bilinen propofol'ün ve radikal süpürücü ketamin'in ksilazin ile kombinasyonlarının koyunlarda oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca anestezi sırasında hastanın stabilizasyonu yönünden önemli olan kan gazları, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin farklı anestezi madde kombinasyonlarından nasıl etkilendiklerinin tespiti araştırmanın konusunu oluşturmaktadır.

Sonuç olarak elde edilen bulguların ışığında koyunlarda oksidan/ antioksidan denge üzerine en az düzeyde olumsuz etkiye sahip anestezi kombinasyonunun belirlenmesiyle daha güvenilir, daha etkili ve hastanın anesteziye en az düzeyde zarar göreceği anestezi protokolünün oluşturulması hedeflenmiştir.

## 3.2- GENEL BİLGİLER

### 3.2.1- Serbest Radikaller

Atomlar, proton ve nötronlardan oluşan çekirdek ve çekirdeğin çevresinde bulunan elektronlardan oluşurlar (33). Atomun yapısındaki elektronlar orbital adı verilen bölgede çift olarak bulunurlar (34).

Serbest radikal, dış orbitalinde tek sayıda elektronu olan atom ya da moleküldür (35). Başka bir ifadeyle serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip herhangi bir atom veya moleküldür (36).

Radikallerin çoğu oldukça reaktiftir ve başka moleküllere elektron verebilir ya da başka moleküllerden elektron alabilirler. Böylece oksidan ya da redüktan olarak davranırlar. Radikallerin yüksek reaktiviteleri nedeniyle yarılanma ömürleri çok kısadır (37).

Hücre metabolizması sırasında ya da patolojik olgularda bir yan ürün olarak açığa çıkan radikaller; lipid, protein, karbonhidrat ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi önemli bileşiklere etki ederek yapılarının bozulmalarına sebep olurlar (38, 39).

Serbest oksijen radikalleri sonlarına  $-i$  ya da  $-il$  ekleri getirilerek adlandırılırlar (4,40).

Radikaller üç ana mekanizma ile meydana gelir:

#### 1. Kovalent bağın homolitik kırılması sonucu

Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık (500-600 °C) kimyasal bağlarda kırılmalara sebep olur. Bağ yapısında bulunan iki elektronun her birinin ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalmasına neden olan bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir.

#### 2. Molekülün elektron kaybetmesi sonucu

Normal bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalmasıyla o molekülün radikal formu oluşur. Hücresel antioksidanlardan olan askorbik asit radikallere tek elektron vererek radikalleri indirger ve kendisinin radikal formu ortaya çıkar.



### 3. Moleküle elektron transferi sonucu

Radikal özelliği bulunmayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşturuluyorsa, molekülün radikal formu oluşabilir. Moleküler oksijen indirgenerek süperoksit radikal oluşumuna neden olur (33).

#### 3.2.1.1- Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir (41). Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron bulundurur (33). Doğada kararsız bir yapıda bulunan oksijen, başka bir oksijen atomunun dış yörüngesindeki iki elektronu ortaklaşa kullanarak oksijen radikallerini oluşturur (42).

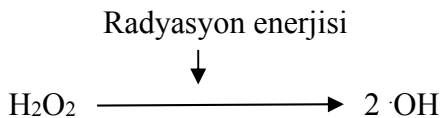
Oksijenden oluşan başlıca reaktif türler (33) :

- ✓ Singlet (tekil) oksijen ( $^1O_2$ )
- ✓ Süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )
- ✓ Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
- ✓ Hidroksil radikali ( $\cdot OH$ )
- ✓ Peroksi radikali ( $ROO\cdot$ )
- ✓ Hidroperoksit ( $ROOH$ )
- ✓ Alkoksi radikali ( $RO\cdot$ )
- ✓ Endoperoksit ( $ROOR'$ )
- ✓ Hidroperoksi radikali ( $HO_2\cdot$ )

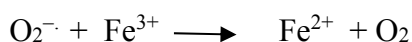
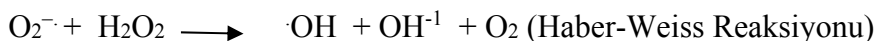
Pek çok hastalıkta rol alan en önemli serbest radikaller özellikle süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ) ve hidroksil radikalleridir ( $\cdot OH$ ) (37). Oksijenin, çevresindeki herhangi bir molekülden bir elektron almasıyla  $O_2^{\cdot-}$ , iki elektron katılmasıyla peroksit iyonu ( $O_2^=$ ) oluşur. Aynı zamanda  $O_2^{\cdot-}$ 'nin bir elektron alması ile de  $O_2^=$  oluşur. Oluşan  $O_2^=$  hidrojen iyonları ( $H^+$ ) ile protonlanarak hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) verir (34). Süperoksit üretimi ile sonuçlanan pek çok mekanizma vardır. Glukoz, adrenalin, tiyol bileşikler, flavin nükleotidleri gibi çeşitli moleküller, oksijen varlığında oksidasyona uğrayarak süperoksit oluşturabilir (37).  $O_2^{\cdot-}$  spontan veya enzimatik dismutasyona uğrayarak  $H_2O_2$ 'i meydana getirir (35).  $H_2O_2$ , çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığı için radikal olarak adlandırılmamaktadır. Ancak yine de reaktif

oksijen türleri (ROS) arasında sınıflandırılmaktadır (37, 43). Oksidasyon gücü zayıf bir bileşik olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hücre zarlarını serbestçe geçebilir, reaktif tiyol grupları içeren protein ve enzimlerin doğrudan hasarına neden olabilir (37).

·OH farklı mekanizmalar ile üretilebilir. Örneğin; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in radyasyon enerjisi ile homolitik olarak bölünmesiyle oluşabilir (34).



Periyodik cetvelin d sütununda ilk sırada yer alan geçiş metalleri genellikle bir veya daha fazla sayıda tekil elektrona sahip olup, element halindeyken birer radikaldirler ve en önemli özellikleri değerliklerinin değişken olmasıdır. Bu özellikleriyle bir elektronun transferinin gerçekleştiği reaksiyonlara girebilirler. ·OH'nin in vivo üretiminde kilit rol alan geçiş metalleri demir ve bakırdır (37). O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ortamda serbest halde bulunan Fe<sup>3+</sup> veya Cu<sup>2+</sup> katalizörlüğünde reaksiyona girerek ·OH oluşturuyorsa bu reaksiyona Haber-Weiss Reaksiyonu denir. Eğer O<sub>2</sub><sup>-</sup> doğrudan Fe<sup>3+</sup> ile reaksiyona girerek Fe<sup>2+</sup> oluşturuyor ve oluşan Fe<sup>2+</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşerek ·OH meydana getiriyorsa bu reaksiyona da Fenton Reaksiyonu adı verilir (34).



Potansiyel oksitleyici özellikteki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, katalaz ve peroksidaz enzimleri tarafından ortamdan uzaklaştırılır. Peroksisomlarda bulunan katalaz enzimi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i yıkar ve diğer bütün makromolekülleri peroksitlerin yıkıcı etkisinden korur (33, 44).

Her tür biyolojik molekül oldukça reaktif olan ·OH' nin bir hedefi olmakla birlikte elektronca zengin bileşikler tercihli hedeflerdir (33, 34). Şeker, aminoasit, lipid ve nükleotidler gibi hücrede bulunan neredeyse her molekül ile reaksiyona girebilirler (37). ·OH' nin, DNA ile tepkimesi sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmaları gerçekleşebilmekte ve bu radikalın hücre

membranına etkisi sonucu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan serbest radikal zincir reaksiyonu başlayabilmektedir (33, 34).

### **3.2.1.1.1- Singlet (Tekil) Oksijen:**

Singlet oksijen, radikal olmayan ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattığı için radikal sınıfına giren reaktif oksijen molekülüdür. Oksijenin eşleşmemiş elektronlarından birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale ya da kendi spininin ters yönünde yer değiştirmesiyle oluşur (45). Membran yağ asitleriyle direkt reaksiyona giren singlet oksijen lipid peroksidlerinin oluşumuna neden olur (46).

### **3.2.1.1.2- Nitrik Oksit (NO·):**

Nitrojen merkezli bir radikal olan nitrik oksit önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirir (33). Serbest radikaller her konsantrasyonda zararlıdır. Ancak düşük konsantrasyonlarda ki NO· çok önemli fizyolojik işlevlerde görev alır. NO·, çiftlenmemiş elektron bulundurması nedeniyle radikal bir moleküldür (47). NO·, L-Arginin amino asidinin guanido nitrojeninin NOS enzimi aracılığıyla oksitlenmesi sonucu sentezlenir (48).

Aerobik koşullarda yaşayan tüm hücreler, endojen ve eksojen kaynaklı nedenler dolayısıyla sürekli olarak oksidanlara maruz kalırlar. Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında hücresel veya bireysel düzeyde gözlenen dengesizlik halidir. Oksidatif hasar, hücre makromoleküllerinin oksidatif değişimi, hücre ölümleri ve yapısal doku hasarını kapsar. Hücresel makromoleküller ve özellikle DNA oksidasyonun doğal hedefleridir. DNA'da hatalı baz katılımı, mutasyonlar, zincir kırılmaları ve nihayetinde hücre ölümü ile sonuçlanan oksidatif değişiklikler meydana gelir. Proteinlerin oksidasyonu hücre içinde üstlendikleri görevi yerine getiremeyen ve hatalı işleyen enzimlerin ortaya çıkmasına neden olur. Lipidler, hücre zarının önemli bir yapı taşı olup, özellikle doymamış yağ asitleri kolaylıkla okside olarak nihayetinde hücre bütünlüğünü tehdit eden daha ileri oksidatif hasara yol açan zincirleme tepkimeleri başlatabilirler (49).

### 3.2.2- Serbest Radikallerin Kaynakları

#### 3.2.2.1- Eksojen Kaynaklar

- ✓ İyonlaştırıcı radyasyon
- ✓ Ultraviyole ışın
- ✓ Çevre kirleticileri
- ✓ Sigara dumanı (37).

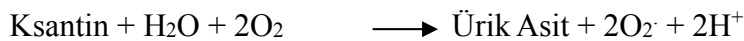
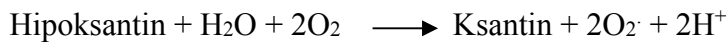
#### 3.2.2.2- Endojen Kaynaklar

##### 3.2.2.2.1- Küçük Moleküllerin Otooksidasyonu:

Çözünebilir özelliği olan ve nötral sıvı ortamda oksido-redüksiyon reaksiyonlarına girebilen küçük moleküller serbest radikal oluştururlar. Örneğin tiyol, hidrokarbon, katekolamin, flavin ve tetrahidroproteinler.

##### 3.2.2.2.2- Enzim ve Proteinler:

Birçok enzim, katalitik döngüleri sırasında serbest radikallerin açığa çıkışını sağlar (35). Bunlardan biri olan ksantin oksidaz, normalde nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder. Ancak in vivo olarak oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve  $O_2^{-\cdot}$  i üretimine neden olur. Ksantin oksidaz, hipoksantini ksantine veya ksantini ürik asite oksitler (50).



Glikolat oksidaz ve D-amino asit oksidaz tarafından katalize edilen reaksiyonlarda doğrudan hidrojen peroksit üretilebilir (37).

### **3.2.2.2.3- Mitokondrial Elektron Transportu:**

Hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondrial elektron transport zincirinden sızıntıdır (51). Elektron transport zinciri oksijeni suya indirgediği sırada serbest radikaller açığa çıkar. Mitokondri matriksi içerisine gerçekleşen elektron sızıntısı  $O_2^-$  oluşumu ile sonuçlanır (37).

### **3.2.2.2.4- Endoplazmik Retikulum ve Nükleer Membran Transport Sistemleri:**

Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda serbest radikallerin üretimi membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan meydana gelir. Nükleer membrandan açığa çıkan serbest radikaller özellikle DNA hasarına sebep olurlar (51).

### **3.2.2.2.5- Peroksizomlar:**

Hücre içi çok önemli  $H_2O_2$  kaynağıdır. Bu yapılarda ki D-amino asit oksidaz, urat oksidaz, L-alfa-hidroksi asit oksidaz ve yağ asidi açıl- CoA oksidaz gibi oksidazlar  $O_2^-$  üretmeden bol miktarda  $H_2O_2$  üretimine sebep olurlar. Peroksizomlarda CAT enzim aktivitesi de çok yüksek olduğu için sitozole ne kadar  $H_2O_2$  geçtiği bilinmemektedir (52,53).

### **3.2.2.2.6- Plazma Membranları:**

Serbest radikaller, plazma membranını geçerek veya membranda toksik reaksiyonları başlatarak hücrenin diğer kısımları ile reaksiyona girebilir. Membrandaki ansature yağ asitleri ve transmembran proteinleri serbest radikal hasarına açıktır. Lipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi mikrozomal ve plazma membranındaki enzimler tarafından katalizlenen reaksiyonlarda serbest radikaller oluşur (35).

### 3.2.2.2.7-Solunumsal Patlama:

Fagositik lökositler bir uyarıcı (opsonize mikroorganizmalar, C5a kompleman fragmanı ve lökotrien B4 gibi partiküler) tarafından uyarıldıklarında lizozomal komponentlerini dışarıya verirler. Buna bağlı olarak reaktif oksijen metabolitleri oluşumunun yanı sıra mitokondri dışında oksijen tüketiminde bir patlama (solunumsal patlama) olur. Fagosite edilmiş bakteriler solunumsal patlama ürünlerinin etkisiyle öldürülür. Fagositik hücreler oksidanlara karşı duyarlı olup, SOD (Süperoksit dismutaz) ve CAT gibi enzimlerle ve  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), askorbik asit (C vitamini) gibi antioksidanlarla kendilerini koruyabilirler (4).

### 3.2.3- Serbest Radikaller Hasarı Riski Altında Olan Hücresel Komponentler

#### 3.2.3.1- Membran Lipidleri

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde en önemli etkiyi lipidler üzerine gösterir. Bu olay lipid peroksidasyon olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyon üç aşamada incelenir.

1- Başlangıç Aşaması: Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerle doymamış yağ asidinin etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomu uzaklaştırılmasıyla başlar. Biyolojik sistemlerde reaksiyonu başlıca  $\cdot\text{OH}$  başlatır. Radikal, lipid molekülünden bir hidrojen atomu çıkartarak karbon merkezli lipid radikalinin ( $\text{R}\cdot$ ) oluşmasına neden olur.

2- Zincir Aşaması: Birinci aşamada meydana gelen  $\text{R}\cdot$  moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksit radikalini ( $\text{ROO}\cdot$ ) oluşturur. Oluşan  $\text{ROO}\cdot$  başka bir yağ asiti molekülü ile bir hidroperoksit ( $\text{ROOH}$ ) ve yeni bir  $\text{R}\cdot$  oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Bu  $\text{R}\cdot$  yeniden oksijen ile birleşir ve  $\text{RH}$ 'dan yeniden bir  $\text{H}^+$  ayrılmasını sağlar. Başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devam eder

3- Zincir Uzamasının Durması ve İkincil Ürünlerin Oluşması: Hidroperoksitler veya bunlara bağlı olarak ortaya çıkan serbest radikaller ya birbirleriyle reaksiyona girerek kondenzasyon ürünlerini verirler ya da antioksidanlar ile reaksiyona girerek tepkimeyi bitirirler.

Zincir aşamasında açığa çıkan hidroperoksitler son derece dayanıksız ürünler olup zincirde açılmalar şeklinde yapısal bozulmalara uğrayarak alkanlar, alkenler, aldehidler, ketonlar, karboksilik asitler gibi metabolik ürünlere dönüşürler.

Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan Malondialdehid (MDA) mutajenik etki göstermektedir. MDA, üç ya da daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda meydana gelir. Lipid peroksidasyonun şiddetini belirleyen bir üründür (54,55).

### **3.2.3.2- Proteinler**

Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerde fragmentasyon, çapraz bağlanma, protein agregasyonu ve otofluoresan indüksiyonu gözlenir. Bu nedenlere bağlı olarak bazı enzimler inaktive, bazı enzimler uygun inhibitörün inaktivasyonu ile aktive olurlar (56).

### **3.2.3.3- Karbonhidratlar**

Glikoz gibi monosakkaritler fizyolojik pH ve sıcaklıkta otooksidasyona uğrayarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroksitler, okzoaldehitler meydana gelir. Bir glikozaminoglikan olan ve bağ dokunun dayanıklılığının sağlanmasında etkin görev alan hyalüronik asitin O<sub>2</sub><sup>-</sup> tarafından depolimerize edilmesiyle bağ dokuda bozulmalar ve bağ doku sıvısının akışkanlığında kayıplar meydana gelir (54,55).

### **3.2.3.4- Nükleik Asitler**

Serbest radikaller, DNA üzerinde etki göstererek nükleik asit modifikasyonlarına ve sonuçta kromozom değişikliklerine bağlı olarak mutasyonlara neden olurlar. DNA sıkı heliks yapısında düzenlenmiştir. Bundan dolayı serbest radikallerle temasa bağlı değişimler azdır. Oksidatif hasar DNA'da çoğu mutajenik

olan lezyonlara neden olur. Bu lezyonlar glikozilaz, endonükleaz ve ekzonükleaz gibi tamir enzimleri tarafından iyileştirilebilir (36,55).

### 3.2.4- Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Radikaller, rastgele tepkimeye girme kapasitesine sahip olduklarından neredeyse tüm hücre bileşenlerine zarar verirler (37). Organizma radikal oluşumunun engellenmesi ya da bunlar tarafından başlatılan reaksiyonların durdurularak olumsuz etkilerinin engellenmesi amacıyla moleküler ve enzimatik savunma sistemleri geliştirir. Antioksidan savunma sisteminde  $\alpha$ - tokoferol,  $\beta$ - karoten, askorbik asit gibi moleküler ve SOD, GSH-Px, CAT gibi enzimatik antioksidanlar önemli rol oynarlar (55).

Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma (4);

#### ✓ Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Katalaz (CAT)

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon-S-Transferaz (GST)

Glutatyon Redüktaz (GSSG-R)

Hidroperoksidaz

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

#### ✓ Nonenzimatik Antioksidanlar

Glutatyon (GSH)

Albumin

Askorbat (C vitamini)

Transferrin

$\alpha$  -Tokoferol (E vitamini)

Seruloplazmin

$\beta$ -Karoten (A vitamini prekürsörü)

Ferritin

Ürat

Melatonin



Flavonoidler

Laktoferrin

Bilirubin

Sistein

### 3.2.4.1- Enzimatik Antioksidanlar

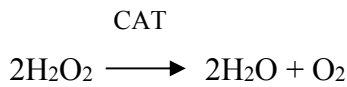
#### 3.2.4.1.1- Süperoksit Dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1):

Süperoksit dismutaz' lar,  $O_2^{\cdot-}$ ' nin  $H_2O_2$ ' e dismutasyonunu katalizler. SOD' un her biri kendine özgü bir subsellüler yerleşim ve farklı doku dağılımı gösteren üç formu vardır. Bakır çinko süperoksit dismutaz (Cu-Zn SOD), her biri bakır ve çinko içeren iki protein alt biriminden oluşan formudur. Mangan süperoksit dismutaz (MnSOD), her biri tek mangan içeren dört protein alt biriminden oluşan formudur. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (ECSOD), salgısal bakır ve çinko içeren formudur. Fibroblast ve endotelial hücreler tarafından sentezlenir (37).



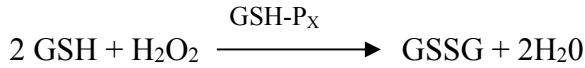
#### 3.2.4.1.2- Katalaz ( $H_2O_2:H_2O_2$ oksidoredüktaz, EC 1.11.1.6):

CAT, yapısında dört hem grubu taşıyan bir hemoprotein olup özellikle kan, kemik iliği, mukoz zarlar, karaciğer ve böbrekte bulunur. Dokularda başlıca peroksizomlara yerleşen bir enzimdir (54). CAT enzimi,  $H_2O_2$ 'i su ve oksijene dönüşümünü katalize eder (37).



#### 3.2.4.1.3- Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px, EC1.11.1.9):

GSH-Px enziminin, substrat spesifikliğine bağlı olarak selenyum (Se) bağımsız ve Se bağımlı olmak üzere iki tipi tanımlanır. Se bağımsız enzimin etkisi  $H_2O_2$  dışındaki organik hidroperoksitler üzerinedir. Se bağımlı GSH-Px ise ayrıca  $H_2O_2$  üzerine etki gösterir. GSH ve GSH-Px varlığında  $H_2O_2$ ' nin redüksiyonu GGSG-R aktivitesi için gerekli olan NADPH'ları sağlayan pentoz fosfat yoluyla ilişkilidir (57).



GSH-P<sub>x</sub> en yüksek etkinliğini karaciğer ve alyuvalar olmak üzere tüm dokularda gösterir. Se bu enzimin yapısında yer alır ve plazma Se azlığı alyuvardaki enzim etkinliğini düşürür. E vitamini ve Se, oksidatif hasara karşı birbirlerini tamamlayıcı rol oynarlar (58).

### 3.2.4.2- Nonenzimatik Antioksidanlar

#### 3.2.4.2.1- Glutatyon (GSH):

GSH, glutamik asit, sistein, glisin içeren bir tripeptittir. Glutatyon dokularda indirgenmiş glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG) olmak üzere iki formda bulunur (57). Hücre içi ortamın en önemli antioksidan molekülü olan GSH; aminoasitlerin transportu, proteinlerdeki sülfidril gruplarının redükte halde tutulması ve ksenobiyotiklerin zehirsizleştirilmesi gibi birçok fizyolojik fonksiyona sahiptir. Ayrıca protein ve DNA sentezinde de önemli rol oynar (57,59).

#### 3.2.4.2.2- α- Tokoferol (E vitamini):

Tokoferoller ve tokotrienoller, E vitamini benzeri maddelerdir (60). Her iki sınıfta yer alan bileşikler belirgin antioksidan özelliklere sahiptir. Tokoferoller içerisinde en güçlü antioksidan özellik gösteren α- tokoferol'dür (37). E vitamini, serbest radikal türlerini toplayarak, zar fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerini oksidatif strese karşı koruma da ilk savunma hattını oluşturur (61,62).

#### 3.2.4.2.3- Askorbat (C vitamini):

C vitamini, hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır ve O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hipoklorit( ClO<sup>-</sup>), ·OH, ROO· ve <sup>1</sup>O<sub>2</sub>'i tutar. Ayrıca lipidleri sıvı peroksillerden korumada protein tiolleri, α-tokoferol, bilirubin ve ürattan daha etkilidir. LDL'nin oksidatif değişimini inhibe eder (60).

#### 3.2.4.2.4- $\beta$ -Karoten (A vitamini prekürsörü):

A vitamininin öncül maddesi olan  $\beta$ -karotenin açık zincirli analogu olan likopen, biyolojik kaynaklı karotenoidler içerisinde en etkili olanıdır. Nitrojen dioksit ( $\text{NO}_2$ ) ve sülfonil ( $\text{RSO}_2$ ) radikallerini yakalayarak oluşan beta karoten radikali, radikal olmayan ürünlere parçalanır (60).

#### 3.2.4.2.5- Melatonin:

Melatonin, yüksek toksik güce sahip  $\cdot\text{OH}$  'ni ortadan kaldırır. Güçlü antioksidan enzim olan GSH-Px aktivitesini de stimüle eder. Glutasyon ve mannitol ile karşılaştırıldığında özellikle DNA gibi makromolekülleri oksidatif hasara karşı daha güçlü koruduğu ortaya çıkmıştır (63).

Seruloplazmin, ferritin, laktoferrin ve transferrin gibi geçiş metallerini bağlayan proteinler, Fe ve Cu 'ın  $\cdot\text{OH}$  oluşumunda rol almalarını engeller (37).

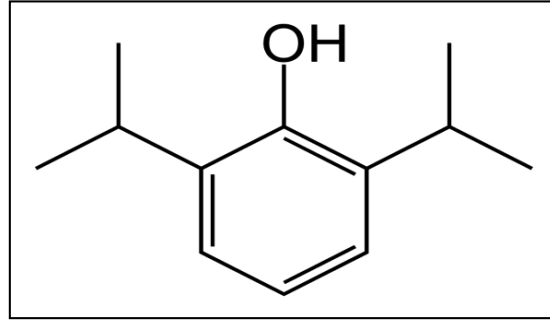
#### 3.2.5- Propofol

Lipofilik bir alkilfenol (2, 6- diizopropil fenol) olan propofolün 1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda anestezik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (16). Sedasyon, anestezi indüksiyonu ve sürdürülmesi amacıyla kullanılan propofol, küçük hayvanlarda kastrasyon, kulak yıkanması, biyopsi alınması gibi kısa süreli işlemlerde kullanılabilir (64, 17). Propofol oda sıcaklığında yağ halindedir ve damar içi olarak uygulanamaz. Bu sebeple, ilk olarak çözüldürücü ajan olan hint yağı (Cremaphor EL) ile hazırlanmıştır. Ancak, taşıt maddenin düzeyi düşükten yükseğe değişen histamin salınımına yol açması üzerine bileşiminde Cremaphor EL bulunan tüm anestezik maddelerin insanlarda kullanımı yasaklanmıştır (16).

##### 3.2.5.1- Fizikokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı 2, 6- diizopropil fenol olarak tanımlanan propofolün mevcut formülasyonları % 1 veya % 2 propofol , % 10 soya yağı, % 2.25 gliserol ve % 1.2 yumurta fosfatidleri içerir (65). Anılan formülasyonun görünümü süt benzeri olmakla birlikte, damar içi yolla uygulanması mümkündür (16). Ayrıca bakteriyel ve fungal büyümeyi engellemek için EDTA veya sodyum metabisülfid eklenmiştir (65). Ağrılı

işlemlerde hastanın tepkisini asgariye indirmek için analjezik etkiye sahip olmayan propofol ile eşzamanlı analjezik uygulaması yapılmalıdır (64).



**Şekil-3.1.** Propofolün Kimyasal Yapısı (2,6 - diizopropil fenol) (66).

### 3.2.5.2- Metabolizması

Propofol, karaciğerde glukoronid ve sülfatla konjugasyonu sonucunda idrarla vücuttan atılır (16). Propofolün glukuronidasyonunun gerçekleştiği başlıca yer karaciğer ise de, pek çok türde böbrek ve gastrointestinal dokularda da ekstrahepatik glukuronidasyon şekillenir (64). Koyunlarda propofolün ekstrahepatik metabolizması toplam metabolizmasının büyük bir bölümünü oluşturur (67). Karaciğer fonksiyonu normal hastalar ile siroz hastaları karşılaştırıldığında herhangi bir farmakokinetik farklılık saptanmamıştır (68).

### 3.2.5.3- Farmakokinetik Özellikleri

Kandan dokulara dağılımı hızla gerçekleşen propofolün etkisi kısa sürede açığa çıkar. Beyinden çevre dokulara yeniden dağılımının hızla gerçekleşmesi ise etkisinin kısa sürmesine neden olur. Çevre dokulara yaygın olarak dağılan propofol spesifik sitokrom P450 enzimleri tarafından hızla metabolize edilir (64). Propofol güçlü etkili bir hipnotiktir (68). Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği bildirilmektedir (69). Propofolün atılma yarı ömrünün uzun olmasının nedeni lipofilik doku kompartmanlarından yavaş salınmasıdır. İnfüzyon uygulamalarının sonucunda santral kompartman daha yüksek yoğunlukta ilaç içerir. Santral kompartmandaki propofol yoğunluğu yeniden dağılım ve hızlı metabolizma yoluyla azalır. Böylece propofol etkisi ortadan kalkar (16).

#### **3.2.5.4- Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi**

Propofol, kan basıncında belirgin oranda ve beraberinde kalp debisinde azalmaya neden olur. Anestezinin uyarımı ve sürdürülmesi amacıyla kullanılan propofol şiddetli oranda hipotansiyona neden olmazken, anestezinin sürdürülmesi amacıyla artan dozlarda uygulanan durumlarda birkaç dk süren hipotansiyon belirgindir. Propofol tarafından uyarılan damar genişlemesi, sistemik damar direncinde azalmaya ve kalp kası kontraktilitesinde de dozla ilişkili depresyona neden olur (68, 16). Propofolün neden olduğu hipotansiyon kalp atım hızı üzerinde baroreseptör aracılı bir artışa yol açmaz. Ancak opioidlerle beraber kullanılması durumunda tek başına kullanımına kıyasla kalp atım hızının azalmasında daha güçlü bir etki yaratır. Kedi ve köpeklerde kalp atım hızında asgari düzeyde değişikliğe neden olur. Hipovolemik köpeklerde kan basıncında önemli bir düşme gözlenir (64).

#### **3.2.5.5- Solunum Sistemi Üzerine Etkisi**

Propofol kullanımında en sık görülen yan etki apnedir. Propofol dozundaki yükselme tidal volum ve solunum sayısını azaltır bunun sonucunda apne ortaya çıkabilir. Bu yanıt merkezi solunum etkisinin doza bağımlı baskılanmasının ve karbondioksitin (CO<sub>2</sub>) artan kan yoğunluklarına karşı gelişen solunum yanıtının bir sonucudur (64). İnsanlarda propofol ile anestezi indüksiyonu sonrası apnenin gözlenme sıklığının ve süresinin tiyopental ile kıyaslandığında biraz daha fazla olduğu belirlenmiştir (68).

#### **3.2.5.6- Sinir Sistemi Üzerine Etkisi**

Propofol, dopaminerjik yollar gibi merkezi sinir sisteminde kasılma benzeri krizlere neden olan bölgeler üzerinde etki gösterir (16). Propofol uygulamasını takiben insan ve köpeklerde opistotonus, kas fleksiyonu, seyirme, sallanma, ekstensiyon hareketleri gibi spontan hareketlerin ve generalize rand mal nöbetlerinin gözlemlendiği birkaç vaka çalışması bulunmaktadır (70, 71, 72).

#### **3.2.5.7- Diğer Etkileri**

Tiyobarbitüratlar ile karşılaştırıldığında propofol ile anestezide hasta daha kısa sürede kendine gelir. Propofol, göz içi basıncı düşürdüğü için oftalmik

işlemlerin çoğunda tercih edilebilir. Propofol uygulaması sonrasında hastanın karaciğer, böbrek ve hematolojik fonksiyonları değişmez. Hayvanlarda propofolün gastrointestinal motilite üzerinde de önemli bir etkisi gözlenmemiştir (16). Propofolün sıçan karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonun başlamasını geciktirdiği (18) ve beyin sinaptozomlarında MDA oluşumunu baskıladığı bildirilmiştir (73). Ferril ve oksoferril radikallerine kıyasla ·OH' ne karşı daha güçlü etkinlik gösteren propofolün antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin iskemi reperfüzyon hasarı gözlenen hastalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir İskemi öncesinde ve reperfüzyon sırasında 1.2 µg/ml dozda propofol uygulaması ile birlikte iskemi gelişikten sonra yüksek yoğunlukta propofol uygulanmasının kalp dokusunda lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmektedir (74, 75). Propofolün antioksidan özellikleri kısmen peroksinitrit üzerindeki süpürücü etkisi ile açıklanabilir (76).

### **3.2.5.8- Yan Etkileri**

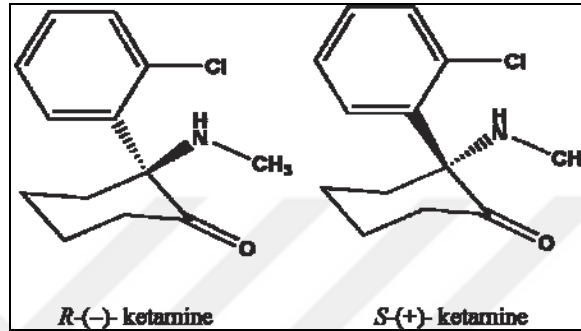
Propofol sedasyon ve anestezi oluşturmak amacıyla karaciğer ve böbrek hastalarında kullanılabilir. İnsanlarda enjeksiyonu takiben ortaya çıkan ağrı, üst kolun daha geniş çaplı damarlarına yapılan enjeksiyon ile kıyaslandığında elin üst yüzeyindeki ince venlere yapılan enjeksiyonda daha fazladır. Enjeksiyona karşı gelişen tepkimeler aşırı olduğunda lidokain uygulanabilir. Propofol kullanımında en fazla görülen yan etkiler; solunum depresyonu ve apnedir. Mukoz membranlarda siyanoza neden olma eğilimi bakımından kendine özgü bir maddedir (64).

### **3.2.6- Ketamin**

Dissosiyatif anesteziklerden ketamin 1970' lerden bu yana veteriner cerrahiye girmiştir. Bu grupta bulunan maddeler dissosiyatif anestezi diye adlandırılan ve 'çevreden kopma' durumuyla belirginleşen bir anesteziye neden olurlar. Hasta uyanık gibi gözükür ancak çevreden gelen uyarılara cevap veremez, uyarılara karşı kornea, pupilla gibi ve diğer refleksler cevap verir (77). Ketamin, doza bağlı olarak sedatif, analjezik ve anestezik etki gösterir (78).

### 3.2.6.1- Fizikokimyasal Özellikleri

Ketamin HCl, 2-(O-klorofenil-)-2-metilaminosiklo heksanon hidroklorür, kendine has kokulu, beyaz renkte, kristalize bir tozdur (79). Molekül ağırlığı 238 kd'dur, pKa'sı 7.5 olup, su ve metanolde çok hızlı, alkol ve kloroformda daha yavaş çözünür, S(+) ve R(-) olmak üzere iki optik enantiyomeri bulunur (79,80).



Şekil-3.2. Ketaminin Optik İzomer Formülleri (81).

### 3.2.6.2- Metabolizması

Ketamin, karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilerek önce N-demetilasyona uğrar ve norketamine dönüşür. Daha sonra hidroksilasyona uğrar ve hidroksinorketamin oluşur. Yıkım ürünlerinin konjugasyonu sonucu suda çözünen derivelere dönüşür ve idrarla atılırlar. Norketamin belirgin düşük bir aktivite gösterirken aktif metabolit ketamindir (82).

### 3.2.6.3- Farmakokinetik Özellikleri

Ketaminin, lipit çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle intravenöz ya da intramüsküler uygulanmayı takiben etkisi kısa süre sonra başlar (3). Hızla yağ doku, beyin ve karaciğer olmak üzere, vücudun tüm dokularına dağılır ve plazma proteinlerine %50 dolayında bağlanır (77, 83).

### 3.2.6.4- Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Diğer anesteziiklerden farklı olarak ketamin, arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı ve kalp debisinde artışa neden olur. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler sempatik

sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır (84).  $\alpha_2$ - agonistler, ketaminin kardiyak stimülasyon etkisini azaltır veya tamamen ortadan kaldırır. Şok durumundaki hayvanlarda yaşama şansı halotan anestezisi uygulananlardan daha yüksektir. Genel durumu iyi olmayan ve hipovolemik hastalarda başarılı sonuçlar verir (3, 26).

### **3.2.6.5- Solunum Sistemine Üzerine Etkisi**

Ketamin geçici olarak solunumu deprese edebilir ve doza bağımlı olarak apneye sebep olabilir (3, 83). Oda havasını spontan olarak soluyan hastalarda intramüsküler yolla 10-15 mg diazepam ve 60 saniye süre içerisinde 2 mg/kg dozda uygulanan ketamin PaO<sub>2</sub> düzeyinde önemli bir değişikliğe neden olmaz. Ketamin anestezisi sırasında CO<sub>2</sub> artışına karşı solunum yanıtı korunur. Damar içi yolla hızlı infüzyon şeklinde verildiği durumlar haricinde ciddi bir solunum sistemi baskılanmasına yol açmaz. Tükürük bezlerinin ve trake ile bronş yerleşimli mukus salgılayan bezlerin salgısı ketamin uygulamasıyla artar. Bu nedenle ketamin uygulaması antisiyalog kullanımını gerektirir (80). Tek başına kullanılması durumunda yutak ve gırtlak reflekslerinin etkinliği korunur (77).

### **3.2.6.6- Sinir Sistemi Üzerine Etkisi**

Merkezi sinir sisteminde birincil derecede talamokortikal sistemi etkileyerek talamusun sentralindeki nöronları deprese ederken limbik sistemi aktive eden ketamin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini antagonize eder ve böylece antikonvülzan etki oluşturabilir (3). Analjezik etki bazı opioid reseptörleri ile etkileşmesine bağlı olarak ortaya çıkar (79). Ketamin postoperatif analjezi amacıyla iskelet kasları ve ekstremitelerde operasyonlarından sonra kullanımı önerilir (3). Ketamin kullanımı, serebral vazodilatasyona ve sistemik kan basıncında artışa yol açarak serebral kan akışını artırır, buna bağlı olarak da serebrospinal sıvı basıncında artışa neden olur (80).

### **3.2.6.7- Diğer Etkileri**

Ketamin, kedilerde karaciğerde metabolize olma oranı oldukça düşük olmasına rağmen köpek ve atlarda büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Köpeklerde yüksek dozda ketamin uygulaması karaciğer enzim düzeylerini artırır



ancak hepatic disfonksiyona neden olmaz (3). Ketamini, hepatic ve renal disfonksiyonlu hastaların sağlıklı olanlar kadar sürede metabolize etmeleri mümkün olmadığından uyanma süresi uzar. Hepatic ve renal disfonksiyonlu hastalarda kullanımı kontrendikedir (3, 85).

### 3.2.6.8- Yan Etkileri

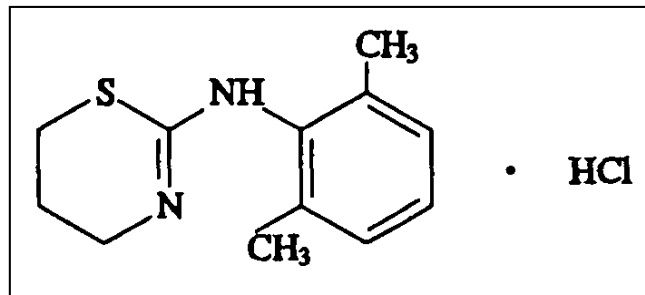
Ketamin, tek başına kullanılabileceği gibi; kas tonusunda artış, titreme, vücut sıcaklığında artış ve intraokuler ile arteriyel basınçta artış gibi istenmeyen etkilerinin asgariye indirilmesi veya tümüyle ortadan kaldırılması amacıyla ksilazin ile kombinasyon halinde de uygulanabilir (26). İnsanlarda ketamin kullanımına bağlı olarak; hızlı ve zor solunum, apne, kalp aritmileri, laringospazm, bulantı, kusma, koordinasyon kaybı ve bulanık görme gelişir (79).

### 3.2.7- Ksilazin

Ksilazin, opioid yapıda olmayan bileşikler grubundan bir alfa-2 adrenoseptör agonisti olup anestezi, analjezik ve sedatif etkilere sahiptir (26, 86). İntramüsküler, intravenöz veya subkutan yolla uygulanabilir (87). Premedikasyon amacıyla yaygın olarak kullanılan bir tranklizan olan bu maddenin etkisine koyun ve keçiler son derece duyarlıdır (86, 88).  $\alpha_2$ - adrenoseptör agonistlerinin, ketamin ile kombinasyonu iyi derecede kas relaksasyonu ve analjezi sağlar (3).

#### 3.2.7.1- Fizikokimyasal Özellikleri

Ksilazin, kimyasal yapısı 2-(2,6-Ksilidino)-5,6-Dihidro-4H-1,3-Tiyazin'dir . Ksilazin, renksiz ve kristalize bir maddedir. Molekül ağırlığı 256,79 g/mol'dur. Suda kolay çözünür (89,90).



Şekil-3.3. Ksilazinin Kimyasal Yapısı (90).

### 3.2.7.2- Farmakokinetik Özellikleri

İntramüsküler olarak uygulandığında, uygulama yerinden hızla emilir (koyunlarda %17-73 oranında) . Emilme yarı ömrü 2.8-5.4 dk arasında değişir. Ksilazin, vücutta hızla, 20 kadar metaboliti oluşacak şekilde biyotransformasyona uğrar. İntravenöz olarak uygulandığında koyunlarda atılma yarı ömrü 23 dk' dır (77).

### 3.2.7.3- Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

$\alpha_2$ - adrenoreseptör agonistleri, sentral uyarı ve N.vagusa olan etkileriyle bradikardiye neden olur. Ksilazin, bradikardi ve kısa süreli hipertansiyonu takiben kalp debisi ve kan basıncında azalmaya yol açar. Kalp frekansındaki ve kalp debisindeki azalma, ketaminin sempatomimetik etkisi ile ılımlı düzeyde oluşur ancak kan basıncı ve sistemik damar direnci artar (3).

### 3.2.7.4- Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Klinik dozlarda uygulanması sonrasında solunum sayısı azalır. Kedi ve köpeklerde arteriyel pH, PaCO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> değişmez, atlarda ise minimum düzeyde düşme meydana gelir (3). Ksilazin uygulaması başlangıçta hızlı ve yüzeysel sonra yavaş ve derin solunuma neden olur (87).

### 3.2.7.5- Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

$\alpha_2$ - adrenoreseptör agonistleri,  $\alpha_2$ - adrenoreseptörlere bağlanıp norepinefrin salınımı engellerler. Böylece sedasyon ve analjezi oluştururlar. Santral sempatik aktivitede (hipotansiyon, bradikardi) ve periferik sempatik aktivitede ( nabız, kalp debisi) düşüşe neden olurlar (87).

### 3.2.7.6- Diğer Etkileri

Ksilazin, güçlü analjezik ve kas gevşetici etkilerinden dolayı premedikasyon amacıyla sık kullanılır ve genellikle uygulanan doza bağımlı sedatif-hipnotik bir etki gösterir (88, 91).

### 3.2.7.7- Yan Etkileri

Ksilazin ruminantlarda rumen hareketlerinde azalma veya kaybolma, regurgitasyon ve vücut ısısında düşmeye neden olabilir (77). Yüksek dozlarda ise hipotansiyona, kalp ve solunum frekansında azalmaya neden olur (89). Kedi ve köpeklerde kusma meydana getirir (92). Kısıraklarda uterus basıncını arttırarak gebeliğin çok erken veya geç dönemlerinde abortusa sebebiyet verebilir (87).



### 3.3- GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.3.1- Gereç

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığından yerel etik kurul onayı alınarak başlandı (08.05.2012 tarih ve 2012/49 sayılı).

Çalışma, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğinden sağlanan ortalama canlı ağırlığı  $43.27 \pm 4.76$  kg olan 1 yaşlarında, doğum yapmamış klinik olarak sağlıklı 28 adet Zom ırkı dişi koyun üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar eşit sayıda ( $n= 7$ ) ve rastgele biri kontrol olmak üzere dört gruba ayrıldı. Kontrol dışındaki gruplara üç farklı ilaç kombinasyonu uygulandı. Çalışmada yer alan hayvanların denemenin 12 saat öncesinden yem yemeleri ve su içmeleri engellendi.

#### 3.3.1.1- Kan Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri anestezik ajanların uygulanmasından önce (0.dakika) ve anestezik uygulamasının 15, 30, 60 ve 120. dk' larında vena jugularis'ten alındı. Aynı zaman aralıklarında heparinli enjektörlere alınan kanda, kan gazı düzeyleri zaman kaybetmeden taşınabilir EPOC Kan Gazları ve Elektrolit Cihazı (EPOC Blood Analysis, Ottawa, Canada) kullanılarak saptandı. Kan gazı cihazı vücut ısısına göre ayarlandı.

Plazma MDA ve eritrosit CAT aktiviteleri için heparin içeren vakumlu tüplere alınan kan örnekleri 3000 devir/dk/10 dk santrifüj edilerek plazma ve eritrositler ayrıldı. Örnekler analiz yapılincaya kadar  $-80^{\circ}$  C de muhafaza edildi. Plazma MDA ve eritrosit CAT aktiviteleri, spektrofotometre kullanılarak (UV-1601 UV-Visible Spectrophotometer, Shimadzu, Japan) belirlendi.

Hematolojik parametreler için her hayvandan iki adet olmak üzere vakumlu EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı ve Veteriner Kan Sayım Cihazı (MS4e Vet, Melet Schloesing, France ) ile hematolojik parametreler saptandı.

Biyokimyasal ve oksidatif parametreler için vakumlu jelli tüplere alınan kan örnekleri 3000 devir/dk/10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar analiz yapılncaya kadar -80° C de muhafaza edildi. Serumda bazı biyokimyasal parametreler Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD. bulunan biyokimya otoanalizör cihazı (Fujifilm Drı-Chem NX500i, Japan) ile saptandı.

Serumda TAS ile TOS otoanalizör cihazında (Abbot Aeroset, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) ticari kitler kullanılarak kolorimetrik olarak ölçüldü; OSİ hesaplandı.

### **3.3.1.2- Klinik Bulguların Elde Edilmesi**

Hayvanlarda kalp atım hızı, solunum sayısı ve vücut ısısı anestezi ajanlarının uygulanmasından önce (0. dk) ve anesteziklerin uygulanmasından 5, 10, 15, 30, 45, 60 ve 120. dk' larda ölçüldü. Kalp atım hızı bir steteskop aracılığıyla oskültasyon yöntemiyle doğrudan, solunum sayısı kosto-abdominal hareketler gözlenerek belirlendi. Vücut ısısı dijital bir termometre yardımıyla rektumdan ölçüldü.

### **3.3.1.3- Anestezi Grupları**

Grup 1 (Ksilazin-Ketamin): 0,1 mg/kg, i.v ksilazin uygulamasından 5 dk sonra 2,2 mg/kg, iv ketamin uygulandı.

Grup 2 (Ksilazin-Propofol): 0,1 mg/kg, i.v ksilazin uygulamasından 5 dk sonra 3 mg/kg, i.v propofol uygulandı.

Grup 3 (Ksilazin-Ketamin-Propofol): 0,1 mg/kg, i.v ksilazin uygulamasından 5 dk sonra 2,2 mg/kg, i.v ketamin ve 3 mg/kg, i.v propofol uygulandı.

Kontrol Grup: 5 cc iv. serum fizyolojik uygulandı.

Hayvanlar entubasyon yapılmaksızın ortamda bulunan havayı soludu.

### **3.3.1.4- Kullanılan Anestezik Ajanlar**

Ksilazin (Ksilazin Hidroklorür, 23,32 mg/ml, Rompun ® %2, Bayer)

Ketamin (Ketamin Hidroklorür, 100 mg/ml, Ketamol %10, Richter Pharma Ag),

Propofol (Propofol, 20 mg/ml, Propofol %2 Fresenius)

### 3.3.1.5- Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullandığımız tüm kimyasal maddeler Merck ve Sigma firmalarından temin edilmiştir.

### 3.3.2- Yöntem

#### 3.3.2.1- Kanın Eritrositlerde CAT Tayini İçin Hazırlanması

Heparinli tüpe alınmış kan, 3000 devir/dk' da 10 dk santrifüj edildi ve plazması aspire edildi. Eritrositler % 0.9 NaCl ile 3000 devir/dk/10 dk santrifüj edilerek üç defa yıkandıktan sonra 1:20 oranında  $\beta$ -Merkaptoetanol Na<sub>2</sub>EDTA ile dilüe edildi. Hemolizatlar 1:100 oranında saf suyla seyreltildi. Hemolizati stabilize etmek için içerisinde 1 ml hemolizata karşılık gelecek şekilde 20  $\mu$ l etanol katıldı. Hemolizat böylece 1:2000 oranında sulandırıldı. Hazırlanan hemolizatta CAT aktivitesi tespit edildi. Hb tayinleri için 1:20 oranında sulandırılan hemolizat kullanıldı.

#### 3.3.2.1.1- CAT Aktivitesinin Tayini

Deneyin Prensipleri:

Eritrosit CAT enzim aktivitesi ölçümü için Beutler metodu kullanıldı (93). CAT, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yıkımını katalize eder. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in CAT tarafından yıkım hızı, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in 230 nm dalga boyunda ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülür.

Ayraçlar

1- Tris Tamponu (pH:8.0) : 1M Tris-HCl, 5 mM Na<sub>2</sub>EDTA tamponu

2- 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : %30'luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ten hazırlandı

3- Stabilize edici çözelti : 0,05 ml  $\beta$ -Merkaptoetanol, 10 ml %10'luk Na<sub>2</sub>EDTA

## 4- %95'lik Etanol

Metot:

	Kör ( $\mu$ l)	Örnek ( $\mu$ l)
Tris Tamponu	50	50
10 mM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	–	900
Distile Su	930	30

İyice karıştırıldı. 37 °C'de 10 dk inkübe edildi.

Etanol ile 1:2000 Hemolizat 20 20

Sistemin optik dansitesindeki azalma 230 nm'de 0. ve 10. dk' da kaydedildi.

Eritrositte CAT aktivitesinin hesaplanması:

$$\frac{\left(\frac{OD2 - OD1}{t} \times \frac{1}{0.071 \times 0.02}\right) \times 1000}{Hb \text{ (gr/dl)}} = \text{Ü/gHb}$$

OD2: 10 dakika sonundaki absorbans

OD1: 0. dakikadaki absorbans

t : 10 dakika

0.071: Ekstinksiyon katsayısı

0.02 : Hemolizatın hacmi

### 3.3.2.2- Plazma MDA Düzeylerinin Tayini

Doymamış poli yağ asitlerinin peroksidasyonunun ürünlerinden olan MDA, Satoh (94) ve Yagi (95) 'nin tiyobarbütirik asit (TBA) ile reaktivitesi metodu kullanılarak ölçüldü.

### Deneyin Prensipleri:

Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Yağ asiti peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek, 532 nm dalga boyunda maksimum absorbanans gösteren pembe renkli bir kompleks oluşturur. MDA, yağ asiti oksidasyonunun spesifik yada kantitatif indikatörü değildir. Ancak lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi kolerasyon gösterir. Bu yöntem lipid peroksidasyon düzeylerinin saptanmasında en sık kullanılan yöntemlerden biridir (96, 97, 98, 99).

### Ayrıraçlar

1-0.084 N (N/12) Sülfirik Asit ( $H_2SO_4$ )

2-%10 Fosfotungstik Asit (PTA)

3-Tiyobarbütirik Asit (TBA) Ayracı : 33.5 mg TBA, 5 ml distile suda çözünür ve 5 ml Glasiyel Asetik Asit eklenerek 10 ml'ye tamamlanır. Ayracı günlük hazırlanır.

4- n-Bütanol

5-Standart : 1,1,3,3- Tetraetoksipropan (TEP)

### Metot:

	Örnek (ml)	Kör (ml)	Standart (ml)
Plazma	0.3	—	—
N/12 $H_2SO_4$	4.0	—	—
İyice karıştırıldı.			
% 10 PTA	0.5	—	—



İyice karıştırıldı. Oda ısısında 5 dk beklendi. 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant alındı. Presipitat kullanıldı.

Distile Su	3.0	–	–
------------	-----	---	---

Presipitat iyice homojenize edildi. 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Presipitat alındı.

Standart	–	–	1.0
----------	---	---	-----

Distile Su	4.0	4.0	4.0
------------	-----	-----	-----

Presipitat iyice homojenize edildi.

TBA Ayıracağı	1.0	1.0	1.0
---------------	-----	-----	-----

İyice karıştırıldı. Üstüne cam top konulan tüpler, kaynar suda 60 dk tutuldu.

Soğuttuktan sonra,

n-Bütanol	3.0	3.0	3.0
-----------	-----	-----	-----

Tekrar vorteksle karıştırıldı. 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek üst faz absorbansı 532 nm'de okundu.

Plazma MDA düzeyinin hesaplanması:

$$\text{Plazma MDA (nmol/ml plazma)} = 4.1 \times \frac{\text{Örneğin Optik Dansitesi}}{\text{Standartın Optik Dansitesi}} \times \frac{1}{0.3}$$

4.1: Standart katsayısı

0.3: Örneğin hacmi

### 3.3.2.3- Hemoglobin Tayini

Deneyin Prensibi:

Hemoglobin tayini, Siyanomethemoglobin yöntemiyle yapıldı (100). Ferrisiyanür Hb'deki Fe<sup>+2</sup>'i oksitleyerek, Fe<sup>+2</sup>'den Fe<sup>+3</sup>'e çevirir ve methemoglobine dönüşmesini sağlar. Bunu takiben potasyum siyanid ile stabil bir pigment olan

siyanomethemoglobin meydana gelir. Siyanomethemoglobin absorbanası 546 nm'de okunur.

#### Ayraçlar

1-Drabkin Çözeltisi: 50 mg KCN, 200 mg  $K_3Fe(CN)_6$  ve 1 gr  $NaHCO_3$  tartılarak bir miktar distile suda çözülür ve litreye tamamlanır.

2-Hemoglobin Standartı: Sigma Firmasının 18 gr liyofilize hemoglobin standartı 100 ml distile suda çözülür. Bu standart 18 gr/dl Hb içerir.

#### Metot:

	Kör (ml)	Standart(ml)	Örnek(ml)
Drabkin Çözeltisi	5.0	5.0	5.0
Hemoglobin Standartı	–	0.02	–
Hemolizat	–	–	0.02

Tüpler iyice karıştırıldı. Oda ısısında 20 dk bekletildi. 546 nm'de köre karşı diğer tüplerin absorbanası okundu.

#### Hesaplama:

$$\text{gr / dl Hb} = (\text{Örnek Abs.} / \text{Standart Abs.}) \times 18$$

#### 3.3.2.4- Total Oksidan Seviye (TOS) Tayini

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem kullanıldı (101, 102).

#### Deneyin Prensibi:

Oksidan moleküller ferroz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonu okside eder. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenele orange ile renkli bir kompleks oluşturur. Oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülür.

### Reaktifler

1.Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM xyleneol orange çözülerek hazırlanır.

2.Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidin dihidroklorid çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

### 3.3.2.5- Total Antioksidan Seviye (TAS) Tayini

Erel tarafından geliştirilen ve serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen tam otomatik bir metottur.

#### Deneyin Prensibi:

Fe<sup>2+</sup>-o-dianisidin kompleksi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile Fenton tipi reaksiyon sonucu ·OH oluşturur. ·OH indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülü ile reaksiyona girer ve sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Renk oluşumu dianisidyl radikallerinin ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılmasıyla artar. Örnekte bulunan antioksidan moleküller bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurur. Oluşan reaksiyon otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek kaydedilir.

### Reaktifler

1.Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu ( pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidin (3-3'-dimethoxybenzidine) ve 45 µM Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O çözülerek hazırlanır.

2.Reaktif 2: 7,5 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 75 mM Clark tamponu ( pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

### 3.3.2.6- Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif stresin bir belirteci olan Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), total oksidan seviyenin, toplam antioksidan seviyeye oranıdır (102).

### 3.3.2.7- İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için MINITAB istatistik yazılımı kullanıldı. Ölçümlerde elde edilen değerlerin grup içi kontrol değerleriyle karşılaştırılmasında DUNNETT testi, beş farklı periyotta alınan numunelerin kendi aralarında karşılaştırılmasında ise Tukey testi uygulandı. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort $\pm$ SS) cinsinden verildi.



### 3.4- BULGULAR

#### 3.4.1- Fizyolojik Parametre Bulguları

Ksilazin-ketamin kombinasyonunun uygulandığı Grup 1’de hiç bir hayvanda apne görülmedi. Bu grupta bir hayvanda (1 nolu) anestezi öncesi aşırı eksitasyon nedeniyle indüksiyon sıkıntılı şekillenirken, 4 ve 6 nolu olgularda hafif salivasyona rastlandı. Diğer olgularda görülen salivasyon artışının solunuma engel olmadığı tespit edildi. Bütün hayvanların yardım olmaksızın ayağa kalktığı ve bu sırada eksitasyon ya da inkoordinasyon şekillenmediği, tüm koyunlarda göz kapaklarının açık kaldığı gözlemlendi. Anestezi 1, 2, 3 ve 6 nolu olgularda orta derecede timpaniye neden oldu.

Ksilazin-propofol kombinasyonunun uygulandığı Grup 2’de 9, 10 ve 12 nolu olgularda apne gelişti. Tüm olgularda salivasyon artışı görülürken sadece 14 nolu olguda hafif salivasyona rastlandı. Ürinyasyon propofol uygulamasından sonraki 10.dk’ da sadece bir hayvanda (9 nolu) izlendi. Bu grupta bir koyun (9 nolu) dışında bütün hayvanların yardım olmaksızın ayağa kalktığı ve bu sırada eksitasyon ya da inkoordinasyon şekillenmediği saptandı. Sadece 12 nolu olguda göz kapaklarının açık kaldığı belirlendi. 9, 10, 11, 12 ve 14 nolu olgularda orta derecede timpaniye rastlandı.

Ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonunun uygulandığı Grup 3’te 17, 18, 19 ve 21 nolu olgularda apne şekillendi. Sadece 17 nolu hayvanda salivasyon görülmezken diğer hayvanlarda görülen salivasyon artışının solunuma engel olmadığı tespit edildi. Defekasyon sadece 17 nolu olguda meydana gelirken, Ketamin-propofol uygulamasından sonraki 5.dk’ da 15 ve 19 nolu koyunlarda ürinyasyon gözlemlendi. Bu grupta 15 ve 17 nolu koyunların dışında bütün hayvanların yardım olmaksızın ayağa kalktığı ve bu sırada eksitasyon ya da inkoordinasyon oluşmadığı saptandı. Ayrıca iki olgu (15 ve 20 nolu) dışında göz kapaklarının açık kaldığı, 15, 17, 18, 19, 20 ve 21 nolu olgularda orta derecede timpani oluştuğu saptandı.

Ksilazin-ketamin, ksilazin-propofol, ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonlarının uygulanmasında sonra gözlenen yan etkiler Tablo-3.1’de sunuldu.

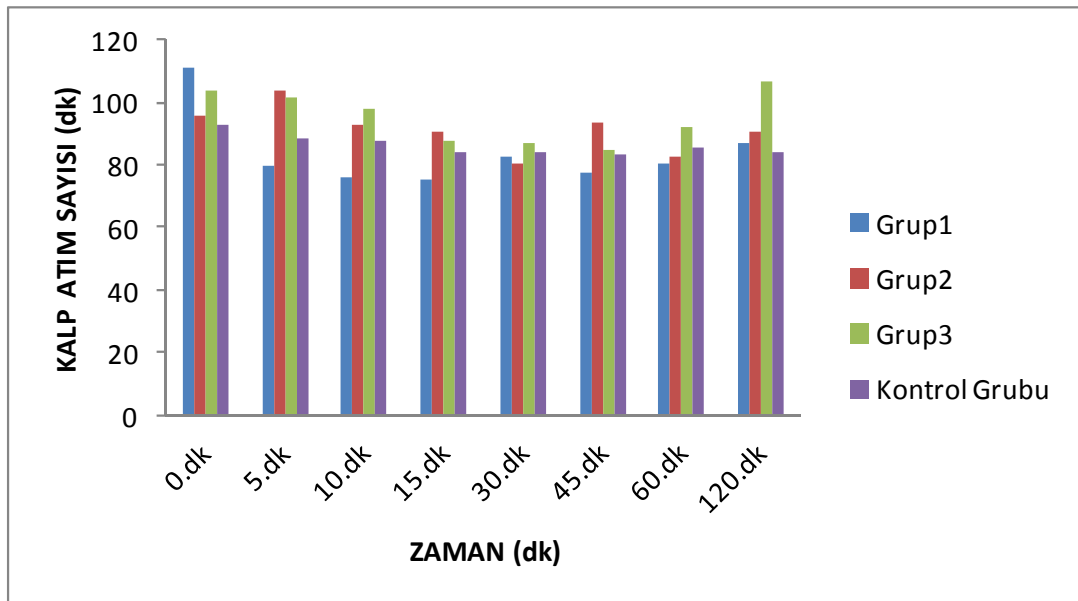
**Tablo-3.1.** Gruplarda gözlenen yan etkiler

Gözlenen Yan Etkiler	Grup 1 (7)	Grup 2 (7)	Grup 3 (7)
Apne	Gözlenmedi	3	4
Salivasyon	7	7	6
Ürinasyon	Gözlenmedi	1	2
Defekasyon	Gözlenmedi	Gözlenmedi	1
Timpani	4	5	6
Açık Göz Kapağı	7	1	5

(Sayılar, söz konusu bulguların gözlendiği hayvan sayısını ifade etmektedir.)

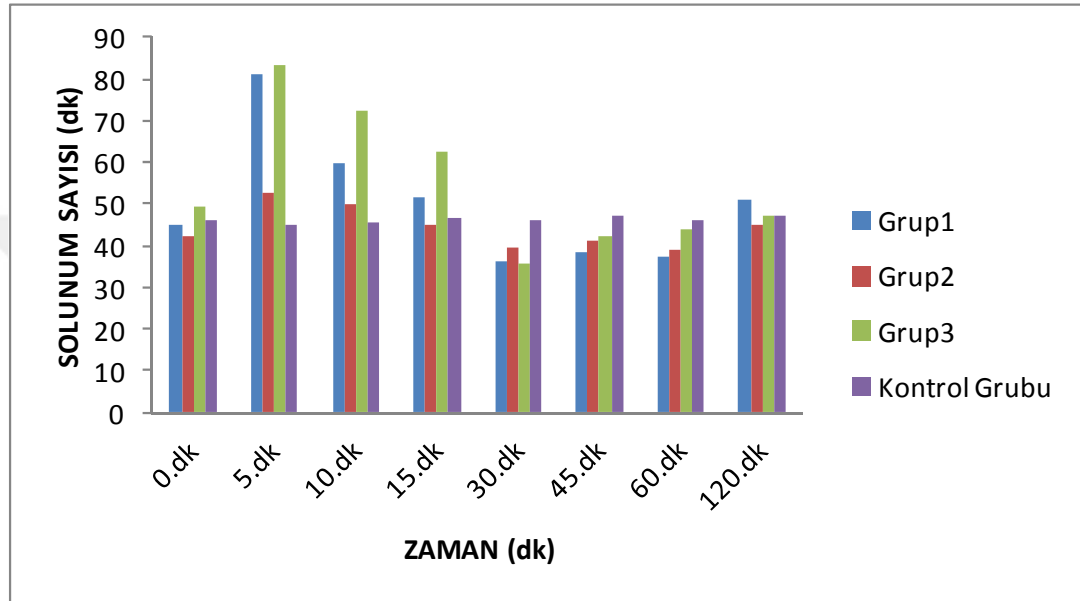
Gruplara ait fizyolojik parametrelerde meydana gelen değişimlere ilişkin bulgular Tablo-3.2’ de sunuldu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında sadece Grup 3’te kalp atım sayısında 120.dk’ da istatistiksel olarak önemli bir fark saptandı ( $p<0,01$ ). Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise sadece Grup 1’de meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli idi ( $p<0,001$ ).

**Şekil-3.4.** Kalp atım sayısı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



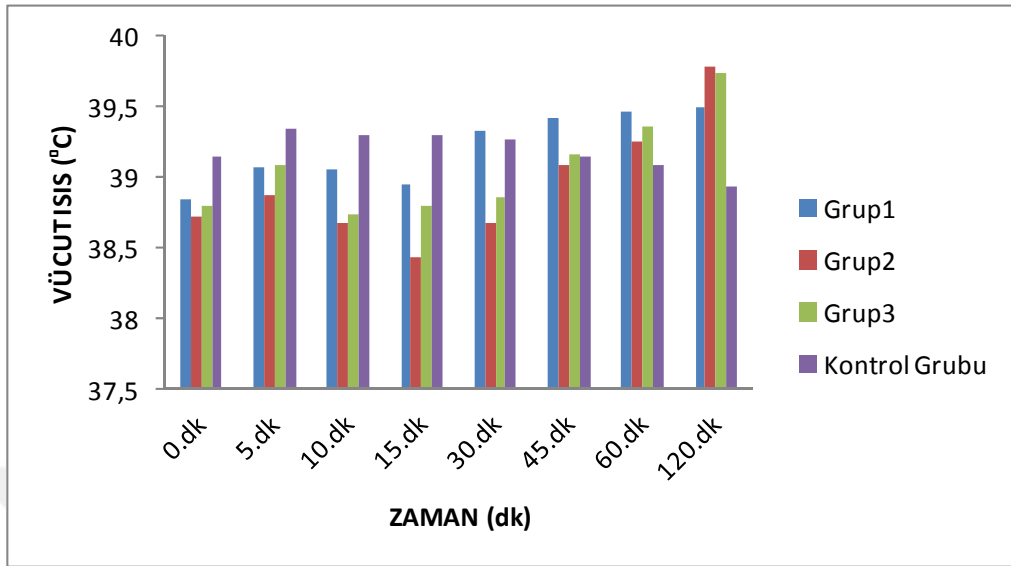
Kontrol grubu ile kıyaslandığında Grup1 ve Grup 3'te 5.dk ile 30.dk' larda solunum sayısında meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise Grup 1 ve Grup 3'te meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli idi ( $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ).

**Şekil-3.5.** Solunum sayısı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Kontrol grubu ile kıyaslandığında vücut ısısında Grup 2'de 10., 15., 30. ve 120.dk' da ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ), Grup 3'te ise sadece 120.dk' da ( $p<0,01$ ) istatistiksel olarak önemli bir fark bulundu. Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise her üç grupta meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli idi ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

Şekil-3.6. Vücut ısısı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.





**Tablo-3.2.** Grupların kalp atım sayısı, solunum sayısı ve vücut ısısı değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)		GRUP 2 (7)		GRUP 3 (7)		KONTROL GRUBU (7)		P
		ORT ± SS	SS	ORT ± SS	SS	ORT ± SS	SS	ORT ± SS	SS	
KALP ATIM SAYISI (dk)	0	110,86±	14,92 <sup>A</sup>	96±	5,66	104±	12,86	93,14±	21,75	0,138
	5	80 ±	3,27 <sup>B</sup>	104±	25,19	101,86±	34,85	88,57±	11,65	0,173
	10	76 ±	8,33 <sup>B</sup>	92,57 ±	18,96	98,29±	44,95	87,43±	13,94	0,431
	15	75,43±	13,35 <sup>B</sup>	90,29 ±	17,72	87,43±	20,32	84,00±	9,52	0,343
	30	82,29±	13,24 <sup>B</sup>	80,57 ±	14,68	86,86±	17,85	84,00±	8,33	0,855
	45	77,43±	14,18 <sup>B</sup>	93,71 ±	15,47	84,57±	10,18	83,43±	11,18	0,158
	60	80,29±	9,55 <sup>B</sup>	82,86 ±	7,90	92 ±	14,24	85,71±	10,80	0,239
	120	86,86±	13,01 <sup>ab,B</sup>	90,86 ±	9,72 <sup>ab</sup>	106,86±	15,78 <sup>a</sup>	84,00±	9,52 <sup>b</sup>	0,009
	P	0,000		0,173		0,523		0,844		
	SOLUNUM SAYISI (dk)	0	45,14±	8,86 <sup>BC</sup>	42,29 ±	8,28	49,14±	14,18 <sup>AB</sup>	46,29±	6,05
5		81,14±	26,70 <sup>a,A</sup>	52,57 ±	12,53 <sup>ab</sup>	83,43±	31,78 <sup>a,A</sup>	45,14±	6,82 <sup>b</sup>	0,005
10		60,00±	15,32 <sup>B</sup>	49,71 ±	10,29	72,57±	34,29 <sup>AB</sup>	45,71±	9,76	0,084
15		51,43±	5,38 <sup>BC</sup>	45,14 ±	8,23	62,29±	40,32 <sup>AB</sup>	46,86±	7,20	0,438
30		36,00±	4,00 <sup>b,C</sup>	39,43 ±	9,07 <sup>ab</sup>	35,43±	3,60 <sup>b,B</sup>	46,00±	6,22 <sup>a</sup>	0,013
45		38,29±	4,54 <sup>C</sup>	41,14 ±	9,16	42,29±	9,20 <sup>B</sup>	47,43±	6,29	0,177
60		37,14±	5,98 <sup>C</sup>	38,86 ±	12,38	44,00±	8,00 <sup>B</sup>	46,29±	3,90	0,154
120		50,86±	10,25 <sup>BC</sup>	45,14 ±	8,86	47,43±	5,86 <sup>AB</sup>	47,43±	3,60	0,577
P		0,000		0,139		0,003		0,998		
VÜCUT ISISI (°C)	0	38,84±	0,24 <sup>A</sup>	38,72 ±	0,45 <sup>BC</sup>	38,80±	0,27 <sup>C</sup>	39,14±	0,31	0,114
	5	39,07±	0,37 <sup>AB</sup>	38,87 ±	0,52 <sup>BC</sup>	39,09±	0,24 <sup>BC</sup>	39,34±	0,35	0,183
	10	39,05±	0,32 <sup>ab,AB</sup>	38,68 ±	0,50 <sup>b,BC</sup>	38,73±	0,23 <sup>ab,C</sup>	39,29±	0,40 <sup>a</sup>	0,017
	15	38,95±	0,40 <sup>ab,AB</sup>	38,43 ±	0,49 <sup>b,C</sup>	38,79±	0,28 <sup>ab,C</sup>	39,30±	0,37 <sup>a</sup>	0,004
	30	39,33±	0,39 <sup>a,AB</sup>	38,68 ±	0,51 <sup>b,BC</sup>	38,85±	0,19 <sup>ab,BC</sup>	39,26±	0,27 <sup>a</sup>	0,007
	45	39,42±	0,50 <sup>AB</sup>	39,09 ±	0,44 <sup>ABC</sup>	39,16 ±	0,39 <sup>BC</sup>	39,15±	0,25	0,441
	60	39,47±	0,53 <sup>B</sup>	39,25 ±	0,41 <sup>AB</sup>	39,36 ±	0,35 <sup>AB</sup>	39,08±	0,27	0,319
	120	39,49±	0,52 <sup>ab,B</sup>	39,78 ±	0,31 <sup>a,A</sup>	39,74 ±	0,45 <sup>a,A</sup>	38,93±	0,26 <sup>b</sup>	0,002
	P	0,025		0,000		0,000		0,248		

a-b: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ). A-B: Aynı sütundaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ).

### **3.4.2- Total Antioksidan Seviye (TAS) Analiz Bulguları**

Gruplar arası ve grup içi yapılan karşılaştırmalarda TAS düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

### **3.4.3- Total Oksidan Seviye (TOS) Analiz Bulguları**

Gruplar kontrol grubu ile kıyaslandığında TOS düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise sadece Grup 2' de meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,01$ ).

### **3.4.4- Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Analiz Bulguları**

Gruplar kontrol grubu ile kıyaslandığında OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise sadece Grup 2' de meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ).

### **3.4.5- MDA Analiz Bulguları**

MDA düzeyleri bakımından gruplar arası ve grup içi yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

### **3.4.6- CAT Analiz Bulguları**

CAT düzeyleri bakımından gruplar arası ve grup içi yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-3.3.** Grupların TAS, TOS, OSİ ve MDA ile CAT değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)		GRUP 2 (7)		GRUP 3 (7)		KONTROL GRUBU (7)		P
		ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	
TAS (mmol Trolox Equivalent/L)	0	1,19±	0,14	1,18±	0,13	0,97±	0,19	1,03±	0,26	0,094
	15	0,96±	0,27	1,05±	0,19	0,96±	0,29	0,80±	0,24	0,312
	30	1,02±	0,20	1,09±	0,20	1,05±	0,20	1,00±	0,25	0,872
	60	1,13±	0,10	1,05±	0,21	0,93±	0,22	0,89±	0,35	0,244
	120	1,09±	0,20	1,00±	0,28	1,08±	0,23	0,90±	0,33	0,559
	P	0,198		0,566		0,728		0,580		
	TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L)	0	11,91±	4,19	14,77±	1,32 <sup>A</sup>	11,58±	3,56	11,10±	1,39
15		9,31±	3,49	12,48±	1,54 <sup>AB</sup>	12,15±	4,23	10,13±	0,78	0,138
30		9,65±	3,56	10,40±	2,00 <sup>B</sup>	13,03±	2,97	10,31±	1,58	0,111
60		10,53±	2,28	10,54±	2,53 <sup>B</sup>	11,25±	3,43	9,62±	0,46	0,670
120		9,65±	3,50	9,49±	3,72 <sup>B</sup>	10,05±	2,23	10,67±	1,33	0,870
P		0,630		0,002		0,561		0,211		
OSİ	0	1,02±	0,38	1,27±	0,22 <sup>A</sup>	1,19±	0,25	1,18±	0,51	0,625
	15	0,99±	0,31	1,23±	0,31 <sup>A</sup>	1,35±	0,62	1,38±	0,43	0,339
	30	0,93±	0,28	0,96±	0,16 <sup>A</sup>	1,25±	0,21	1,16±	0,62	0,322
	60	0,94±	0,22	1,01±	0,19 <sup>A</sup>	1,21±	0,26	1,26±	0,54	0,237
	120	0,88±	0,24	0,94±	0,09 <sup>B</sup>	0,94±	0,14	1,38±	0,74	0,097
	P	0,911		0,017		0,269		0,915		

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)		GRUP 2 (7)		GRUP 3 (7)		KONTROL GRUBU (7)		P
		ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	
MDA (nmol/mL)	0	1,56±	0,41	1,95±	0,33	2,16±	0,49	1,83±	0,50	0,102
	15	1,12±	0,13	1,56±	0,45	1,79±	0,70	1,61±	0,46	0,086
	30	1,52±	0,62	1,64±	0,22	1,71±	0,32	1,44±	0,50	0,667
	60	1,36±	0,33	1,72±	0,32	1,85±	0,75	1,55±	0,39	0,282
	120	1,26±	0,30	1,97±	1,77	1,42±	0,42	1,51±	0,44	0,556
	P	0,215		0,851		0,236		0,579		
	CAT ( $1 \times 10^4$ Ü/g Hb)	0	77,86±	30,50	60,71±	14,42	55,57±	17,68	72,43±	7,55
15		75,00±	25,42	52,14±	36,13	52,14±	13,75	77,86±	11,14	0,088
30		63,57±	19,37	48,57±	20,56	53,29±	21,45	75,86±	13,16	0,058
60		72,14±	40,69	46,86±	20,42	60,39±	22,99	77,57±	16,41	0,172
120		78,57±	27,78	55,00±	17,19	55,14±	7,67	68,14±	10,42	0,054
P		0,879		0,807		0,922		0,533		

a-b: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0.05$ ).

A-B: Aynı sütundaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0.05$ ).

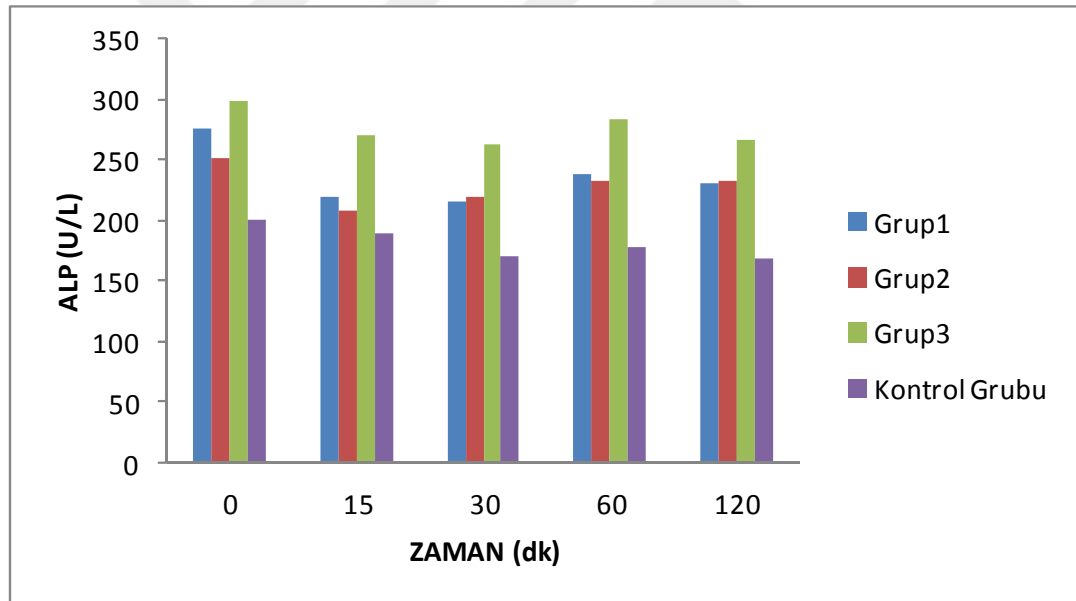
### 3.4.7- Biyokimyasal Analiz Bulguları

Biyokimyasal analiz sonuçları Tablo-3.4. de verildi. Gruplar kontrol grubu ile kıyaslandığında ALT, AST, LDH, albümin, total protein, kreatinin, kreatin kinaz, Mg ve P düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise ALT, AST, ALP, LDH, albümin, total protein, üre, kreatinin, Mg ve P düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark şekillenmedi ( $p>0,05$ ). Ancak Grup 2’de direkt bilirubin düzeyinde, Grup 3’te kreatin kinaz düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ).

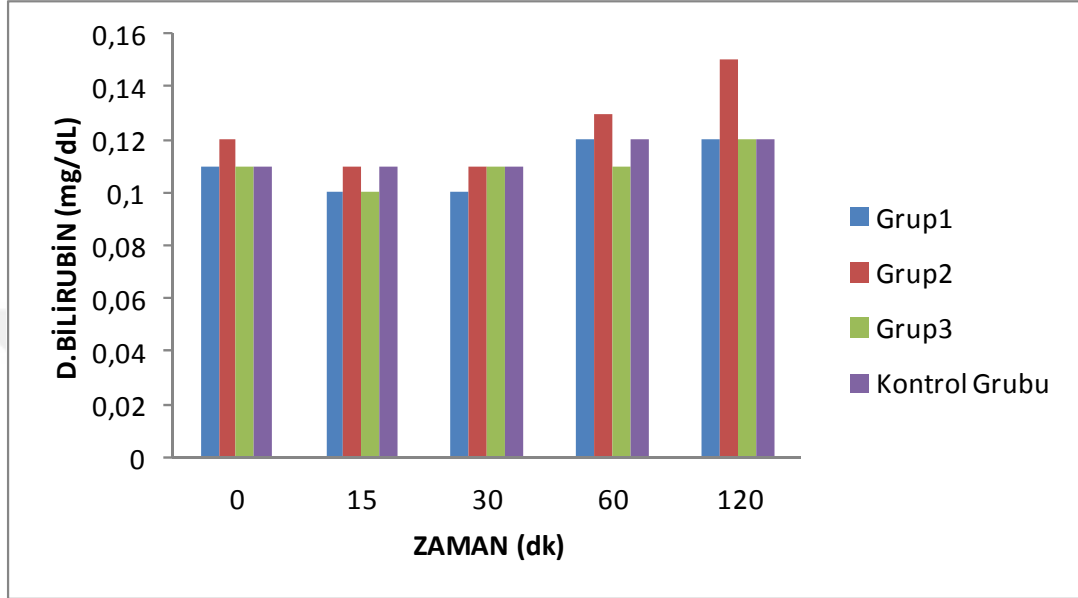
Kontrol grubu ile kıyaslandığında Grup 3’te ALP düzeyinde 30. ve 120.dk’larda meydana gelen artış istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ).

**Şekil-3.7.** ALP ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



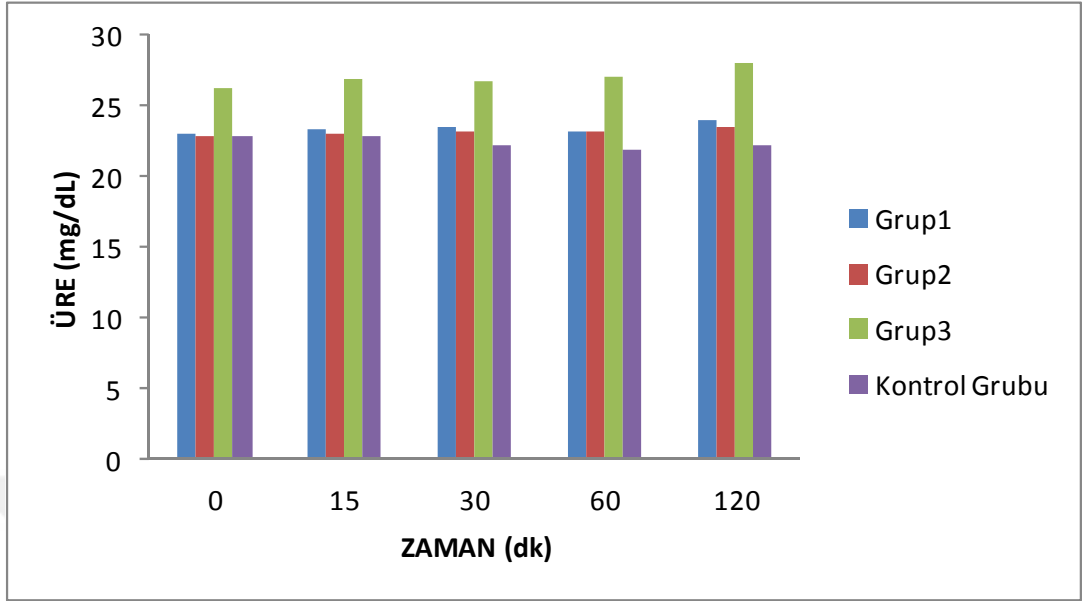
Kontrol grubu ile kıyaslandığında direkt bilirubin düzeyinde Grup 2’de 120.dk’ da meydana gelen artış istatistiksel olarak önemli idi ( $p<0,05$ ).

**Şekil-3.8.** Direkt Bilirubin ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Kontrol grubuna göre üre düzeyinde sadece Grup 3’de 15., 30., 60. ve 120.dk’ larda meydana gelen artış istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ).

Şekil-3.9. Üre ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



**Tablo-3.4.** Grupların biyokimyasal parametre değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)		GRUP 2 (7)		GRUP 3 (7)		KONTROL GRUBU (7)		P
		ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	
ALT (U/L)	0	20,29±	9,62	17,71±	3,15	18,86±	4,56	17,57±	5,68	0,836
	15	18,71±	7,99	16,14±	2,41	18,00±	4,93	17,57±	5,29	0,847
	30	19,00±	8,91	16,14±	2,61	17,71±	4,65	17,00±	4,24	0,807
	60	19,29±	9,18	16,29±	2,56	18,14±	4,78	16,29±	4,46	0,714
	120	20,14±	9,42	16,43±	2,99	18,86±	4,63	17,14±	4,74	0,649
	P	0,997		0,802		0,986		0,988		
	AST (U/L)	0	145,57±	53,71	123,86±	34,12	150,43±	22,11	146,29±	32,51
15		131±	47,79	110,57±	24,59	141,29±	20,39	142,14±	30,17	0,258
30		133,29±	51,83	114,43±	28,88	141,14±	17,99	138,29±	32,29	0,492
60		133,71±	48,45	118,57±	29,09	145,29±	22,55	135±	28,1	0,530
120		142±	55,48	123,57±	34,52	160,57±	28,55	138,71±	31,45	0,383
P		0,980		0,906		0,475		0,968		
ALP (U/L)	0	275,86±	125,74	251,86±	67,33	298,57±	86,62	199,71±	33,65	0,186
	15	218,57±	75,72	208,57±	53,47	270,43±	64,78	189,43 ±	29,44	0,087
	30	216,43±	68,45 <sup>ab</sup>	219,71±	59,26 <sup>ab</sup>	263,29±	55,2 <sup>a</sup>	171,14±	30,82 <sup>b</sup>	0,039
	60	238,86±	89,6	232,29±	69,68	283,14±	77,39	178,71±	43,82	0,087
	120	231,14±	73,45 <sup>ab</sup>	233 ±	75,21 <sup>ab</sup>	267,14±	54,85 <sup>a</sup>	169,43±	32,45 <sup>b</sup>	0,047
	P	0,729		0,786		0,872		0,439		
LDH (U/L)	0	677,1±	175,2	599±	76,9	616,9±	63	688,4±	95,6	0,371
	15	618,9±	160,4	544,6±	60,2	601,9±	60,7	662,9±	98,1	0,222
	30	630,3±	171,7	567,3±	62,8	594,9±	55,8	648,4±	96,2	0,504
	60	627,4±	184,9	589,3±	58,5	606,1±	58,7	635,7±	89,4	0,859
	120	664,1±	194,8	626,7±	65,7	651,4±	67	645,4±	104,4	0,949
	P	0,964		0,198		0,460		0,867		



	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)		GRUP 2 (7)		GRUP 3 (7)		KONTROL GRUBU (7)		P
		ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	
KREATİN KİNAZ (U/L)	0	330,57±	162,61	208,57±	40,8	224,57±	42,39 <sup>B</sup>	251,14±	49,75	0,080
	15	244,14±	124,09	203,29±	51,00	249,29±	52,76 <sup>B</sup>	254,43±	51,41	0,589
	30	263,4±	168,5	266,7±	77,3	253,3 ±	63,1 <sup>B</sup>	256,57±	56,15	0,994
	60	288,4±	230,7	388,4±	287,6	352,86±	159,2 <sup>AB</sup>	231,00±	60,62	0,493
	120	378,4±	317,5	453,1±	275,6	495,86±	114,6 <sup>A</sup>	216,29±	56,81	0,115
	P	0,768		0,057		0,000		0,591		
	KREATİNİN (U/L)	0	0,63±	0,05	0,63±	0,05	0,61±	0,04	0,66±	0,05
15		0,61±	0,04	0,63±	0,08	0,63±	0,05	0,64±	0,05	0,820
30		0,63±	0,05	0,63±	0,08	0,61±	0,04	0,61±	0,04	0,913
60		0,63±	0,05	0,63±	0,05	0,63±	0,05	0,61±	0,07	0,947
120		0,64±	0,05	0,71±	0,07	0,69±	0,07	0,64±	0,05	0,108
P		0,867		0,067		0,065		0,493		
ALBÜMİN (g/dL)	0	1,06±	0,18	1,07±	0,11	1,13±	0,08	1,04±	0,08	0,566
	15	0,97±	0,14	1,00±	0,08	1,06±	0,05	1,00±	0,08	0,398
	30	1,00±	0,16	1,04±	0,08	1,04±	0,05	1,00±	0,08	0,751
	60	0,97±	0,18	1,01±	0,07	1,04±	0,05	0,97±	0,08	0,533
	120	1,01±	0,17	1,01±	0,09	1,09±	0,07	0,99±	0,11	0,422
	P	0,863		0,566		0,069		0,610		
TOTAL PROTEİN (g/dL)	0	7,86±	0,90	8,00±	0,58	8,00±	0,00	8,14±	0,38	0,828
	15	7,14±	1,22	7,14±	0,69	7,43±	0,53	7,86±	0,69	0,340
	30	7,29±	1,25	7,29±	0,49	7,43±	0,53	7,57±	0,53	0,882
	60	7,29±	1,25	7,29±	0,49	7,43±	0,53	7,43±	0,79	0,975
	120	7,29±	1,25	7,43±	0,53	7,71±	0,49	7,57±	0,53	0,754
	P	0,816		0,063		0,107		0,205		

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)		GRUP 2 (7)		GRUP 3 (7)		KONTROL GRUBU (7)		P
		ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	
ÜRE (mg/dL)	0	22,97±	3,18	22,80±	2,44	26,27±	0,98	22,80±	3,33	0,055
	15	23,33±	2,90 <sup>ab</sup>	22,97±	2,27 <sup>b</sup>	26,83±	0,96 <sup>a</sup>	22,80±	3,35 <sup>b</sup>	0,020
	30	23,53±	3,24 <sup>ab</sup>	23,11±	2,09 <sup>b</sup>	26,79±	1,38 <sup>a</sup>	22,20±	3,03 <sup>b</sup>	0,014
	60	23,13±	3,39 <sup>ab</sup>	23,14±	2,33 <sup>b</sup>	26,99±	1,14 <sup>a</sup>	21,83±	2,98 <sup>b</sup>	0,007
	120	23,93±	3,61 <sup>ab</sup>	23,44±	2,33 <sup>b</sup>	28,01±	1,17 <sup>a</sup>	22,19±	3,54 <sup>b</sup>	0,005
	P	0,985		0,989		0,091		0,974		
	DİREKT BİLİRUBİN (mg/dL)	0	0,11±	0,03	0,12±	0,01 <sup>B</sup>	0,11±	0,01	0,11±	0,01
15		0,10±	0,00	0,11±	0,01 <sup>B</sup>	0,10±	0,01	0,11±	0,02	0,542
30		0,10±	0,01	0,11±	0,01 <sup>B</sup>	0,11±	0,01	0,11±	0,02	0,655
60		0,12±	0,02	0,13±	0,02 <sup>AB</sup>	0,11±	0,02	0,12±	0,02	0,424
120		0,12±	0,02 <sup>b</sup>	0,15±	0,03 <sup>a,A</sup>	0,12±	0,02 <sup>b</sup>	0,12±	0,02 <sup>b</sup>	0,039
P		0,158		0,001		0,331		0,632		
P (mg/dL)	0	5,96±	1,98	5,71±	0,77	6,28±	0,67	5,55±	1,05	0,703
	15	5,04±	1,93	5,54±	0,72	6,50±	0,82	5,26±	0,91	0,230
	30	5,51±	2,05	5,54±	0,93	5,79±	1,18	5,27±	0,83	0,914
	60	5,24±	1,71	5,48±	1,06	6,10±	0,71	5,46±	0,83	0,541
	120	5,29±	2,05	4,86±	0,97	5,62±	0,98	5,04±	0,94	0,727
	P	0,959		0,457		0,367		0,857		
Mg (mg/dL)	0	2,43±	0,28	2,42±	0,18	2,36±	0,19	2,32±	0,20	0,752
	15	2,22±	0,27	2,27±	0,14	2,32±	0,16	2,26±	0,19	0,825
	30	2,24±	0,23	2,31±	0,16	2,26±	0,16	2,21±	0,22	0,816
	60	2,22±	0,21	2,34±	0,14	2,26±	0,17	2,20±	0,19	0,494
	120	2,28±	0,19	2,32±	0,17	2,31±	0,20	2,28±	0,28	0,979
	P	0,434		0,511		0,789		0,840		

a-b: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ).

A-B: Aynı sütundaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ).

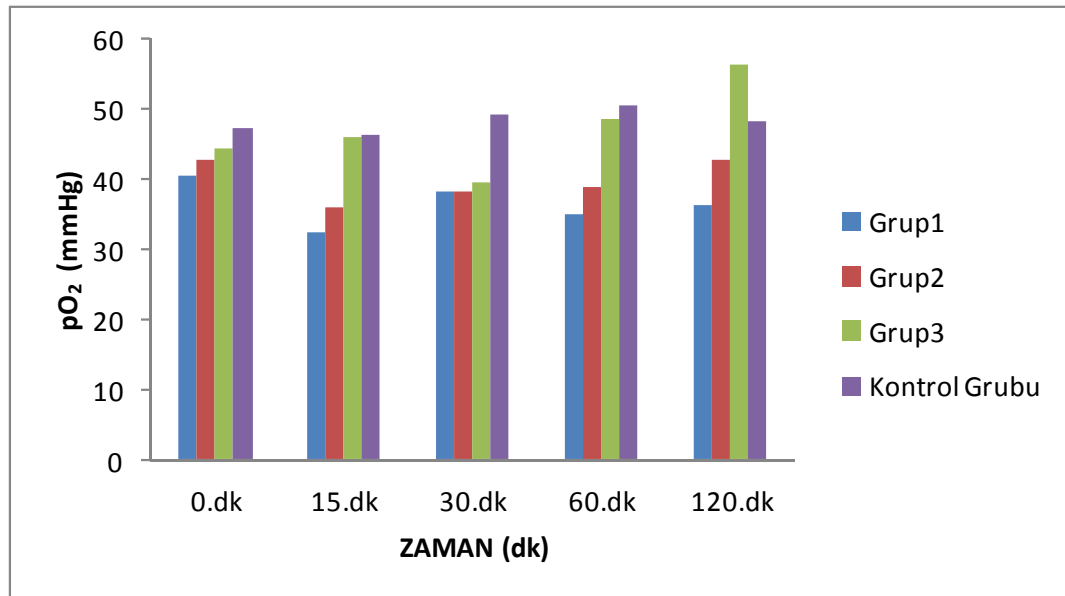
### 3.4.8- Kan Gazları ve Elektrolit Analiz Bulguları

Gruplara ait kan gazları ve elektrolit analiz sonuçları Tablo-3.5. de verildi. Çalışmada kan gazı düzeyleri 0., 15., 30., 60. ve 120.dk' larda ölçüldü. Kontrol grubu ile kıyaslandığında gruplar arasında pH, pCO<sub>2</sub>, cTCO<sub>2</sub>, cHCO<sub>3</sub>, BE (b), HCT, cHGB, BE (ecf), K, laktoz düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı (p>0,05).

Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise pH, pO<sub>2</sub>, cSO<sub>2</sub>, Na, K, Ca düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı (p>0,05). Ancak Grup 1'de glukoz ve laktoz düzeylerinde (p<0,01, p<0,05), Grup 2'de cHCO<sub>3</sub>, BE (b), BE (ecf), cTCO<sub>2</sub>, Hct ve cHgb düzeylerinde (p<0,05, p<0,01, p<0,01, p<0,05 p<0,001, p<0,001 ), Grup 3'te pCO<sub>2</sub>, Hct ile cHgb düzeylerinde (p<0,05, p<0,01, p<0,01) meydana gelen değişim istatistiksel olarak önemli bulundu.

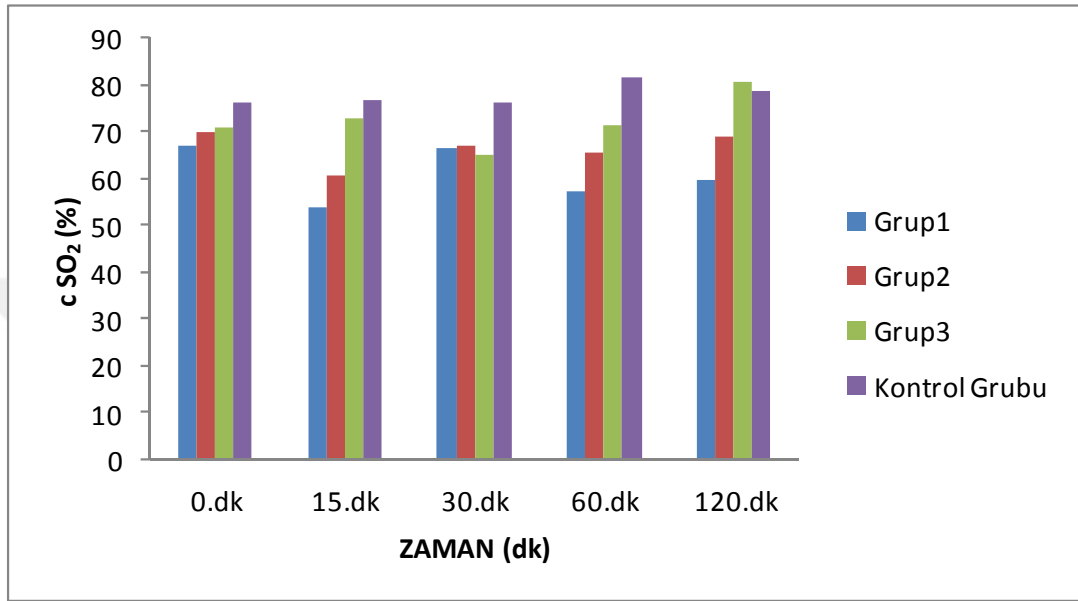
Kontrol grubuna göre pO<sub>2</sub> düzeylerinde Grup 1'de 15., 30. ve 120.dk' larda (p<0,01, p<0,001, p<0,01), Grup 2 ve Grup 3'te ise sadece 30.dk' da (p<0,001) meydana gelen azalma istatistiksel olarak önemli idi.

**Şekil-3.10.** pO<sub>2</sub> ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



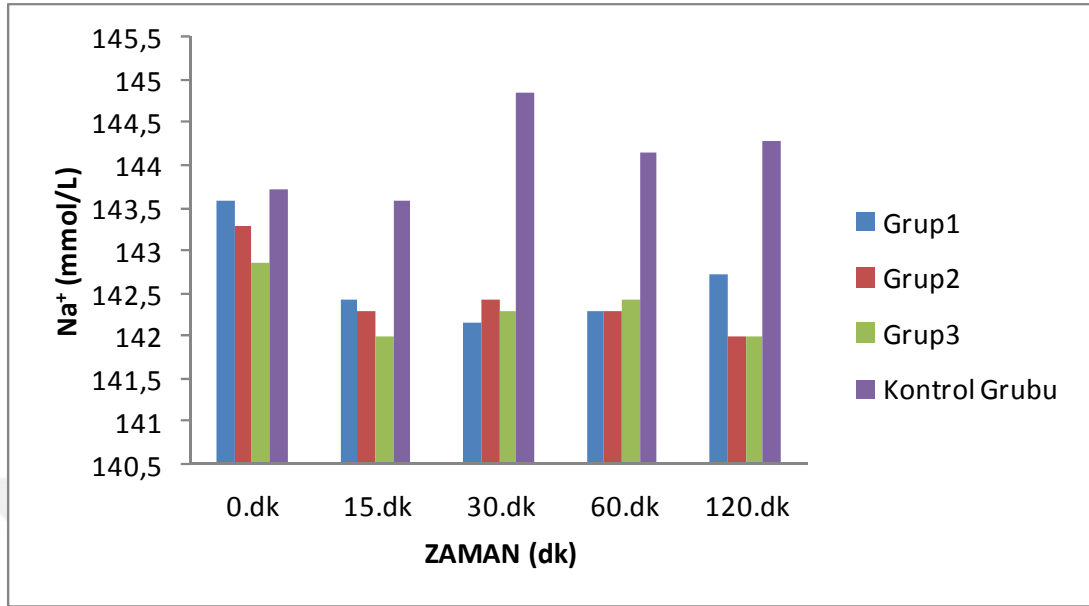
Kontrol grubu ile kıyaslandığında cSO<sub>2</sub> düzeyinde Grup 1’de 15., 60. ve 120.dk’ larda ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ), Grup 2’de ise sadece 60.dk’ da ( $p<0,01$ ) istatistiksel olarak önemli derecede azalma tespit edildi.

**Şekil-3.11.** cSO<sub>2</sub> ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



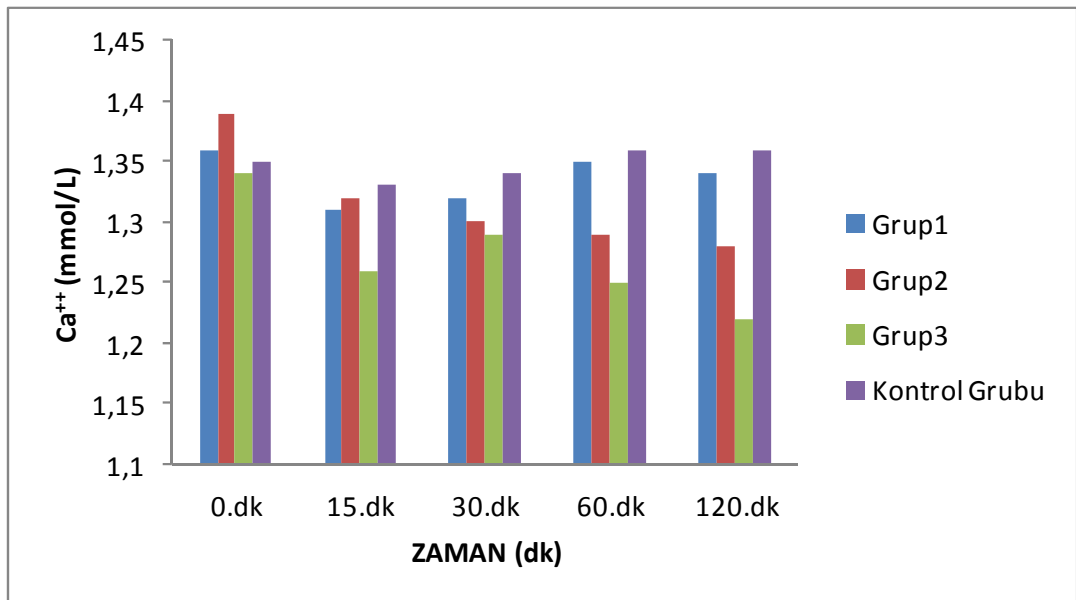
Kontrol grubuna göre her üç çalışma grubunda Na düzeylerinde 30. ve 60.dk’ larda ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ), Grup 2 ile Grup 3’te ise 120.dk’ da ( $p<0,05$ ) istatistiksel olarak önemli derecede azalma saptandı.

Şekil-3.12. Na ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



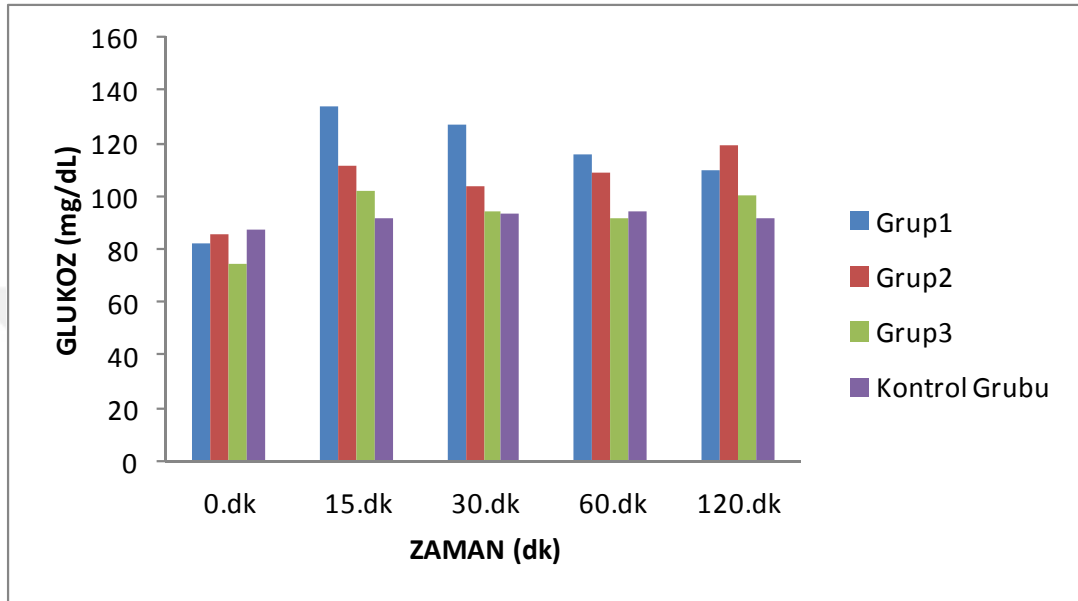
Kontrol grubu ile kıyaslandığında Ca düzeyinde Grup 2 ile Grup 3'te 120.dk'da istatistiksel olarak önemli derecede azalma belirlendi ( $p < 0,001$ ).

Şekil-3.13. Ca ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Kontrol grubuna göre glukoz düzeyinde sadece Grup 1'de 15.dk' da istatistiksel olarak önemli derecede artış saptandı ( $p<0,05$ ).

**Şekil-3.14.** Glukoz ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



**Tablo-3.5.** Grupların kan gazları ile elektrolit değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)	GRUP 2(7)	GRUP 3 (7)	KONTROL GRUBU (7)	P
		ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	
pH	0	7,33± 0,03	7,36± 0,03	7,34± 0,05	7,38± 0,03	0,059
	15	7,39± 0,03	7,39± 0,05	7,36± 0,03	7,41± 0,03	0,106
	30	7,40± 0,03	7,41± 0,04	7,37± 0,03	7,40± 0,04	0,151
	60	7,41± 0,07	7,41± 0,04	7,40± 0,03	7,43± 0,02	0,718
	120	7,40± 0,08	7,40± 0,02	7,38± 0,04	7,43± 0,03	0,273
	P	0,074	0,064	0,088	0,05	
	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	0	42,16± 3,96	41,40± 4,66	42,36± 4,32 <sup>AB</sup>	38,13± 4,02
15		41,79± 3,47	43,30± 3,34	42,04± 2,72 <sup>AB</sup>	39,64± 1,51	0,146
30		41,99± 3,60	41,71± 3,62	44,51± 3,85 <sup>A</sup>	40,81± 5,56	0,418
60		40,69± 3,10	41,33± 5,08	40,44± 3,29 <sup>AB</sup>	37,26± 3,91	0,239
120		38,26± 5,13	40,19± 3,15	38,07± 3,84 <sup>B</sup>	39,84± 3,27	0,666
P		0,329	0,709	0,033	0,453	
pO <sub>2</sub> (mmHg)	0	40,63± 2,82	42,73± 6,42	44,39± 7,12	47,46± 7,42	0,239
	15	32,53± 5,65 <sup>b</sup>	36,07± 9,80 <sup>ab</sup>	45,99± 9,22 <sup>a</sup>	46,31± 3,45 <sup>a</sup>	0,003
	30	38,31± 4,04 <sup>b</sup>	38,31± 5,08 <sup>b</sup>	39,47± 5,33 <sup>b</sup>	49,33± 3,47 <sup>a</sup>	0,000
	60	34,97± 4,57	38,83± 6,37	48,70± 21,77	50,41± 4,69	0,060
	120	36,33± 8,05 <sup>b</sup>	42,90± 7,18 <sup>ab</sup>	56,37± 12,70 <sup>a</sup>	48,42± 3,56 <sup>a</sup>	0,002
	P	0,075	0,328	0,176	0,545	
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	0	21,97± 2,43	22,93± 2,30 <sup>B</sup>	22,51± 1,74	22,50± 3,64	0,924
	15	24,61± 2,16	25,77± 1,72 <sup>AB</sup>	23,44± 1,80	24,73± 1,71	0,166
	30	25,20± 2,50	26,06± 1,95 <sup>A</sup>	25,11± 1,96	24,70± 1,87	0,671
	60	23,67± 2,09	25,59± 1,85 <sup>AB</sup>	24,61± 2,40	24,09± 2,86	0,465
	120	23,39± 3,41	24,43± 1,54 <sup>AB</sup>	21,87± 3,36	25,89± 2,68	0,086
	P	0,190	0,025	0,072	0,219	

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)		GRUP 2 (7)		GRUP 3 (7)		KONTROL GRUBU (7)		P
		ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	ORT±	SS	
BE (ecf) (mmol/L)	0	-3,47±	2,80	-2,13±	2,35 <sup>B</sup>	-2,76±	2,28	-2,01±	4,09	0,784
	15	0,06±	2,47	1,14±	2,25 <sup>A</sup>	-1,53±	2,16	0,69±	2,00	0,152
	30	0,99±	2,64	1,89±	2,29 <sup>A</sup>	0,24±	2,15	0,44±	1,82	0,534
	60	-0,81±	2,32	1,51±	1,83 <sup>A</sup>	0,39±	2,71	0,21±	3,04	0,407
	120	-0,71±	4,41	0,34±	1,66 <sup>AB</sup>	-2,64±	3,81	1,94±	2,96	0,105
	P	0,103		0,009		0,091		0,174		
	cSO <sub>2</sub> (%)	0	67,21±	5,55	70,00±	10,49	70,89±	8,20	76,07±	6,55
15		53,90±	13,95 <sup>b</sup>	60,49±	19,89 <sup>ab</sup>	72,99±	11,22 <sup>ab</sup>	76,56±	3,34 <sup>a</sup>	0,014
30		66,44±	11,09	66,79±	11,70	65,23±	10,42	76,16±	9,90	0,233
60		57,00±	9,39 <sup>b</sup>	65,31±	13,14 <sup>b</sup>	71,36±	16,57 <sup>ab</sup>	81,76±	3,52 <sup>a</sup>	0,005
120		59,86±	15,21 <sup>b</sup>	68,77±	11,47 <sup>ab</sup>	80,87±	8,86 <sup>a</sup>	78,87±	5,23 <sup>a</sup>	0,004
P		0,159		0,731		0,177		0,377		
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	0	143,57±	1,13	143,29±	0,76	142,86±	1,35	143,71±	0,95	0,468
	15	142,43±	1,27	142,29±	0,76	142,00±	1,83	143,57±	1,72	0,222
	30	142,14±	1,07 <sup>b</sup>	142,43±	1,40 <sup>b</sup>	142,29±	1,50 <sup>b</sup>	144,86±	1,07 <sup>a</sup>	0,001
	60	142,29±	1,38 <sup>b</sup>	142,29±	1,11 <sup>b</sup>	142,43±	1,51 <sup>b</sup>	144,14±	0,69 <sup>a</sup>	0,021
	120	142,71±	2,21 <sup>ab</sup>	142,00±	1,41 <sup>b</sup>	142,00±	1,41 <sup>b</sup>	144,29±	0,76 <sup>a</sup>	0,033
	P	0,403		0,285		0,821		0,227		
K <sup>+</sup> (mmol/L)	0	4,66±	0,30	4,67±	0,19	4,73±	0,17	4,39±	0,28	0,060
	15	4,89±	0,34	4,81±	0,54	4,61±	0,42	4,40±	0,16	0,114
	30	4,76±	0,18	4,80±	0,43	4,61±	0,39	4,34±	0,29	0,075
	60	4,63±	0,40	4,76±	0,44	4,53±	0,87	4,19±	0,25	0,255
	120	4,47±	0,50	4,46±	0,36	4,29±	0,35	4,17±	0,27	0,409
	P	0,302		0,476		0,542		0,288		



	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)	GRUP 2 (7)	GRUP 3 (7)	KONTROL GRUBU (7)	P
		ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	0	1,36± 0,05	1,39± 0,06	1,34± 0,07	1,35± 0,03	0,337
	15	1,31± 0,07	1,32± 0,04	1,26± 0,05	1,33± 0,02	0,090
	30	1,32± 0,04	1,30± 0,09	1,29± 0,08	1,34± 0,03	0,476
	60	1,35± 0,07	1,29± 0,10	1,25± 0,09	1,36± 0,05	0,068
	120	1,34± 0,06 <sup>ab</sup>	1,28± 0,04 <sup>b</sup>	1,22± 0,07 <sup>b</sup>	1,36± 0,03 <sup>a</sup>	0,000
	P	0,438	0,052	0,076	0,528	
	cTCO <sub>2</sub> (mEq/L)	0	23,17± 2,52	24,10± 2,40 <sup>B</sup>	23,74± 1,76	23,57± 3,77
15		25,80± 2,24	27,06± 1,74 <sup>AB</sup>	24,64± 1,85	25,84± 1,75	0,161
30		26,37± 2,57	27,27± 2,02 <sup>A</sup>	26,37± 2,03	25,83± 2,00	0,663
60		24,80± 2,13	26,74± 1,95 <sup>AB</sup>	25,71± 2,43	25,13± 2,98	0,465
120		24,46± 3,43	25,51± 1,57 <sup>AB</sup>	22,93± 3,45	27,03± 2,73	0,084
P		0,206	0,026	0,070	0,229	
HCT (%)	0	28,86± 5,87	30,14± 2,19 <sup>A</sup>	29,14± 1,77 <sup>A</sup>	28,00± 1,16	0,686
	15	23,86± 5,46	24,29± 1,50 <sup>B</sup>	26,14± 1,57 <sup>B</sup>	26,29± 2,29	0,368
	30	24,00± 5,10	24,86± 2,34 <sup>B</sup>	24,86± 1,22 <sup>B</sup>	26,43± 1,40	0,494
	60	24,71± 5,28	26,71± 2,14 <sup>B</sup>	25,29± 2,22 <sup>B</sup>	25,71± 1,70	0,689
	120	25,29± 5,68	26,29± 0,95 <sup>B</sup>	27,29± 2,36 <sup>AB</sup>	25,86± 2,04	0,709
	P	0,436	0,000	0,001	0,142	
cHGB (g/dL)	0	9,86± 1,93	10,16± 0,69 <sup>A</sup>	9,89± 0,54 <sup>A</sup>	9,36± 0,50	0,586
	15	8,04± 1,86	8,24± 0,55 <sup>B</sup>	8,87± 0,61 <sup>B</sup>	8,77± 0,65	0,411
	30	8,19± 1,75	8,41± 0,79 <sup>B</sup>	8,39± 0,44 <sup>B</sup>	8,77± 0,35	0,743
	60	8,41± 1,86	9,11± 0,72 <sup>B</sup>	8,61± 0,66 <sup>B</sup>	8,93± 0,24	0,613
	120	8,63± 1,95	9,00± 0,32 <sup>B</sup>	9,21± 0,82 <sup>AB</sup>	8,83± 0,49	0,782
	P	0,399	0,000	0,001	0,129	

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)	GRUP 2 (7)	GRUP 3 (7)	KONTROL GRUBU (7)	P
		ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	
BE(b) (mmol/L)	0	-3,20± 2,54	-1,91± 2,00 <sup>B</sup>	-2,56± 2,17	-1,69± 3,67	0,716
	15	0,09± 2,27	1,04± 2,06 <sup>A</sup>	-1,36± 1,96	0,77± 1,79	0,147
	30	0,94± 2,38	1,74± 2,10 <sup>A</sup>	0,17± 1,97	0,50± 1,61	0,515
	60	-0,67± 2,18	1,47± 1,64 <sup>A</sup>	0,47± 2,46	0,37± 2,66	0,390
	120	-0,54± 4,13	0,50± 1,53 <sup>AB</sup>	-2,24± 3,43	1,91± 2,68	0,110
	P	0,099	0,008	0,094	0,161	
	GLUKOZ (mg/dL)	0	82,57± 12,01 <sup>B</sup>	85,29± 12,98	74,43± 10,64	87,29± 12,83
15		133,57± 27,48 <sup>a,A</sup>	111,57± 24,45 <sup>ab</sup>	102,43± 28,86 <sup>ab</sup>	91,43± 14,58 <sup>b</sup>	0,025
30		126,71± 27,97 <sup>A</sup>	104,14± 24,38	94,57± 23,19	93,71± 16,67	0,050
60		115,71± 26,59 <sup>AB</sup>	108,71± 20,69	91,43± 21,67	94,00± 17,35	0,141
120		109,43± 19,99 <sup>AB</sup>	119,14± 26,31	100,71± 18,05	91,29± 17,28	0,101
P		0,004	0,085	0,134	0,935	
LAKTOZ (mmol/L)	0	4,08± 1,68 <sup>A</sup>	2,80± 0,85	3,72± 1,91	2,81± 1,22	0,279
	15	2,24± 1,25 <sup>AB</sup>	1,89± 1,32	3,14± 1,55	2,12± 0,67	0,273
	30	1,75± 1,26 <sup>B</sup>	1,60± 0,97	2,41± 1,14	2,03± 0,71	0,498
	60	1,58± 1,41 <sup>B</sup>	2,14± 0,73	2,08± 0,93	2,07± 0,80	0,700
	120	1,63± 1,42 <sup>B</sup>	1,87± 0,87	3,12± 1,60	1,97± 1,04	0,153
	P	0,011	0,211	0,266	0,417	

a-b: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ).

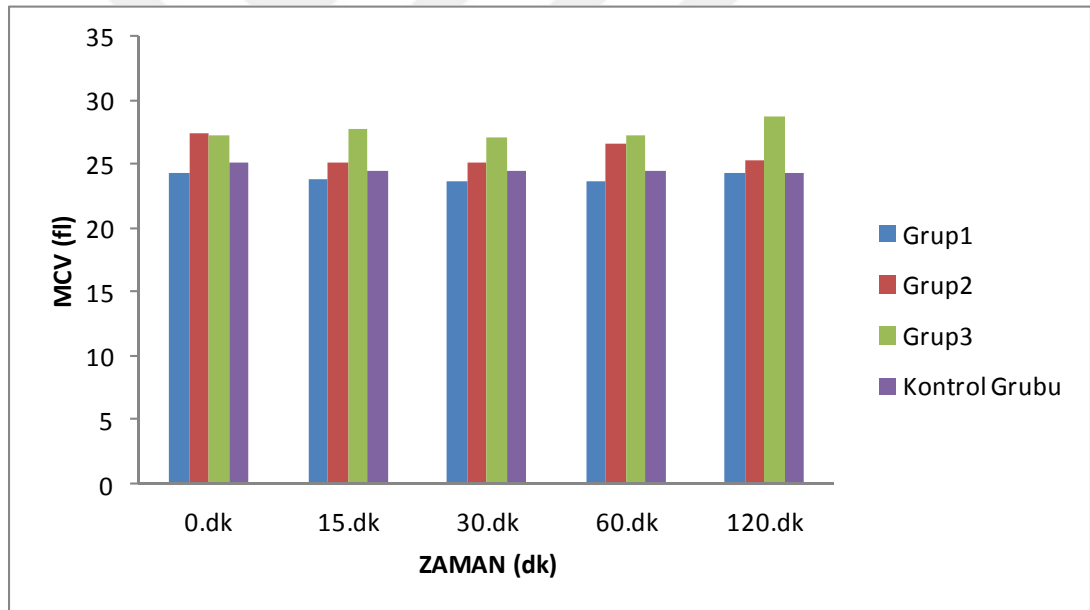
A-B: Aynı sütundaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.9- Hematolojik Analiz Bulguları

Gruplara ait hematolojik parametrelerin analiz sonuçları Tablo-3.6. da verildi. Hematolojik değerler 0., 15., 30., 60. ve 120.dk' larda ölçüldü. Gruplar kontrol grubu ile kıyaslandığında hematolojik değerlerde (WBC, Lym%, Mon%, Gra%, Lym, Mon, Gra, RBC, PDW, RDW, Pct, MPV, MCH) istatistiksel olarak belirgin değişiklikler kaydedilmedi ( $p>0,05$ ). Sadece MCV düzeyi Grup 3'te 15., 30., 60. ve 120.dk' larda istatistiksel olarak önemli derecede arttı ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ).

Grup içi yapılan kıyaslamalarda ise hematolojik parametrelerde istatistiksel olarak önemli bir fark şekillenmedi ( $p>0,05$ ).

**Şekil-3.15.** MCV ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.



**Tablo-3.6.** Grupların hematolojik parametre değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)	GRUP 2 (7)	GRUP 3 (7)	KONTROL GRUBU (7)	P
		ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	
WBC (m/mm <sup>3</sup> )	0	10,92± 3,66	9,82± 1,97	9,11± 3,31	10,45± 2,21	0,671
	15	9,60± 4,06	8,37± 2,43	8,83± 2,07	9,45± 1,88	0,824
	30	8,66± 2,92	8,52± 1,82	7,78± 2,22	9,10± 1,62	0,729
	60	9,25± 2,28	9,63± 2,46	9,67± 2,20	9,21± 2,40	0,972
	120	10,83± 2,56	10,69± 2,02	10,30± 3,52	10,48± 2,07	0,982
	P	0,604	0,258	0,513	0,561	
	LYM%	0	37,93± 12,29	38,59± 5,43	39,19± 6,82	35,66± 4,45
15		35,85± 10,59	38,55± 3,88	39,95± 6,14	35,11± 3,92	0,506
30		36,80± 8,34	38,93± 5,67	40,91± 3,58	34,99± 4,41	0,272
60		33,26± 5,49	37,29± 5,64	33,06± 4,66	30,84± 8,12	0,282
120		31,36± 4,66	32,16± 7,57	32,51± 10,16	31,03± 6,89	0,981
P		0,628	0,178	0,076	0,339	
MON%		0	4,90± 1,64	5,11± 0,85	3,97± 1,44	5,41± 1,46
	15	5,01± 1,90	5,38± 1,23	4,47± 0,58	5,83± 1,69	0,359
	30	6,17± 1,62	5,39± 1,17	4,77± 0,45	5,62± 1,63	0,277
	60	5,58± 1,60	5,06± 1,61	4,36± 0,75	5,03± 2,09	0,562
	120	6,14± 2,79	4,80± 1,59	3,76± 0,67	5,18± 1,70	0,143
	P	0,628	0,910	0,208	0,910	
	GRA%	0	57,17± 11,89	56,30± 5,48	56,59± 6,99	58,93± 4,84
15		59,14± 11,13	56,07± 4,39	55,58± 6,22	59,06± 4,86	0,692
30		57,03± 8,83	55,68± 6,22	54,32± 3,72	59,39± 5,40	0,495
60		61,16± 5,84	57,66± 6,27	60,19± 2,09	61,94± 7,35	0,540
120		62,50± 6,77	63,04± 8,47	56,42± 3,69	63,79± 7,90	0,203
P		0,748	0,192	0,256	0,507	

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)	GRUP 2 (7)	GRUP 3 (7)	KONTROL GRUBU (7)	P
		ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	
LYM (m/mm <sup>3</sup> )	0	4,16± 2,21	3,75± 0,68	3,52± 1,59	3,71± 0,81	0,867
	15	3,30± 1,49	3,19± 0,83	3,25± 1,19	3,28± 0,54	0,998
	30	3,05± 0,70	3,30± 0,73	3,17± 0,98	3,17± 0,64	0,949
	60	3,00± 0,46	3,55± 0,91	3,18± 0,63	2,95± 0,99	0,470
	120	3,30± 0,45	3,41± 0,95	3,37± 1,43	3,21± 0,82	0,983
	P	0,447	0,749	0,981	0,480	
	MON (m/mm <sup>3</sup> )	0	0,49± 0,09	0,50± 0,17	0,53± 0,32	0,55± 0,16
15		0,43± 0,10	0,45± 0,19	0,37± 0,14	0,55± 0,20	0,252
30		0,52± 0,14	0,46± 0,18	0,37± 0,12	0,51± 0,20	0,312
60		0,51± 0,18	0,49± 0,25	0,41± 0,07	0,48± 0,23	0,767
120		0,62± 0,20	0,52± 0,25	0,46± 0,18	0,54± 0,22	0,586
P		0,198	0,971	0,427	0,959	
GRA (m/mm <sup>3</sup> )		0	6,28± 2,97	5,57± 1,41	5,28± 1,95	6,19± 1,48
	15	5,88± 3,66	4,72± 1,51	4,92± 1,31	5,62± 1,35	0,724
	30	5,09± 2,62	4,76± 1,16	4,40± 1,28	5,42± 1,06	0,693
	60	5,74± 1,92	5,58± 1,62	6,09± 1,70	5,78± 1,61	0,956
	120	6,91± 2,19	6,76± 1,66	7,06± 2,50	6,73± 1,69	0,989
	P	0,793	0,096	0,077	0,480	
	RBC (M/mm <sup>3</sup> )	0	11,89± 2,47	11,69± 1,52	10,03± 2,64	11,23± 1,05
15		10,28± 2,19	10,25± 0,87	8,90± 1,86	11,00± 0,71	0,108
30		10,43± 2,35	10,94± 1,06	9,06± 1,37	10,87± 0,69	0,094
60		10,61± 2,19	11,04± 1,52	9,24± 1,57	10,63± 0,59	0,187
120		10,78± 2,33	11,32± 0,65	10,07± 1,80	10,74± 0,92	0,536
P		0,708	0,246	0,672	0,678	

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)	GRUP 2 (7)	GRUP 3 (7)	KONTROL GRUBU (7)	P
		ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	
MCV (fl)	0	24,24± 1,47	27,46± 5,20	27,32± 1,42	25,14± 1,21	0,114
	15	23,84± 1,25 <sup>b</sup>	25,11± 0,95 <sup>b</sup>	27,78± 2,12 <sup>a</sup>	24,44± 0,97 <sup>b</sup>	0,000
	30	23,66± 1,30 <sup>b</sup>	25,19± 1,07 <sup>ab</sup>	27,02± 1,27 <sup>a</sup>	24,55± 1,07 <sup>b</sup>	0,000
	60	23,73± 1,47 <sup>b</sup>	26,64± 3,31 <sup>ab</sup>	27,22± 1,56 <sup>a</sup>	24,41± 1,07 <sup>b</sup>	0,009
	120	24,39± 1,45 <sup>b</sup>	25,34± 1,17 <sup>b</sup>	28,76± 3,10 <sup>a</sup>	24,31± 1,03 <sup>b</sup>	0,000
	P	0,817	0,457	0,512	0,628	
	PDW	0	6,61± 2,57	7,74± 1,56	8,50± 0,75	8,69± 0,42
15		7,13± 1,65	7,51± 1,03	8,39± 0,90	8,51± 0,89	0,097
30		7,76± 1,13	8,15± 0,60	8,53± 0,58	8,73± 0,45	0,098
60		7,64± 1,64	8,09± 1,08	8,44± 1,35	8,44± 1,51	0,675
120		6,96± 1,65	7,85± 1,46	8,20± 0,89	8,16± 1,36	0,331
P		0,733	0,856	0,966	0,849	
RDW	0	12,99± 1,20	12,46± 0,77	12,47± 0,77	12,31± 0,64	0,501
	15	12,99± 1,25	12,41± 0,75	12,33± 0,54	12,21± 0,47	0,302
	30	12,94± 1,31	12,46± 0,57	12,62± 0,61	12,46± 0,42	0,647
	60	12,76± 1,24	12,78± 0,76	12,51± 0,46	12,76± 0,54	0,910
	120	13,10± 0,82	12,39± 0,53	13,34± 1,16	12,53± 0,89	0,162
	P	0,988	0,825	0,123	0,515	
PCT (%)	0	0,30± 0,06	0,23± 0,06	0,24± 0,10	0,30± 0,09	0,275
	15	0,26± 0,06	0,20± 0,05	0,22± 0,10	0,28± 0,07	0,119
	30	0,27± 0,04	0,23± 0,07	0,20± 0,06	0,28± 0,08	0,065
	60	0,31± 0,07	0,22± 0,08	0,21± 0,07	0,27± 0,07	0,058
	120	0,27± 0,06	0,22± 0,05	0,29± 0,13	0,26± 0,06	0,445
	P	0,420	0,838	0,390	0,905	

	ZAMAN (dk)	GRUP 1 (7)	GRUP 2 (7)	GRUP 3 (7)	KONTROL GRUBU (7)	P
		ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	ORT± SS	
MPV (fl)	0	8,78± 0,49	8,81± 0,45	8,41± 0,32	8,47± 0,22	0,141
	15	8,76± 0,44	8,87± 0,35	8,43± 0,36	8,52± 0,28	0,107
	30	8,75± 0,53	8,71± 0,38	8,62± 0,31	8,51± 0,25	0,673
	60	8,61± 0,46	8,75± 0,34	8,62± 0,39	8,56± 0,31	0,806
	120	8,71± 0,48	8,75± 0,45	8,22± 0,46	8,68± 0,26	0,086
	P	0,970	0,947	0,241	0,652	
	MCH (pg)	0	10,26± 0,51	10,39± 0,34	10,72± 1,08	10,04± 0,35
15		10,24± 0,24	10,64± 0,84	10,62± 0,59	9,99± 0,43	0,124
30		10,18± 0,43	10,25± 0,34	10,63± 0,84	10,04± 0,38	0,227
60		10,35± 0,41	11,22± 2,35	10,97± 0,99	9,99± 0,34	0,292
120		10,33± 0,38	10,40± 0,31	10,67± 0,75	10,04± 0,35	0,138
P		0,931	0,542	0,941	0,997	

a-b: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ).

A-B: Aynı stündaki farklı harf taşıyan değerler istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p < 0,05$ ).

### 3.5. TARTIŞMA

Oksidatif stres, prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kayması sonucu potansiyel hücre hasarına yol açması durumu olarak tanımlanır. Oksidanlar, serbest radikallerin aktif oksijen türevleridir (103). Organizmada aşırı miktarda üretilen oksidanlar, nükleik asitler, karbohidratlar, proteinler, lipidler ve enzimlerle etkileşerek, hücre hasarı ve ölümü ile sonuçlanan zararlı etkilere neden olur (104). Genel anestezi, yaşamsal fonksiyonlarda ciddi bir değişime neden olmadan, geçici bilinç kaybı, reflekslerde baskılanma ve aneljezi oluşumudur (105). Yaralıoğlu-Gürgöze ve ark. farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip çeşitli anesteziklerin lipid peroksidasyonunu doğrudan veya dolaylı olarak etkilemek suretiyle MDA oluşumuna ve hatta doku hasarına neden olduğunu ayrıca anestezi sonrasında zaman zaman gözlenen doku ve hücre dejenerasyonunun ise antioksidan metabolizmaya bağlı olarak geliştiğini belirtmişlerdir (106). Son zamanlarda propofolün (2-6 diizopropilfenol) kimyasal benzerliği nedeniyle fenol kaynaklı antioksidanlar gibi davrandığı söylenmektedir (18). Propofolün diğer anesteziklere göre avantajları arasında; anestezi uyarımı ve anesteziden çıkışın hızlı ve sorunsuz oluşu, tekrarlı bolus uygulamalarında veya sabit hızda infüzyon uygulamalarında anesteziden çıkışta asgari düzeyde ki gecikme sıralanabilir (64). Murphy ve ark. propofolün, tekrarlı bolus uygulamalarının veya infüzyonunun sıçan karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonunun başlamasını geciktirdiğini bildirmişlerdir (18). Khinev ve ark. insanlarda propofol anestezisi öncesi ve sonrasında MDA düzeyinde önemli bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (107). Sarıtaş ve ark. köpeklerde propofol ve fentanilin antioksidan özelliğini karşılaştırdıkları bir çalışmada, MDA ve SOD düzeylerinin infüzyonun 2. saatinde preoperatif ölçüm sonuçlarına göre düşük olduğunu ve propofolün fentanil ile kombinasyonun antioksidatif özelliğini olumsuz etkilemediğini rapor etmişlerdir (108). Allaouchiche ve ark. domuzlarda propofol, sevofluran ve desfluran genel anestezisinin oksidatif stres üzerine olan etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, propofol uygulanan grupta anestezi sırasında MDA düzeyinin önemli derecede azaldığını, GSH-Px düzeyinin önemli derecede arttığını, SOD düzeyinin ise değişmediğini rapor etmişlerdir (9). Pekcan ve ark. keçilerde propofol ve izofluranın MDA ve antioksidan düzeylerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, propofol ve izofluranın MDA



düzeyle eritrosit SOD ve CAT aktivitesini üzerine olumsuz bir etki oluşturmadığını rapor etmişlerdir (109). Dülger ve ark. insanlarda deksmedetomidin ve propofolün MDA, CAT ve GSH-Px düzeyleri üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, propofol uygulanan grupta MDA düzeyinin azaldığını, GSH-Px düzeyinin arttığını ve CAT aktivitesinde ise bir düşüş olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada propofolün CAT düzeyini artırması beklenirken aksine azalttığı ve bu duruma propofolün CAT aktivitesi üzerine bilinmeyen bir mekanizma ile gerçekleşen inhibisyonun neden olabileceği bildirilmiştir (110). Dikmen ve ark. insanlarda propofol/remifentanil ile sevofluranın MDA, SOD ve GSH-Px düzeyleri üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, her iki grupta MDA düzeylerinin arttığını, SOD ve GSH-Px düzeylerinin ekstübasyon sonrası 60.dk' da indüksiyon başlangıcındaki değerlere göre azaldığını saptamışlardır. Aynı yazarlar klinik uygulama dozlarında propofol/remifentanilin oksidatif stres üzerine etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir (24). Kamiloğlu ve ark. koyunlarda yapmış oldukları bir çalışmada, ketamin-ksilazin kombinasyonunun lipid peroksidasyon üzerinde herhangi bir etki göstermediğini bildirmişlerdir (11). Biz de çalışmamızda her üç grubun kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarında plazma MDA ve eritrosit CAT düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmadığını tespit ettik. Çalışmada elde edilen verilerin bazı yazarların bulgularıyla uyumlu olduğu (11, 107, 109) bazı yazarların bulgularıyla ise paralellik göstermediği belirlendi (9, 108, 110). Plazma MDA düzeyleri bakımından elde ettiğimiz bulgular, her üç anestezi kombinasyonunun da lipid peroksidasyon üzerine bir etki göstermediğine işaret etmektedir (11, 107, 109).

Antioksidan durum, serbest radikallere karşı savunma sistemini oluşturan bileşenlerin analizleriyle veya toplam antioksidan kapasitenin belirlenmesi ile ortaya konabilir. Toplam antioksidan kapasite ölçümü, kolay ve daha kısa sürede tamamlanabilen bir prosedür olması nedeniyle klinik tanıda kullanılabilir (111). Çiğdem insanlarda sevofluran ve desfluran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkisini belirlemek amacıyla TAK (total antioksidan kapasite) ve TOS düzeylerini araştırmışlar, her iki anestezi grubunda da TAK düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadığını, desfluran grubundaki TOS artışının ise daha anlamlı olduğunu belirlemişlerdir (112). Eroğlu tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada propofol

kullanımının iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkileri araştırılmış, kontrol grubuyla yapılan kıyaslamalarda propofol grubunda TOS düzeyinin daha düşük, TAK düzeyinin ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (113). Çalışmamızda tüm grupların TAS ve TOS düzeyleri bakımından kontrol grubuyla yapılan kıyaslamalarda önemli bir fark belirlenmedi. Ancak grup içi yapılan kıyaslamalarda ise TOS düzeyleri bakımından sadece Grup 2’ de meydana gelen değişim önemli bulundu. Yapılan çalışmada eritrosit CAT aktiviteleri ile serum TAS ve TOS düzeylerinde önemli bir değişikliğin saptanmaması, oksidan/antioksidan durum üzerine araştırmada kullanılan anestezi kombinasyonlarının olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir (24, 109).

Robinson ve ark. AST, ALT ve ALP düzeylerinin propofol uygulamasından etkilenmediğini (114), Toğal ve ark. tavşanlarda tekrarlayan dozlarda uygulanan propofolün kan lipid seviyelerini etkilediğini ancak karaciğer fonksiyonlarına etkisiz olduğunu rapor etmişlerdir (115). Potliya ve ark. glikopirolat-ksilazin-propofol anestezi kombinasyonunun biyokimyasal parametrelerde (AST, ALT, ALP, BUN, kreatinin, total protein, albumin, globulin, sodyum, potasyum, bilirubin) değişikliğe neden olmadığını ancak ksilazin ve propofol uygulamasından sonra glikoz seviyesinde önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir (116). Çamkerten ve ark. Bozova tazılarında ketamin-ksilazin anestezisinin glukoz ve kreatin kinaz düzeylerinde artışa, total protein düzeyinde ise azalmaya neden olduğunu saptamışlardır (117). İsmail ve ark. koyun ve keçilerde ksilazin-ketamin-diazepam anestezisinin AST, ALP ve GGT enzim aktiviteleri ile BUN, kreatinin, total protein ve albümin düzeylerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığını, ancak keçilerde glukoz düzeyinin anesteziden çıkıştan iki saat sonra önemli düzeyde arttığını ve bu durumun hafif hiperglisemi, adrenalin veya kortikosteroid salgılanmasındaki artıştan kaynaklanmış olabileceğini rapor etmişlerdir (91). Sarierler ve ark. köpeklerde ksilazin ve ketamin anestezisinde hematoloji ve serum biyokimyasında herhangi bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (118). Atlarda yapılan bir çalışmada, anestezi esnasında AST, ALT, ALP ve kreatinin düzeylerinde meydana gelen artış ve azalışların anestezik strese ve anestezik ajanların katekolamin miktarı üzerine olan etkileri ile birlikte aynı zamanda karaciğer ve böbreklerden metabolize olmalarından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (119). Çalışmamızda her üç grup kontrol grubu

ile kıyaslandığında ALT, AST, LDH, kreatin kinaz, total protein, albümin, kreatinin, P ve Mg düzeyleri bakımından önemli bir fark saptanmadı. Elde edilen verilerin literatür verileriyle uyumlu oldukları belirlendi (91, 114, 116, 118). Ancak her üç grup kontrol grubuyla kıyaslandığında direkt bilirubin düzeyinde Grup 2’de 120.dk’ da, ALP düzeyinde Grup 3’te 30. ve 120.dk’ larda ve üre düzeyinde yine Grup 3’te 15., 30., 60. ve 120.dk’ larda meydana gelen artış önemli bulundu. Bu değişikliklerin ise koyunlar için bildirilen referans değerler aralığında olduğu belirlendi (120). Çalışmamızda referans değerler aralığında olduğu belirlenen değişimlerin kullanılan anestezi ajanlarının karaciğer ve böbreklerden metabolize olmalarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (119).

Özaydın ve ark. köpeklerde medetomidin, propofol ve ketamin kombinasyonunun RBC, HGB ve HCT düzeylerinde belirgin değişikliklere neden olmadığını ve bunun iyi doku perfüzyonuna bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (17). Gülanber ve ark. köpeklerde midazolam-ketamin kombinasyonunun hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmadığını ancak HCT düzeyinde önemli düşüşler görüldüğünü vurgulamışlardır (83). Ceylan ve ark. atlarda ksilazin-diazepam-ketamin kombinasyonuna eklenen düşük dozlarda propofolün RBC, WBC, HGB ve HCT düzeylerinde önemli olmayan değişikliklere neden olduğunu ve bunu anestezi sırasında kan basıncında ki değişimleri dengelemek için intravasküler aralık ile ekstavasküler aralık arasında oluşan sıvı değişimlerine bağladıklarını bildirmişlerdir (121). Arıkan ve ark. ise domuzlarda ketalar-nembutal anestesisinde RBC, HGB ve HCT düzeylerinde şekillenen değişikliklerin fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığını rapor etmişlerdir (122). Şındak ve ark. ketamin-ksilazin kombinasyonu uygulanan buzağılarda glukoz dışında WBC, RBC, HGB, HCT düzeylerinde anestezi öncesi, sırası ve sonrasında önemli bir farkın olmadığını saptamışlardır (123). Çalışmamızda her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında hematolojik değerlerde (WBC, Lym%, Mon%, Gra%, Lym, Mon, Gra, RBC, PDW, RDW, Pct, MPV, MCH) istatistiksel olarak önemli bir farklılık kaydedilmedi. Elde edilen verilerin literatür verileriyle uyumlu oldukları belirlendi (17, 121, 122, 123). Sadece MCV düzeyinde Grup 3’te 15., 30., 60. ve 120.dk’ larda meydana gelen artış önemli idi. Ancak bu farklılığın koyunlar için bildirilen referans değerler aralığında olduğu belirlendi (124).

Koç ve ark. köpeklerde midazolam-ketamin ve ksilazin-ketamin anestezi kombinasyonlarının kan gazları üzerine etkilerini değerlendirdiklerinde, ksilazin-ketamin grubunda 15. ve 30.dk' da PaO<sub>2</sub> düzeyinde düşüş, aynı grupta PaCO<sub>2</sub> düzeyinde ise artış olduğunu gözlemişlerdir (88). Lin ve ark. propofol ile anesteziye alınan koyunlarda pO<sub>2</sub> ve pCO<sub>2</sub> düzeylerinde 15. dk' dan 45. dk' ya kadar önemli ölçüde artış, pH ve BE düzeylerinde ise aynı dönemde azalma saptamışlardır (67). Afshar ve ark. keçilerde yaptıkları çalışmada ksilazin-ketamin kombinasyonunun PaO<sub>2</sub> düzeyinde bir değişikliğe neden olmadığını ancak 5., 15. ve 60.dk' larda PaCO<sub>2</sub> düzeyinde bir artış, pH düzeyinde ise 5. ve 15.dk' larda bir azalma gözlendiğini bildirmişlerdir (26). İzci ve ark. köpeklerde ksilazin-ketalar ve asepromazin-ketalar kombinasyonlarının kardiyopulmoner etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada ksilazin grubunda ilk 10 dk. da PaO<sub>2</sub> düzeyinin azalmasını, ksilazinin tidal volüm ve solunum sayısını azaltıcı etkisine dayandırmışlardır (125). Oskay ve ark. ise yine köpeklerde medetomidin-propofol-isofluran kombinasyonunun HCO<sub>3</sub> ve ctCO<sub>2</sub> düzeylerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığını ancak anestezinin 5 ve 20.dk' larında pH, pO<sub>2</sub> ve pCO<sub>2</sub> düzeylerinin değişim gösterdiğini saptamışlardır (126). Kurtdede ve ark. köpeklerde ksilazin-ketamin kombinasyonunun pCO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeylerinde önemsiz bir azalmaya, pH, pO<sub>2</sub>, SatO<sub>2</sub> ve baz durumu düzeylerinde ise önemsiz bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (127). Prassinis ve ark. keçiler üzerinde anestezi uyarımı amacıyla propofol, tiyopental ve ketamini kullandıkları bir çalışmada, her üç anestetik ajanın hipoksemiye neden olduğunu, PaO<sub>2</sub>'nin zaman içerisinde arttığını ve anestezi uyarımını takiben hiperkapni gözlendiğini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, PaCO<sub>2</sub>'nin aşamalı olarak arttığı ve gerek hipoksemi gerekse de hiperkapninin anestetik ilaç tarafından tetiklenen solunum yetmezliğinin bir sonucu olarak geliştiği saptanmıştır (128). Baniadam ve ark. asepromazin-ketamin kombinasyonu uygulanan koyunlarda anestezinin 5., 15. ve 45.dk' larda PaO<sub>2</sub> düzeyinde belirgin bir azalma, PaCO<sub>2</sub> düzeyinde ise 5.dk' da belirgin bir artma tespit etmişlerdir. İlaveten söz konusu çalışmada ketaminin bronş düz kasları üzerindeki gevşetici etkisinin hipoventilasyona ve kan oksijen düzeyinde azalmaya ve sonuç olarak da PaO<sub>2</sub> düzeyinde düşüşe neden olabileceği belirtilmiştir (129). Sams ve ark. köpeklerde anestezi uyarımı amacıyla propofol ve etomidatı kullandıkları çalışmalarında, propofol grubunda anestezi uyarımından sonra PaO<sub>2</sub> ve

SaO<sub>2</sub> düzeylerinin etomidat grubuna kıyasla daha düşük olduğunu ve söz konusu grupta başlangıç değerlerine kıyasla PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> düzeylerinin anestezi uyarımı sonrası, 5. ve 10.dk' larda azaldığını saptamışlardır (130). Apaydın ve ark. asepromazin-propofol anestezi uygulanan tavşanlarda PaCO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> değerlerinde önemsiz düzeyde değişiklik olduğunu saptarken, solunum sayısının düştüğünü, kalp atım sayısı ve oksijen saturasyonunun ise önemli derecede arttığını rapor etmişlerdir. Aynı yazarlar solunum sayısındaki düşüşü propofol uygulamasının beklenilecek bir sonucu olarak değerlendirmektedirler (131). Steffey ve ark. atlarda yaptıkları bir çalışmada, Ca düzeyinin anestezi bitiminde azaldığını, postanestezik 1. günde ise normale döndüğünü belirlemişlerdir. Yazarlar Ca düzeyinde meydana gelen bu değişimlerin anestezik ajanların kullanımına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında şekillenen azalmadan, preanesteziklerin kullanımından ve cerrahi müdahalelerden kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir (132). Çalışmamızda kan gazları ve elektrolit düzeyleri bakımından her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında pO<sub>2</sub> düzeylerinde Grup 1'de 15., 30. ve 120.dk' larda, Grup 2 ve Grup 3'te ise sadece 30.dk'da, cSO<sub>2</sub> düzeylerinde Grup 1'de 15., 60. ve 120.dk' larda, Grup 2'de ise sadece 60.dk' da meydana gelen azalma istatistiksel olarak önemli bulundu. Çalışmada elde edilen verilerin Koç ve ark. ile İzci ve ark.'nın ksilazin-ketamin grubunun, Sams ve ark.'nın ise propofol grubunun bulgularıyla uyumlu olduğu (88, 125, 130) bazı yazarların bulgularıyla ise paralellik göstermediği belirlendi (26, 67, 126, 127, 128). Na düzeylerinde her üç çalışma grubunda 30. ve 60.dk' larda, Grup 2 ile Grup 3'te ise 120.dk' da, Ca düzeylerinde ise Grup 2 ile Grup 3'te 120.dk' da meydana gelen azalma önemli idi. Çalışmamızda Ca düzeyinde saptanan değişimlerin anestezik ajan kaynaklı böbrek fonksiyonlarında şekillenen azalmanın neden olabileceği düşünülmektedir (132). Glukoz düzeyleri bakımından grupların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmalarında sadece Grup 1'de 15.dk' da saptanan artış önemli idi. Elde edilen bulguların bazı yazarların bulgularıyla paralel olduğu saptandı (83, 91, 123).

Propofolün insan ve çeşitli hayvan türlerinde apneye sebep olduğu rapor edilmiştir (16, 68, 128, 130). Ayrıca intrakranial basınç artışına bağlı medullar baskılanma sonucu ketamin kaynaklı apne gözlenen olgular da bildirilmiştir (133, 134). Çalışmamızda Grup 2'de 3, Grup 3'te 4 koyunda apne gelişti. Bu durum

apnenin, propofolün önemli bir yan etkisi olabileceği ve anesteziye alınan hayvanların solunum hareketleri yönünden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (16, 68, 128, 130).

Propofol ve ketaminin kalp atım sayısını arttırdığı, ksilazinin ise kalp atım sayısı ve kan basıncını azaltarak ketaminin tam tersi etki gösterdiği söylenmektedir. Ksilazin ketamin ile kombine şekilde kullanıldığında ketaminin sempatomimetik etkisi nötralize edilmekte, kalp atım sayısı ve kan basıncı normal değerlere yaklaşmaktadır (17, 135). Kamiloğlu ve ark. ketamin-ksilazin anestezisi uygulanan koyunlarda kalp atım hızı ve solunum sayısının 10.dk' ya kadar arttığını ve 15.dk' dan sonra başlangıç değerine döndüğünü, vücut ısısının ise etkilemediğini belirtmişlerdir (11). Koç ve ark. ksilazin-ketamin kombinasyonlarının uygulandığı köpeklerde kalp atım hızı ve solunum sayısının azaldığını, kalp atım sayısında ki azalmanın ksilazinin kardiyovasküler sistemdeki depresif etkisinden kaynaklanabileceğini, solunum sayısındaki azalmanın ise her iki anestezi maddenin solunum depresyonu oluşturmasıyla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (88). Derossi ve ark. ksilazin ve ksilazin-lidokain kombinasyonlarının uygulandığı keçilerde kalp atım hızı ve solunum sayısının azaldığını bildirmişlerdir (136). Yapılan çalışmada her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında kalp atım sayısında Grup 1'de önemli bir fark saptanmadı ve elde edilen bulgular literatür bulgularıyla desteklendi (135). Grup 2'de kalp atım sayısında istatistiksel olarak önemli olmayan bir artış tespit edildi. Sadece Grup 3'te 120.dk' da meydana gelen fark istatistiksel olarak önemli idi. Grup 2 ve Grup 3'te elde edilen bulgular literatür bulgularıyla paralellik gösterdi (17). Literatür bulgularını destekler nitelikte solunum sayısında Grup 1 ve Grup 3'te 30.dk' da istatistiksel olarak önemli bir fark bulundu (88, 131). Vücut ısısında ise sadece Grup 1'de önemli bir fark saptanmadı. Çalışmada elde edilen verilerin Kamiloğlu ve ark.'nın ketamin-ksilazin grubunun verileriyle uyumlu olduğu belirlendi (11). Bazı araştırmacılar anestezi sırasında vücut ısısında meydana gelen düşüşün beklenen bir durum olduğunu bildirmişlerdir (137, 138, 139). Grup 2'de 10., 15., 30. ve 120.dk' larda, Grup 3'te ise sadece 120.dk' da meydana gelen fark istatistiksel olarak önemli bulundu. Çalışmada vücut ısısında Grup 2'de 10., 15. ve 30.dk' larda meydana gelen değişimlerin literatür bulgularıyla uyumlu oldukları görüldü (137, 138, 139).

### 3.6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğinden sağlanan ortalama canlı ağırlığı  $43.27 \pm 4.76$  kg olan 1 yaşlarında, doğum yapmamış klinik olarak sağlıklı 28 adet Zom ırkı dişi koyun üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışmada propofolün farklı anestezi kombinasyonlarının antioksidan sistem, klinik, hematolojik, biyokimyasal ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Hayvanlar eşit sayıda ( $n= 7$ ) ve rastgele biri kontrol olmak üzere dört gruba ayrıldı. Grup 1'e ksilazin-ketamin, Grup 2'ye ksilazin-propofol, Grup 3'e ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonları ve kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulandı.

Bu kombinasyonların antioksidan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla alınan kan örneklerinin serumlarında TAS, TOS ve OSI düzeyleri, plazmalarında MDA ve eritrositlerinde CAT aktiviteleri saptandı. Ayrıca anestezi sırasında hastanın stabilizasyonu yönünden önemli olan bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile kan gazı düzeyleri ölçüldü.

Grupların kontrol grubu ile yapılan kıyaslamalarında serum TAS ve TOS, plazma MDA ile eritrosit CAT aktiviteleri bakımından önemli bir fark bulunmadı. Çalışmamızda plazma MDA düzeyleri bakımından elde ettiğimiz bulgular, her üç anestezi kombinasyonunun da lipit peroksidasyon üzerine bir etki göstermediğine işaret etmektedir. Ayrıca eritrosit CAT aktiviteleri ile serum TAS ve TOS düzeylerinde önemli bir değişikliğin saptanmaması, oksidan/antioksidan durum üzerine araştırmada kullanılan anestezi kombinasyonlarının olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada kullanılan anestezi kombinasyonlarının biyokimyasal parametrelerden üç parametre üzerine etki gösterdiği belirlendi. Her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında direkt bilirubin düzeyinde Grup 2'de 120.dk' da, ALP düzeyinde Grup 3'te 30. ve 120.dk' larda ve yine üre düzeyinde Grup 3'te 15., 30., 60. ve 120.dk' larda meydana gelen artış önemli bulundu. Ancak bu değişikliklerin koyunlar için bildirilen referans değerler aralığında olduğu saptandı. Çalışmamızda

kan gazları ve elektrolit düzeyleri bakımından her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında pO<sub>2</sub> düzeylerinde Grup 1'de 15., 30. ve 120.dk' larda, Grup 2 ve Grup 3'te ise sadece 30.dk' da, cSO<sub>2</sub> düzeylerinde Grup 1'de 15., 60. ve 120.dk' larda, Grup 2'de ise sadece 60.dk' da meydana gelen azalma önemli bulundu. Her üç çalışma grubunda Na düzeylerinde 30. ve 60.dk' larda, Grup 2 ile Grup 3'te ise 120.dk' da, Ca düzeylerinde ise Grup 2 ile Grup 3'te 120.dk' da meydana gelen azalma önemli idi. Sadece Grup 1'de glukoz düzeyinde 15.dk' da meydana gelen artış önemli bulundu.

Çalışmada kullanılan anestezi kombinasyonlarının hematolojik parametrelerden sadece MCV düzeyi üzerine etki gösterdiği tespit edildi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında MCV düzeyinde Grup 3'te 15., 30., 60. ve 120.dk' larda meydana gelen artış istatistiksel olarak önemli idi. Ancak söz konusu artışın normal fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığı belirlendi.

Fizyolojik parametreler bakımından, her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında kalp atım sayısında sadece Grup 3'te 120.dk' da, solunum sayısında Grup1 ve Grup 3'te 5.dk ile 30.dk' da, vücut ısısında Grup 2'de 10., 15., 30. ve 120.dk' larda, Grup 3'te ise sadece 120.dk' da meydana gelen fark önemli idi.

Çalışmamızda ksilazin-ketamin, ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyon uygulamaları neticesinde Zom koyunlarında serum TAS ve TOS düzeylerinde, plazma MDA ile eritrosit CAT aktivitelerinde önemli bir değişiklik kaydedilmedi. Oksidan/antioksidan durum hayvanın anesteziye alınması gereken koşullarda antioksidan sistemin en az zarar göreceği ajanın tercih edilmesi bakımından bir fikir verebilir. Ayrıca veteriner pratikte cerrahi işlemler sırasında antioksidan veya serbest radikal temizleyici özelliğe sahip anestezik ilaçların tercih edilmesi hayvan sağlığı açısından bir avantaj olabilir. Ancak bu çalışmada antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinen propofolün uygulanan dozlarda hayvan sağlığı açısından bir avantaj oluşturmadığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmada ksilazin-ketamin, ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyon uygulamalarının kan gazları ve elektrolit düzeylerinde azalmalara neden olduğu belirlendi. Bu durum daha önce solunum veya



kardiyovasküler sistem hastalığı olduğu bilinen hayvanlar için temkinli olunmasını gerektirebilir.

Ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonlarının uygulandığı hayvanlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişimler tespit edildi. Ksilazin-propofol kombinasyonun uygulandığı grupta üç hayvanda ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonun uygulandığı grupta ise dört hayvanda apne gözlemlendi. Bu durumda anestezi esnasında hayvanlarda şekillenebilecek apne olasılığı önemli bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmada ksilazin-ketamin uygulamasının toplam oksidan/antioksidan durum üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ayrıca hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmadığı saptandı. Bu gruptaki hayvanlarda apne şekillenmedi. Aynı zamanda söz konusu hayvanların fizyolojik parametrelerde meydana gelen değişiklikleri vital fonksiyonlarda herhangi bir bozulma göstermeksizin iyi derecede tolere ettikleri izlendi. Sonuç olarak, Zom koyunlarında ksilazin-ketamin uygulamasının ksilazin-propofol ve ksilazin-ketamin-propofol kombinasyonlarına göre daha güvenle kullanılabileceği ve klinisyenlere öncelikli olarak önerilebileceği sonucuna varıldı.

#### 4. KAYNAKLAR

- 1- Azaklı, AE. :Anesteziyoloji ve Reaminasyon Teorik Bilgiler El Kitapçığı, 2013,8-12.
- 2- Atasoy, S., Karadeniz, K. : Anestezi Sınıf IX, X, XI , Fatih Ofset/İstanbul, 2003, 87-91. ISBN: 975-9543-5-5
- 3- Topal, A. Veteriner Anestezi, Bursa, 2005, Nobel&Güneş Yayınları, 59-61,112-120, 41-47.
- 4- Akkuş, İ. : Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Ed, Konya, 1995, Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım.
- 5- Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic crossclamping. *Anesth Analg.* 2008; 106: 371-8.
- 6- Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, et al. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem.* 2006; 39: 293-8.
- 7- Ansley DM., Sun J., Visser WA, et al. High dose propofol enhances red cell antioxidant capacity during CPB in humans. *Can. J. Anesth.* 1999; 46: 641-648.
- 8- Nazıroğlu M., Günay C. The levels of some antioxidant vitamins, glutathione peroxidase and lipoperoxidase during the anaesthesia of dogs. *Cell Biochem. Funct.* 1999; 17: 207-212.
- 9- Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, et al. Oxidative stress status during exposure to propofol sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg.* 2001; 93: 981–985.
- 10- Yurdakoç A., Gunday I., Memiş D. Effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on lipid peroxidation following experimental closed head trauma in rats. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52: 658-663.
- 11- Kamiloğlu NN, Kamiloğlu A, Beytut E. Changes in antioxidant sytem, lipid peroxidation, heart and respiratory rate and rectal temperature with ketamine and ketamine-xylazine anaesthesia in Tuj rams. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2009; 15(2):205-210.

- 12- Khinev S, Dafinova K. The effect of general anesthesia and its components on free-radical processes. *Khirurgia* 1993; 46: 49-52.
- 13- Yarsan E, Gürkan M, Pekcan Z ve ark. Effects of halothane and isoflurane anaesthesia on antioxidant enzymes in dogs. *JAVA* 2010; 9: 2513-2516.
- 14- Drury JA, Nycyk JA, Baines M, et al. Does total antioxidant status relate to outcome in very preterm infants? *Clin Sci* 1998; 94: 197-201.
- 15- Koç, B., Sarıtaş, KZ., Şenel, O O. : Genel anestezi, Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Malatya, 2004, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. 186-190.
- 16- Duke T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. *Can Vet J* 1995 Mar; 36(3): 181-183.
- 17- Özeydin İ, Gültekin A, Uzun M ve ark. Köpeklerde medetomidin, propofol ve ketamin kombinasyonunun anestezik özellikleri ile klinik, kardiyovasküler ve respiratorik etkilerinin değerlendirilmesi. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 2001; 7(1): 71-76.
- 18- Murphy P, Bennett J, Myers D. The effects of propofol anaesthesia on free radical induced lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Eur J Anaesthesiology* 1993; 10: 261-266.
- 19- Murphy P, Myers DS, Davies MJ, et al. The antioxidant potential of propofol (2,6 diisopropylphenol). *Br J Anaesth.* 1992; 68: 613-618.
- 20- Eriksson O, Pollesello P, Saris NEL. Inhibition of lipid peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anaesthetic propofol. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44: 391-393.
- 21- Kahraman S, Demiryürek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth. Analg.* 1997; 84: 1127-1129.
- 22- Demiryürek AT, Cinel İ, Kahraman S ve ark. Propofol and intralipid interact with reactive oxygen species: A chemiluminescence study. *Br. J. Anaesth.* 1998b; 80: 649-654.
- 23- Mouithys-Mickalad A, Hans P, Deby-Dupont G et al. Propofol reacts with peroxynitrite to form a phenoxyl radical: demonstration by electron spin resonance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 249: 833-837.

- 24- Dikmen B, Erk G, Et G ve ark. Propofol/remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan eritrositlerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim.* 2005; 3(1):15-20.
- 25- Paddleford, R.R., Harvey, R.C.: Alpha-2 agonists and antagonists. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1999; 29: 128-133.
- 26- Afshar SF, Baniadam A, Marashpour PS. Effect of xylazine-ketamine on arterial blood pressure, arterial blood pH, blood gases, rectal temperature, heart and respiratory rates in goats. *Bull Vet Inst Pulawy* 2005; 49: 481-484.
- 27- Pekoe GM, Peden D, Van Dyke K. Impairment of leukocyte myeloperoxidase bactericidal mechanisms with ketamine (Ketalar), *Agents Actions* 1983; 13: 59-62.
- 28- Galley HF, Nelson LR, Webster NR. Anaesthetic agents decrease the activity of nitric oxide synthase from human polymorphonuclear leucocytes, *Br. J. Anaesth.* 1995; 75: 326-329.
- 29- Lupp A, Kerst S, Karge E et al. Investigation on possible antioxidative properties of the NMDA-receptor antagonists ketamine, memantine, and amantadine in comparison to nicanartine in vitro. *Exp Toxicol Pathol* 1998; 50(4-6): 501-506.
- 30- Yamaguchi S, Hamaguchi S, Mishio M, et al. Propofol prevents lipid peroxidation following transient forebrain ischemia in gerbils. *Can. J. Anesth.* 2000; 47: 1025-1030.
- 31- Kudo M., Aono M., Lee Y, et al. Absence of direct antioxidant effects from volatile anesthetics in primary mixed neuronal-glial cultures. *Anesthesiology* 2001; 94: 303-312.
- 32- Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniv. Vet. Fak. Derg.* 2004; 15: 91-96.
- 33- Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33(2): 110 -118.
- 34- Tamer L, Polat G, Eskandari G ve ark. Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 1: 52-58.
- 35- Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992; 12(3 )201-207.
- 36- Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2(3): 11-17.

- 37- Young SI, Woodside VJ. Antioxidants in health and disease. *Clin Pathol.* 2001; 54: 176-186.
- 38- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen MT. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993; 90: 7915-7922.
- 39- Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 2000; 109(1): 33-34.
- 40- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12): 1819-28.
- 41- Adalı M, Inal Erden M, Akalın A ve ark. Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clin Biochemistry* 1999; 32(5): 363–67.
- 42- Naqui A, Chance B, Cadenas E. Reactive oxygen intermediates in biochemistry. *Annu Rev Biochem.* 1986; 55: 137–66.
- 43- McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant /antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26: 351 - 357.
- 44- Gözükar, M E. : *Biyokimya*, 2001, Nobel Tıp Kitapevleri, Dördüncü Baskı, Cilt -1, 571.
- 45- Cross C, Halliwell B, Borish E et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987; Oct,107(4): 526–45.
- 46- Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569-605.
- 47- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
- 48- Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994; 266:829-39.
- 49- Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal* 2007; 173: 502-511.
- 50- Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc.* 1988; 63: 390–408.
- 51- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease, free radicals and tissue injury *Laboratory Investigation* 1982; 47(5): 412
- 52- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. : *Free radicals in Biology and Medicine.* 2<sup>nd</sup> ed, Clarendon Press, Oxford 1989.

- 53- Mansuy D, Dansette M. P, Plat M. A new potent inhibitor of lipid peroxidation in vitro and in vivo, the hepatoprotective drug anisoyldithiolthione. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1986; 135(3): 1015-1021.
- 54- Yarsan E. Lipid peroksidasyon olayı ve önlenmesine yönelik uygulamalar. *Y.Y.U Vet. Fak. Derg.* 1998; 9(1-2): 89-95.
- 55- Fidancı UR, Kargın F. Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif hasar. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi* 26-28.
- 56- Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi* 1992(3); 243-250.
- 57- Konukoğlu D, Akçay T. Glutasyon metabolizması ve klinik önemi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 214-218.
- 58- Karakılçık ZA, Aksakal M. Selenyumun bazı fizyolojik işlevleri, metabolizması ve E vitamini ile arasındaki ilişkiler. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1993; 4: 283-291.
- 59- Aktaş M, Değirmenci U, Ercan K S ve ark. Redükte glutasyon ölçümünde HPLC ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2005; 3(3): 95-99.
- 60- Şenses VS, Özyazgan S, Akkan G A. Serbest oksijen radikalleri- II: Antioksidan vitaminler, doğal antioksidanlar ve radikallerin rol oynadığı durumlar. *Türk Aile Hek Derg.* 1993; 3(3-4):53-61.
- 61- Stratton SP, Liebler DC. Determination of singled oxygen-specific versus radical-mediated lipid peroxidation in photosensitized oxidation of lipid bilayers: Effect of beta carotene and alpha-tocopherol. *Biochemistry* 1997; 36; 12911-20.
- 62- Van-Der-Meulen jh, McArdle A, Jackson MS, Faulkner JA. Contraction induced injury to the extensor digitorum longus muscle of rats: The role of vitamine E. *J Appl Physiol* 1997; 83: 817-23.
- 63- Reiter R.J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals:a brief review. *Braz J Med Bioi Res* 1993; Nov 26 (11):1141-55.
- 64- Glowaski MM, Wetmore LA. Propofol: Application in veterinary sedation and anesthesia. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1999; Feb; 14(1): 1-9.
- 65- Marik EP. Propofol: Therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Design.* 2004; (10): 3639-364.

- 66- Baker MT, Naguib M. Propofol the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005; 103: 860-76.
- 67- Lin HC, Purohit RC, Powe TA. Anesthesia in sheep with propofol or with xylazine-ketamine followed by halothane. *Vet Surg*. 1997 May-Jun; 26(3): 247-52.
- 68- McNeir DA, Mainous EG, Trieger N. Propofol as an intavenous agent in general anesthesia and conscious sedation. *Anesth Prog*. 1988 Jul-Aug; 35(4): 147-151.
- 69- Bayram D, Öncü M, Özçelik N ve ark. Sıçan karaciğeri üzerine tiyopental sodyum ve propofolün etkileri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014:5(2);36-44
- 70- Muir WW, Gadawski JE. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *Am J Vet. Res.*1998: 59;157-161.
- 71- Davies C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *J Vet. Anaesth*. 1991:18; 48-51.
- 72- Smedile LE, Duke T, Taylor SM: Excitatory movements in a dog following propofol anesthesia *JAAHA*. 1996: 32; 365-368.
- 73-Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M et al. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol*. 1991: 69; 75-77.
- 74-Hans P, Deby C, Deby-Dupont G et al. Effect of propofol on in vitro lipid peroxidation induced by different free radical generating systems: a comparison with vitamin E. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996:8; 154-158
- 75- Xia Z, Godin DV, Ansley DM. Propofol enhances ischemic tolerance of middle-aged rat hearts: effects on 15-F(2t)-isoprostane formation and tissue antioxidant capacity. *Cardiovasc Res* 2003: 59; 113-121.
- 76- Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S et al. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia* 2000: 55;1066-1071.
- 77- Kaya,S., Pirinçci,İ., Ünsal,A., Traş,B., Bilgili,A., Akar,F., Doğan,A., *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji Cilt 1, Baskı 3, Ankara, 2002, Medisan Yayınevi. 278-282, 394-397.*
- 78- Aantaa R, Scheinin M: Alfa- 2- Adrenergic agents in anaesthesiology. *Acta Anaesthes Scand* 1993: 37: 433-448.

- 79- Saraçođlu A. Ketamin: popöler bir keyif verici ilaç. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2005; 25: 429-435.
- 80- White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology. 1982 Feb; 56(2):119-136.
- 81- Pai A, Heining M. Ketamine. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2007;7(2): 59-63.
- 82- Miller RD. Miller's Anesthesia, Sixth Edition, Elsevier Inc. 2005; 345–350.
- 83- Gülanber GE, Bařtan A, Tařal İ ve ark. Köpeklerde midazolam ve ketaminle genel anestezi. J. Fac. Vet. Med. Univ. Istanbul. 2001; 27(2): 401-409.
- 84- Morgan G.E. Jr, Klinik Anesteziyoloji, 4.Baskı, 2008, Güneş Tıp Kitapevleri.,197.
- 85- Çetinaslan M, Apaydın N. Köpeklerde medetomidin-ketamin-atipamezol anesteziinin hematolojik ve biyokimyasal parametrelere olan etkileri. Journal of Health Science 2008; 17(2): 110-116.
- 86- Grant C, Upton RN. Cardiovascular and haemodynamic effects of intramuscular doses of xylazine in conscious sheep. Australian Veterinary Journal. 2001; 79(1):58-60.
- 87- Gökhan N. Atlarda alfa2 adreno reseptör agonistlerin bazı fizyolojik parametreler üzerindeki etkileri. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 2008; 14(1): 109- 116.
- 88- Koç Y, Kul M, Alkan F ve ark. Köpeklerde midazolam- ketamine ve xylazine-ketamine anesteziinin arteriyel kan basıncı ve kan gazları üzerine etkileri. Vet. Bil. Derg. 2001; 18(1-2): 57-62.
- 89- Bilgili A, Doğan A. Veteriner hekimlikte ksilazin antagonistlerinin klinik kullanımı. Y.Y.Ü Vet. Fak. Derg. 1991; 2(1-2): 1-10.
- 90-Soback S. "Xylazine". <http://www.fao.org/docrep/W4601E/w4601e0f.htm>. 07.03.2015.



- 91- Ismail BZ, Jawasreh K, Al- Majali A. Effects of xylazine- ketamine-diazepam anesthesia on blood cell counts and plasma biochemical values in sheep and goats. *Comp Clin Pathol.* 2010; (19): 571–574.
- 92- Bilgili A, Altıntaş L, Şahindokuyucu F. Kedi ve köpeklerde yatıştırıcı ve hareketsiz kılıcı ilaçların kullanımı. *YYÜ. Vet. Fak. Derg.* 2003; 14 (1):77-82.
- 93- Beutler E. *A Manual of Biochemical Methods.* 2<sup>nd</sup> Ed. Grunef Strottan Newyork.1975.
- 94- Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin. Chim. Acta.* 1978; 90 : 37-43.
- 95- Yagi K. Assay for blood plasma or serum, methods in enzymol. 1984; 105 : 328-31.
- 96- Draper H.H and Hadle M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990; 186:421-431.
- 97- Gutteridge J.M.C and Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends. Biochem. Sci.* 1990;15:129-135.
- 98- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.
- 99- Porter N. A. Chemistry of lipid peroxidation methods enzymol.1984;105: 273-282.
- 100-Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry.* WB. Saunders Company, Philadelphia, 1986; 1532-1534.
- 101- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37: 112-9.
- 102- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37: 277-85.
- 103- Valko M, Leibfritz D, Moncol J et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol.* 2007; 39: 44-84.

104- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Amj Clin Nut.* 1993; 57: 715- 725.

105- Ünsaldı S, Veteriner Anestezi, İstanbul, 2011, Nobel Tıp Kitapevleri.,1-3.

106- Yaralıoğlu-Gürgöze S, Sindak N, Şahin T et all. Levels of glutathione peroxidase, lipoperoxidase and some biochemical and haematological parameters in gazelles anaesthetised with a tiletamin–zolazepam–xylazine combination. *Veterinary Journal* 2005; 169: 126–128.

107- Khinev S, Dafinova K, Tenchova V, et al. The lipid peroxidation level and antioxidant status of the plasma in patients operated under propofol (diprivan) anesthesia. *Khirurgiia Sofiia* 1995;48: 23–25.

108- Sarıtaş Z K, Apaydın N, Zorlutuna A ve ark. Köpeklerde propofol anestezisinin kardiyovasküler sisteme etkileri ve antioksidan özelliği. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2006; 12 (1-2-3-4): 24-28.

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

110- Dülger H, Kelemençe H, Göktaş U ve ark. Deksmetomidin ve propofolün oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan etkileri. *Eur J Basic Med Sci* 2011;1(1):21-27.

111- E Atakişi O Atakişi, B. Topcu, et al. Effects of therapeutic dose of ivermectin on plasma nitric oxide and total antioxidant capacity in rabbits. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009; 13: 425-429.

112- Çiğdem, A. Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin DNA Hasarı Ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi 2008.

113- Eroğlu, T. Rat İnférieur Epigastrik Ada Flebinde Propofol Kullanımının İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi, 2011.

- 114- Robinson FP, Patterson CC. Changes in liver function tests after propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J.* 1985; 61 (Suppl. 3): 160-161.
- 115- Toğal T, Gögüş N, Erk G ve ark. Tekrarlayan dozlarda propofol uygulamasının karaciğer fonksiyonuna biyokimyasal ve histopatolojik etkileri. *Journal of Turgut Özal Meical Center* 1998;5(1):7-10.
- 116- Potliya S, Kumar A, Kumar S, et al. Evaluation of efficacy and safety of glycopyrrolate - xylazine - propofol anesthesia in buffalo calves. *Veterinary World*, EISSN: 2231-0916 Available at [www.veterinaryworld.org/Vol.8/March-2015/2.pdf](http://www.veterinaryworld.org/Vol.8/March-2015/2.pdf)
- 117- Çamkerten İ, Şındak N, Özkurt G ve ark. Effect of Ketamine-xylazine anesthesia on some hematological and serum biochemical values of bozova greyhounds. *Harran Üniv Vet Fak Derg.* 2013; 2(1): 27-31.
- 118- Sarierler M, Ulutaş B, Yürekli Y ve ark. Scintigraphic assesment of hepatobiliary functions in healty adult dogs. *Turk J Vet Anim Sci.* 2005; 29: 1001-1006.
- 119- Erol, H. Atlarda Desfluran-Detomidin Ve Medetomidin Kombinasyonlarının Klinik, Laboratuar Ve Kardiyopulmoner Etkilerinin Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya 2012.
- 120- Jackson GG P, Cockcroft D P.: *Clinical Examination of Farm Animals*, 2002, by Blackwell Science Ltd., 302-303.
- 121- Ceylan C, İpek H, Hayat A ve ark. Atlarda ksilazin-diazepam-ketamin anestezik kombinasyonuna eklenen propofolün etkisinin araştırılması. *Vet. Bil. Derg.* 2003; 19(3-4): 41-48.
- 122- Arıkan N, Perk EC, Gülanber EG. Domuzlarda ketalar-nembutal kombinasyonuyla genel anestezi. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1994; 20 (2-3): 111-117.
- 123- Şındak N, Yürekli FU, Sertkaya H ve ark. Buzağılarda tiletamin-zolazepam-xylazin ve ketamin-xylazine anestezisi. *Turk J. Vet. Anim. Sci.* 2003; 27: 775-779.

- 124- Cotter S. M.: Quick Look Series In Veterinary Medicine, Hematology, 2001, by Teton NewMedia, 116.
- 125- İzci C, Eksen M, Koç Y ve ark. Köpeklerde rompun-ketalar ve acepromazine-ketalar kombinasyonlarının kardiyopulmoner etkileri üzerinde karşılaştırılmalı araştırmalar. S.Ü. Vet Fak. Derg. 1993; 9(2): 22-27.
- 126- Oskay B, Atalan G. Köpeklerde medetomidin-propofol-isofluran anestezisinin hematolojik ve biyokimyasal parametrelere olan etkileri. Journal of Health Sciences 2010; 19(3): 167-174.
- 127- Kurtdede A, Özlem BM, Börkü KM ve ark. Sağlıklı köpeklerde xylazine ve xylazine- ketamine' nin kan gazları ve bazı hematolojik parametreler üzerindeki etkileri. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 1994; 41 (3-4): 327-335.
- 128- Prassinis NN, Galatos D A, Raptopoulos D. A comparison of propofol, thiopental or ketamine as induction agents in goats. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2005; (32): 289–296.
- 129- Baniadam A, Afshar S F, Balan BR M. Cardiopulmonary effects of acepromazine-ketamine administration in sheep. Bull Vet Inst Pulawy 2007; 51: 93-96.
- 130- Sams L, Braun C, Allman D et al. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2008; 35: 488–494.
- 131- Apaydın N, Kaya Ü, Koç B ve ark. Tavşanlarda acepromazine-propofol Anestezisi. Erciyes Medical Journal 2004; 26 (1): 1-6
- 132- Steffey EP. Detomidine reduces isoflurane anesthetic requirement (MAC) in horses. Veterinary Anesthesia and Analgesia, 2002; 29: 223-27.
- 133- Rapkin RH. Ketamine in neuroradiology. Lncet 1971;1:594-595.
- 134- Lockhart CH, Jenkins JJ. Ketamine-induced apnea in patients with increased intracranial pressure. Anesthesiology 1972;37: 92-93.

135- Bozdoğan Ö, Özaydın İ. Ksilazin, ketamin ve ksilazin-ketamin kombinasyonu ile anesteziye sokulan köpeklerde epinefrinin aritmik etkisi. Ankara Üni. Vet Fak Derg 1995; 42:123-127.

136- Derossi R, Junqueira AL, Beretta MP. Analgesic and systemic effects of ketamine, xylazine, and lidocaine after subarachnoid administration in goats. American Journal of Veterinary Research 2003; 64: 51–56.

137- Zhang XJ, Cortiella J, Doyle D et al. Ketamine anesthesia causes greater muscle catabolism in rabbit than does propofol. J.Nutr. Biochem. 1997;8:133-139.

138- Adetunji A, Ajadi RA, Adevoye CO, et al. Total intravenous anaesthesia with propofol: repeat bolus versus continuous propofol infusion technique in xylazine-premedicated dogs. Israel Veteri-nary Medical Association. 2002;57(4).

139- Hayat A, Ceylan C, İpek H ve ark. Atlarda ksilazin-tiletami-zolazepam ve ksilazin-tiletami-zolazepam-propofol anestezisi. Veteriner Cerrahi Dergisi. 2004;10 (1-2): 13-19.

## 5.EKLER

## KOYUNLARDA KSİLAZİN-KETAMİN, KSİLAZİN-PROPOFOL

## ORIJİNALLIK RAPORU

% <b>12</b>	% <b>11</b>	% <b>6</b>	% <b>2</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://acikerisim.dicle.edu.tr">acikerisim.dicle.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<a href="http://library.cu.edu.tr">library.cu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="http://acikarsiv.ankara.edu.tr">acikarsiv.ankara.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://dergipark.ulakbim.gov.tr">dergipark.ulakbim.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	Pekdemir Şen, Ayşe; Onsun, Nahide; Su, Özlem and Cinkaya, Ayşe. "Psoriasis Vulgarisli Hastalarda Etanersept, İnfliksimab ve Adalimumabın Etki ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması", Archives of the Turkish Dermatology & Venerology / Turkderm, 2012. Yayın	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="http://mersin.mitosweb.com">mersin.mitosweb.com</a>	

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı- Soyadı:** Esra GÖKALP

**Doğum Tarihi:** 15.06.1984

**Doğum Yeri:** Şanlıurfa

**Ortaöğretim:** Anadolu Lisesi, Şanlıurfa, 2002

**Lisans:** Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Şanlıurfa, 2008

**e-posta:** esragokalp2009@hotmail.com

**Katıldığı Kurslar:** Deney Hayvanları Kullanım Sertifika Kursu, DÜSAM, Diyarbakır, 2011.