



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RATLARDA KSİLAZİN'İN SEDATİF, ANALJEZİK VE BAZI  
KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Nazlı HALİTOĞULLARI  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEKLİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA KSİLAZİN'İN SEDATİF, ANALJEZİK VE BAZI  
KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Nazlı HALİTOĞULLARI  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEKLİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP

VAN-2019


Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2019-TYL-8013 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Anabilim Dalında Nazlı HALİTOĞULLARI tarafından hazırlanan “*Ratlarda Ksilazin’in Sedatif, Analjezik ve Bazı Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/07/2019

  
Prof. Dr. İsmail ALKAN  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. Bentiyar BAKIR  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Semiha DEDE  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Ratlarda Ksilazin’in Sedatif, Analjezik ve Bazı Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nazlı HALİTOĞULLARI

Tarih:17.07.2019

İmza:

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması için beni yönlendiren ve çalıŐmam süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüŐleriyle beni aydınlatan, her zaman desteklerini hissettiğim çok kıymetli danışman hocam sayın Prof. Dr. Musa GENÇCELEP'e teşekkür ederim. Ayrıca tez çalıŐmam boyunca bilimsel yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. İsmail ALKAN, Prof. Dr. Nazmi ATASOY, Prof. Dr. Loğman ASLAN, Doç. Dr. Abdullah KARASU, Dr. Öğr. Üyesi Tunahan SANCAK'a, ArŐ. Gör. Dr. Caner KAYIKCI ve ArŐ. Gör. Dr. Yağmur KUŐCU'ya, çalıŐmanın istatistiğini yapan ArŐ. Gör. Ahmet Fatih DEMİREL'e, beni her zaman destekleyen ve yalnız bırakmayan anneme, babama ve kardeŐlerime de teŐekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Halitoğulları N, Ratlarda Ksilazin'in Sedatif, Analjezik ve Bazı Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Anabilim Dalı (Veteriner), Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Bu çalışma ratlarda Ksilazin iki değişik dozda kullanıldıktan sonra şekillenen sedasyonun derecelendirmesi, karaciğerde oluşabilecek hasarın ölçülmesi ve sedasyona bağlı olarak ağrı tepkisinin değişme durumunun belirlenmesi amacıyla yapıldı. Ağrı kontrolü çalışmalarında analjezik madde kullanılması en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Sedatif amaçla kullanılan ilaçlarda da analjezik etki söz konusudur. Ksilazin'in, ağrı hafifletilmesi, sakinleştirilmesi (sedatif), uykuya yol açması (hipnotik), çizgili kasları gevşetmesi gibi etkilerinden yararlanılmaktadır. Ayrıca farklı anesteziik ilaçların kullanımının öncesinde premedikasyon gayesi ile kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan 24 adet rat rastgele seçilip üç gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki (KO) ratlara sadece FTS verildi. Oluşturulan ikinci gruba Ksilazin (K10) 10 mg/kg intraperitoneal verilirken diğer üçüncü gruba ise Ksilazin (K15) 15 mg/kg/ip verildi. Sedatif ilaç uygulanan ratların uyaranlara karşı davranışlarına göre sedasyon değerlendirildi. Sedasyon hafif, orta ve ileri derecede olmak üzere sınıflandırıldı. Ratlarda ağrı kesici özelliğinin ne derecede olduğunu tespit etmek amacıyla Ksilazin'in etkinliği ağrı deneyi ile ölçüldü. Ağrı deneyi, hotplate testi ve hotplate aparatı ile yapıldı. Ağrı deneylerinden sonra sakrifiye edilen hayvanlardan kan alınarak AST, ALT ve kortikosteroid değerlerine kan serumunda bakıldı. Sonuç olarak AST ve ALT'nin kontrol ve deneme gruplarındaki serum değerlerinin değişmemiş olması küçük girişimler yapmak için gerekli olacak sedasyon sonrasında karaciğerde bu iki parametrenin değişikliğe uğramayacağını bilmesi açısından önemli bulunmuştur. Ayrıca ratlarda ksilazinin ağrıyı azaltıcı özelliğinin bulunduğu ve kısa süreli tam hareketsizliğe ihtiyaç duyulması durumunda 15 mg/kg dozunda ksilazin uygulanmasının tercih edilmesinin daha iyi olacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Rat, Sedasyon derecesi, Ksilazin

## ABSTRACT

**Halitoğulları N, The Effect of Xylazine on Sedative, Analgesic and Some Liver Enzymes in Rats, Van Yuzuncu Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Surgery (Veterinary Medicine), M.Sc. Thesis, Van, 2019.** The aim of this study was to identify the degree of sedation formed after using Xylazine in two different doses in rats, to measure possible damage to the liver and to determine the change in pain response due to sedation. Analgesic agent is one of the most preferred methods in pain control studies. Analgesic effect is also used in sedative drugs. The effects of Xylazine are relieving pain, sedation, hypnotic sleep and relaxation of striated muscles. It is also used for premedication before the use of different anesthetic drugs. Twenty-four rats were randomly selected and divided into three groups. Only FTS was given to the rats in the control group (CO). Xylazine (K10) 10 mg / kg was given intraperitoneally to the second group and Xylazine (K15) 15 mg / kg / ip was given to the third group. Sedation was evaluated according to the behavior of the rats receiving sedative drug against stimuli. Sedation was classified as mild, moderate and severe. In order to identify the degree of pain relieve in rats, the effectiveness of Xylazine was measured by pain test. Pain test was performed with hotplate test and hotplate apparatus. After the pain experiments, blood was taken from the sacrificed animals and AST, ALT and corticosteroid levels were measured in blood serum. In conclusion, the fact that the serum values of AST and ALT in the control and experimental groups were unchanged was important in terms of knowing that these two parameters would not be changed after sedation which would be necessary for small interventions. In addition, it was determined that xylazine has pain relief properties in rats. It was concluded that 15 mg / kg dose of xylazine should be preferred if short immobility is needed.

**Keywords:** Rat, Sedation degree, Xylazine

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
Etik Beyan.....	III
Teşekkür.....	IV
Özet.....	V
Abstract.....	VI
İçindekiler .....	VII
Simgeler ve Kısaltmalar.....	IX
Şekiller Listesi .....	X
Tablolar Listesi .....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sedatifler .....	4
2.1.1. Ksilazin.....	4
2.2. Ağrı .....	7
2.2.1. Ağrının sınıflandırılması .....	7
2.3. Hayvanlarda Nöropatik Ağrı Modellerinin Değerlendirilmesi .....	16
2.3.1. Von-Frey testi.....	16
2.3.2. Hotplate testi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Cansız materyaller.....	18
3.2. Canlı materyaller.....	18
3.2.1. Deney hayvanları ve barındırma koşulları .....	18
3.2.2. Grupların oluşturulması.....	18
3.2.3. Sedasyon değerlendirmesi .....	19
3.2.4. Analjezik etkinin değerlendirilmesi için sıcaklık testinin yapılması.....	20
3.3. Biyokimsal Değerlendirme .....	22
3.4. İstatistikî Değerlendirme.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Sedasyon Değerlendirmesi Klinik Bulguları .....	23



4.1.1. KO grubunda klinik gözlemler.....	23
4.1.2. K10 grubunda klinik gözlemler.....	23
4.1.3. K15 grubunda klinik gözlemler.....	24
4.2. Ağrı Testi Gözlemleri .....	24
4.3. Biyokimyasal Değerler.....	25
4.4. Fotoğraflar.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	29
6. KAYNAKLAR .....	32
ÖZGEÇMİŞ .....	35
EKLER.....	36
EK 1: Kesin Sonuç Onay Belgesi .....	36
EK 2: Tez Orijinallik Raporu.....	37

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b><math>\alpha</math>:</b>	Alfa
<b>ALT:</b>	Alanin amino transferaz
<b>AST:</b>	Aşpartat transaminaz
<b>Bb:</b>	Bilirubin
<b>cm:</b>	Santimetre
<b>dk:</b>	Dakika
<b>dL:</b>	Desilitre
<b>DR:</b>	Doğrulma refleksi
<b>HCl:</b>	Hidrojen Klorür
<b>SÖ:</b>	Sedasyon öncesi hotplate cihazında ayak yalama ve zıplama davranışının görüldüğü süre.
<b>SS:</b>	Sedasyon sırasında hotplate aparatının ayağa temas ettirilmesinden sonra ayak çekme davranışının görüldüğü süre.
<b>ip:</b>	İntraperitonal
<b>kg:</b>	Kilogram
<b>KO:</b>	Kontrol Grubu
<b>sn:</b>	Saniye
<b><math>\mu</math>g:</b>	Mikrogram
<b>mg:</b>	Miligram
<b>mm:</b>	Milimetre
<b>U/L:</b>	Bir litredeki ünite

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** Çalışmada kullanılan hotplate cihazı

**Şekil 2.** Sıcaklık sabitleyici ve hotplate aparatı

**Şekil 3.** Sedasyon aşamasında lateral yatış konumunda olan rat

**Şekil 4.** Ratın sedasyon altındayken sternal yatış pozisyonu

**Şekil 5.** Ratın sedasyon altındayken dorsal yatış pozisyonu

**Şekil 6.** Sedasyon altındayken hotplate aparatı ile ağrı testinin yapılışı

**Şekil 7.** Sedasyon altındayken hotplate aparatı ile ağrı testinin yapılışı

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 1:** K10 grubunda belirlenen sedasyon dereceleri.

**Tablo 2:** K15 grubunda sedasyon dereceleri ve sedasyon süreleri.

**Tablo 3:** Tüm grupların ağrı testi refleksleri ortalama süreleri.

**Tablo 4:** Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri.



## 1. GİRİŞ

Sedasyon, sakin durması gerekli olan bir hayvanın dış uyaranlara verdiği yanıtı azaltılmak, küçük uygulamaları kolaylaştırmak ve güvenliği arttırmak için kullanılan ortak bir prosedürdür (Wagner ve ark., 2017). Sedatif ilaçların uygulanmasına bağlı olarak uyuşukluk ile birlikte santral sinir sisteminin depresyon halidir. Santral sinir sisteminin hafif derecede baskı altına alınarak hayvanda sakinleşme oluşturulmasıdır. Hasta uyanık olmasına karşın rahat ve sakinidir (Ünsaldı, 2011).

Sedasyon, hastanın uyanık haldeyken sakin olmasını sağlayan ılımlı santral depresyon halidir. Deney sırasında hayvan dokunulduğu zaman anksiyete ve stresi azaltılırlar. Anestezik ilaç verilmeden önce, gerekli olan anestezik dozunu azaltan, anestezi veya cerrahinin istenmeyen bazı yan etkilerini engellemek için kullanılan ilaçlardır. Bu tür ilaçlar hastalarda; korku ve endişeyi azaltmak, verilecek toplam anestezik madde dozunu en aza indirmek, daha rahat indükleme sağlamak, anesteziden daha rahat ve kolayca çıkmayı sağlamak, ağrı kesici etki sağlamak, bronşiyal ve tükürük salgılanmasını azaltmak, vazovagal refleksi yok etmek amacıyla kullanılır (Rioja ve ark., 2006). Sakinleştirici ve analjezik etkiler, alfa<sub>2</sub>-adrenoseptörlerin supraspinal ve spinal bölgelerinin aktif olmasına bağlıdır (Buerkle ve Yaksh, 1998; Guo ve ark., 1996). Alfa<sub>2</sub>-adrenoseptör agonistlerin kullanılmasının öncelikli amacı, hayvanlarda sedasyon oluşturmalarıdır. Bu etkilerin yanı sıra santral ve spinal etkilerine bağlı olarak analjezi de meydana getirmektedir (Topal, 2005).

Memelilerde, alfa<sub>2</sub>-adrenoseptörlerin uyarılması ile farklı etkiler meydana gelmektedir. Bu reseptörler sempatik sinir sistemi içinde yer alırlar. Alfa<sub>2</sub>-adrenoseptörler, gastrointestinal kanal, uterus, trombosit gibi bir çok doku ve sistem içinde bulunurlar ve uyarılmaları farklı etkilerin oluşmasına neden olur. Merkezi sinir sistemi içinde bulunan alfa<sub>2</sub>-adrenoseptörlerin uyarılması sonucu sedasyon ve analjezi oluşur (Topal, 2005). Solunum sistemi üzerine etkisi hayvan türlerine göre değişir. Köpek, kedi ve atlarda ileri derece sedasyon sağlayan dozlar, solunum sayısını azaltabilir ve önemli derecede olmamak üzere PaCO<sub>2</sub> değerini düşürür. Ruminantlarda ise taşipnö oluşabilir, solunum eforla

sağlanır ve PaCO<sub>2</sub> düzeyi düşer (Topal, 2005).

## **SEDASYONU GEREKTİREN UYGULAMALAR**

1-Rutin bakım işlemleri:

-Genel muayene;

- Kulak ve gözün dış muayenesi,
- Ağız ve diş muayenesi, diş çekimi,
- Yara bakımı, pansuman-bandaj,
- Dikişlerin alınması,

2-Hayvan nakilleri:

-Kedi ve köpek gibi evcil hayvanların uçak veya kara araçlarıyla ile bir yerden başka bir yere götürülmesi,

-Sığır, at ve koyun/keçi gibi hayvanların araçlara kolay bindirilmesi ve taşınması,

3-Vahşi hayvanları yakalama, muayene etme ve tedavi girişimleri,

4-Düve hayvanları sağıma alıştırma,

5-Kafes istirahatinin toleransını arttırma,

6-Küçük cerrahi müdahaleler,

7-Rektal palpasyon ve suni tohumlama,

8-Drenlerin ve yakalıkların takılması/çıkarılması, damar içi enjeksiyonların yapılması, mide içeriğinin boşaltılması,

9-Normal yollarla yapılamayan ürinyasyon gibi işlemlerde kateterlerin uygulanması,

10-Radrografi/MR/CT yapılması, endoskopi,

11-Kan ve idrar örneği alma veya tırnak kesimi gibi uygulamalar yapılabilir.

12-BOS almak amacıyla yapılan uygulamalar,

13-Memelerde, tırnaklarda, özefagusta yapılacak hafif işlemlerde ve buruna halka takılması,

14-Özellikle köpeklerde kalça displazisinde kurbağa pozisyonunda radyografi çekilmesi (derin/ileri sedasyon) amacıyla kullanılır (Bilgili ve ark., 2013; Koç ve Sarıtaş, 2004; Anonim 1, 2018).

## **İdeal sedasyonun şekillenmesi için gerekli şartlar**

Öncelikli olarak hayvanların aç olmaları gereklidir. Sedatif ilaçların maksimum etkisi için enjeksiyon öncesi ve sonrası sakin bir ortam/oda gereklidir. Aynı türden/ırktan ve farklı cinsiyetten hayvan sesleri olmamalıdır. Özellikle kediler ve kafes kanatlıları için köpek türünden hayvanların sesleri olmamalıdır. Pet hayvanları için ortamda önceki hayvanların kokusu olmamalıdır. Genel bir gürültü/uğultu olmamalıdır. Mümkünse loş ışık olmalıdır vs. (Topal, 2005; Ünsaldı, 2011).

## **Ağrı**

Ağrı kavramının günümüzde en geçerli tanımını Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) yapmıştır. Bu teşkilata göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir (Raj, 2000; Merskey, 1994).

Hayvanlardaki ağrı çalışmalarında muhakkak bir hayvan materyaline gereksinim vardır. Bu materyal araştırmaya ne kadar uygunsa çıkan sonuçların doğruluğu da o derece gerçektir. Hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi oldukça sorunludur. Kendisini konuşarak ifade edemeyen hayvan, benzer olaylarda benzer tepkiler vererek kendisini gösterecektir. Cevabı genellikle basit reflekslerle, bazen de vokalizasyon veya kaçma şeklinde olabilir. Bu gibi deneylerde önemli olan hayvanın ağrıyı hangi zamanlarda algıladığını öğrenmektir. Ağrının varlığının olduğunu anlamak amacıyla mekanik, termal ve kimyasal uyarıcıların kullanıldığı yöntemler geliştirilmiştir (Kartal ve Özyalçın, 2004; Bennett 2005).

Bu çalışma; ratlara ksilazin'in sedasyon dozunda enjeksiyonundan sonra ağrı kesici özelliğinin olup olmadığını belirlemek, karaciğerde yol açabileceği hasarı ortaya çıkarmak ve ratlarda sedasyonu derecelendirmek amacıyla yapıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sedatifler

#### Sedasyon Amacıyla Kullanılan İlaçlar (Kimyasal Maddeler)

##### Barbitürat Grubu

- Pentobarbital Na
- Sekobarbital Na

##### Aldehit Grubu

- Cloralhidrat

##### Benzodiazepin Grubu

- Diazepam
- Midazolam

##### Alfa-2 Adrenoreseptör Agonistleri Grubu

- Ksilazin HCl
- Detomidin
- Medetomidin
- Dexmedetomidin

##### Tranklizanlar

- Acepromazin

##### Diğer İlaçlar

- Guaifenesin (Koç ve Sarıtaş, 2014).

#### 2.1.1. Ksilazin

Hayvan türlerinin büyük bir çoğunluğunda anesteziden önce kullanılan premedikan bir ilaçtır. Atlarda; anestezisi indüksiyonundan 15-20 dk. önce 2 mg/kg i.m, 2-4 dk. önce 0.3-1.1 mg/kg intravenöz olarak uygulanır. Sığırlarda; 0.05-0.2 mg/kg/im. yolla verilir. 10-20 dk. sonra yatar, derin sedasyon sağlar. 30-35 dk. sürer. Tamamen kendine gelmesi 7 saat veya daha fazla sürer. Koyun ve keçilerde; 0.2 mg/kg im. uygulanır. Fakat çok duyarlı bazı keçilerde 0.05 mg/kg uygulanması bile 12 saate uzayan derin sedasyona neden



olabilir. Bu nedenle iv. olarak çok yavaş ve kontrollü bir şekilde 0.05-0.1 mg/kg dozunda verilmelidir. Köpeklerde yaygın olarak kullanılır. 1-3 mg/kg im. olarak verilir. Sedasyon ve hipnoz şekillenir. Kedilerde; 1-3 mg/kg dozunda im. yolla uygulanır. Domuzda; 2-3 mg/kg im. yolla verilir. Kanatlılarda; 5-10 mg/kg im. yolla verilir (Koç ve Sarıtaş, 2014).

Xylazine 1962 senesinde, Almanya'da insanlarda hipertansiyonun tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonraları hayvanlarda sedatif etkisinin varlığı tespit edilmiştir. Xylazine, ruminantlarda başlangıçta sedasyon maksadıyla kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları ise Xylazine, köpek ve kedilerde ketamin anestezisine bağlı oluşan kas hipertansiyonunun en aza indirilmesi için uygulanmıştır. Aynı zamanda at ve ruminantlarda intravenöz enjeksiyonunun kısa sürede sedasyon, analjezi ve kas relaksasyonu oluşturması, klinik kullanımda daha sıklıkla tercih edilmesini sağlamıştır. Sedatif ve analjezik etkisi, merkezi sinir sistemindeki alfa<sub>2</sub>-adrenoreseptörlerin stimülasyonu ile oluşur. Kas gevşetici etkisiyle merkezi sinir sistemindeki intranöral transmisyonun önlenmesi ile meydana gelir (Topal, 2005). Xylazine at ve ruminantlarda sıklıkla sedasyon ve analjezi etkisi için uygulanmaktadır. Hayvanlarda ketamine ile birlikte kısa süreli cerrahi anestezi oluşturmak için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca iyi derecede kas relaksasyonu ve analjezi meydana gelir. Xylazine+Ketamine kombinasyonu koyun, keçi, kedi, köpek ve bir çok laboratuvar hayvan türlerinin yanı sıra primatlar, vahşi ve ekzotik hayvanlarda da kullanılmaktadır (Topal, 2005).

Xylazine, preanestezi amacı için uygulandığında, indükleme ve genel anestezi madde gereksinimi önemli miktarda azalır. Xylazine intramüsküler uygulamadan 10-15 dakika, intravenöz uygulamadan 3-5 dakika sonra tam olarak etkisini hissettirir. At, sığır, köpek ve koyunda intramüsküler enjeksiyondan 12-14 dakika sonra plazmada pik konsantrasyona ulaşır. İntravenöz uygulama sonrasında, yarılanma ömrü koyunlarda 23 dakika, köpeklerde 30 dakika, sığırlarda 36 ve atlarda 50 dakikadır. Xylazine uygulaması sonrasında uykulu halin devamı 1-2 saat sürebilir, ancak analjezik etkisi 15-30 dakika sürelidir (Topal, 2005).

**Kardiyovasküler sisteme etkisi;** Xylazine'in tek başına ya da kombine olarak

kullanılması sırasında görülen kardiyovasküler depresyon ve aritmi, bazı veteriner hekimlerin onu kullanmaya karşı isteksiz olmalarına yol açmıştır. Xylazine intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde uygulandığından, bradikardi ve kısa süreli hipertansiyon (5-10 dakika), takiben daha uzun sürede kardiyak output ve kan basıncında azalma meydana getirir. Xylazine uygulaması sonrasında kardiyak output oranı 1/3, hatta 1/2 kadar azalabilir ve kan basıncında 1/4 ile 1/3 oranında düşme meydana gelebilir. Bu etkileri hemen hemen tüm türlerde oluşur (Topal, 2005).

Xylazine, başlangıçta periferik postsinaptik adrenerjik reseptörleri etkileyerek, damarların düz kaslarında kontraksiyona ve dolayısı ile hipertansiyona neden olur. Takiben Xylazine'in sentral aktivasyonu ve presinaptik-empatik sinirlerdeki alfa<sub>2</sub> adreno reseptörlere etkisi ile kan basıncını azaltır. Bu noktada sentral alfa<sub>2</sub> adreno reseptör etkileri erken dönemde görülen periferik etkileri baskılar. Ancak endikasyon olduğu durumlarda küçük hayvanlarda hala antikolinergik ilaç uygulaması yapılmaktadır. İntravenöz akut bradikardi oluşumu düşük dozların tercih edilmesi ve damar içi yavaş uygulamalarıyla önlenir. Xylazine'in intravenöz enjeksiyonunun tersine, intramüsküler uygulaması kan basıncında ve damar rezistansında önemli bir artışa neden olmaz (Topal, 2005).

**Solunum sistemine etkisi;** Xylazine'in önerilen klinik dozunun uygulanmasının arkasından solunum sayısı düşmekle birlikte, arteriyel pH, PaCO<sup>2</sup> ve PaO<sup>2</sup> düzeyleri kedi ve köpekler de değişmezken, atlarda ise minimal düzeyde düşme meydana gelir. Solunum sayısı düştüğünde, alveolar ventilasyonu sürdürmek için tidal bölümde artış meydana gelir (Topal, 2005).

### **Ksilazin ve Sedasyon Dereceleri**

Karasu ve Gençcelep (2015), ksilazin ile koyunlarda sedasyon başladıktan sonraki aşamaları hafif, orta ve ileri derecede olmak üzere 3'e ayırarak sınıflandırma yapmışlardır. Carvalho (2016), Koyunlara ksilazin 0.1 mg/kg/iv uygulanmasıyla hafif derecede sedasyon ortaya çıktığını belirtmiştir. Sığırlarda da hafif, orta ve ileri derecede sedasyon

sınıflandırması yapılmıştır (Topal, 2005; Ünsaldı, 2011). Atlara ksilazin 1 mg/kg/iv uygulanmasıyla hafif derece sedasyon ortaya çıkmaktadır (Topal, 2005).

## **2.2. Ağrı**

Ağrı kavramının günümüzde en geçerli tanımını Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) yapmıştır. Bu teşkilata göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir (Raj, 2000; Merskey, 1994).

### **2.2.1. Ağrının sınıflandırılması**

Ağrı; geniş anlamalı bir kavramı ifade ettiğinden dolayı sınıflandırılması da oldukça zordur. Fizyolojik olarak bakıldığında ağrının hızlı ve yavaş olabileceği şekilde iki ana sınıflandırma yapılabilir. Bu tasniflendirme dikkate alındığında akut ağrı ve kronik ağrı tanımları akla gelmektedir. Akut ya da hızlı ağrı şeklinde olarak isimlendirilen ağrı çeşidinin var olması, ağrılı bir uyarıcıdan 0,1 sn sonra var olurken, yavaş ağrının varlığı 1 sn'yi bulmaktadır. Hızlı ağrı, aniden gelişen dokuların hasarıyla başlayıp, sebep olduğu yara ile arasında yer, zaman ve şiddet yönünden yakın ilişki bulunan, yara iyileşmesindeki süre zarfında durmaksızın azalabilen veya kaybolabilen bir ağrı şeklidir. Akut ağrının, bir sendrom veya hastalık olarak ifade edilmesi kabul edilmez, sadece bir semptom olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan kronik ağrıya bakıldığında 3 ile 6 aydan daha uzun sürdüğü ve tedavisi uzun bir süreyi gerektirdiği, öznel ve çok ebatlı yaşantısı olan, duyuşsal, davranışsal, duyuşsal ve bilişsel bileşenleri kendinde toplayan bir ağrı şeklidir (Gonzales ve ark., 2000). Ağrının başka bir sınıflandırılması ise kaynaklandığı bölgeye ve mekanizmasına göre yapılır (Cousins, 1999).

#### **2.2.1.1. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması**

Günümüzde kullanılan bir diğer sınıflandırma da ağrının kaynaklandığı alan dikkate alınmıştır. Bu sınıflandırmada şu ağrı çeşitlerinden bahsedilebilir: viseral, somatik, sempatik ya da periferik ağrı. Viseral ağrı, yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan şekilde

olabilmektedir. Genellikle iç organlardan ileri gelen ağrı olarak da adlandırılmaktadır. Somatik ağrı, somatik sinirler doğrultusunda ileri gelen, ani başlayan, keskin iyi lokalize edilen ağrı çeşididir. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile meydana gelen vasküler özellikte ağrılara sempatik ağrı ismi verilmektedir. Periferik ağrıların kaynağı ise kas, tendon veya periferik sinirler olabilmektedir (Morgan ve Mikhail, 1996).

Diğer bir tasniflemede ise normal işlevini gerçekleştiren sinirlerle birlikte patoloji sonrası işlevleri değişen sinirler arasındaki fark ile göz önünde bulundurulmuştur. Buna bağlı olarak yansıyan ağrı, yüzeysel ağrı ve derin ağrı şeklinde sınıflandırılmaktadır. Derin ağrı; tendon, eklem ve kasdan gelen uyarılar, cilttekiyle aynı nitelikte ince liflerle taşınır ve aynı yollarla gönderilir. Çoğunlukla künt zonklayıcı özelliktedir. İyi lokalizasyon yapılamaz. Yayılmaya meyillidirler. Derin ağrıya bakıldığında, kas liflerinin son kısımlarının kimyasallarla uyarılması, kas liflerinde gerilmelerin olması gibi mekanik etkiler sonucunda görülür. Yüzeysel ağrının kökeni deri ve mukozadan ileri gelir ve buradan çıkar. Yansıyan ağrı ise bazı doku ve derin olan duyulardan kaynaklı ağrıların uyarı yerinden daha farklı bir yerde duyulmasıdır (Morgan ve Mikhail, 1996).

#### **2.2.1.2. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması**

**a) Nosisepatif ağrı:** Doku zedelenmesine sebep olan termal, mekanik ve kimyasal uyarıcılara cevap veren serbest sinir uçlarına “nosiseptör” denir. Dokulardaki hasarla beraber hissedilen ağrıyı meydana getiren olaylar dizisinin tamamına ise “nosisepsiyon” denir (Cousins, 1999).

Fizyopatolojide gerçekleşen süreçlerde nosiseptör ismindeki ağrı reseptörlerinin uyarılması sonucu meydana gelmektedir. Nosiseptörler tarafından hissedilen aneljezi duyusu, omuriliğe nakledilmesi ağrı iletici lifler ile olur, oradan ise talamusa gönderilir. Somatik ve viseral ağrının tamamını içerir. Talamustan duysal serebral korteks iletilen sinyaller ağrı olarak hissedilir. Nosiseptörler sinir sisteminde bulunduğu gibi bütün doku ve organlarda bulunmaktadır (Gürel, 2009).

Nosiseptörler, sinir sistemi haricinde bütün dokularda ve organlarda var olan reseptörlerdir. Periferik sinirlerin sınıflandırılması A (Alfa, beta, gama, delta), B ve C grubu olacak şekildedir. Analjezi ile ilgili tüm bilgileri ; A delta mekanotermal ve C polimodal adlı reseptörler, spinal kordun arka boynuzuna taşırılar. A-delta afferent lifler miyelinli ve ince çaplıdır (2-5 µm). Mekanik uyarılara cevap verir. Keskin ve batıcı tipteki ağrının hızlı iletiminde (5-30 m/sn) rol oynarlar (Aldemir, 2002; Önal, 2004). C afferent lifler ince çaplı ve miyelinsizdir. Yüksek şiddetteki mekanik, kimyasal ve termal uyarılarla aktifleşirler. (Aldemir, 2002).

Nosiseptif analjezi dört fizyolojik aşamada algılanmaktadır.(Keskinbora ve Aydınli, 2006; Grond and Sablotzki, 2004). Periferde; transdüksiyon ve transmisyon, medulla spinaliste; modülasyon, santral sinir sistemine iletiminde; persepsiyon rol oynar (Uçkunkaya ve Gurbet, 2007).

- **Transdüksiyon:** Mekanik, termal ve kimyasal uyarıların nosiseptörler aracılığıyla elektriksel etkinliğe dönüştürülmesi olayıdır (Keskinbora ve Aydınli, 2006; Grond ve Sablotzki, 2004).

- **Transmisyon:** Ağrı duyusunun A-delta ve C lifleri ile periferden, spinal korda ve üst merkezlere iletilmesi olayıdır. Bu iletimde görev alanlar ;spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik, spinohipotalamik ve dorsal kolon yollarıdır (Ertekin, 1993; Kayhan, 2004).

- **Modülasyon:** Ağrılı uyarıcının spinal kord düzeyinde değişikliğe uğraması olayıdır. Primer afferent nosiseptörler direk spinal kord arka boynuzuna ulaşarak burada üç kola ayrılır. Ağrının algılanmasında; projeksiyon nöronları, eksitatör ara nöronlar ve inhibitör nöronlar ismi verilen bu nöronların her biri, ayrı ayrı önemli rol almaktadır (Cousins, 1999). “**Kapı kontrol teorisidir**” modülasyonda yaralanılan önemli bir mekanizmadır. Bu teoriyi Melzack ve Wall adlı araştırmacılar 1965 yılında öne sürmüştür.T hücrelerini aktif hale getiren periferik afferentler ince çaplıdır ve dorsal boynuz kısmının derin yerlerindedir . T hücreleri kalın lifler ile uyarıldığında; gönderimi

engelleyen substantia gelatinosa hücreleri (inhibitör nöronlar) aktive olur. Uyarı üst merkezlere iletilmez. İnce çaplı lifler ile uyarı verildiğinde substantia gelatinosa'daki eksitator lifler uyarılır, uyarılar üst merkezlere gönderildikten sonra analjezi olarak hissedilir. Böylece ağrının hissedilmesi; kalın ve ince çaplı lifler ve üst merkezlerden gelen inhibitör yolların substantia gelatinosa hücreleri üstündeki net etkisiyle meydana gelir. Uyarıcı uzadığı zaman kalın lifler alışmış olur ve ince lifler baskılanmaya başlar. Bu duyarlılık nöropatik analjezi hissedilmesinde de yararlı olur (Keskinbora ve Aydın, 2006).

- **Persepsiyon:** Spinal korddan geçen uyarının, çeşitli çıkan yollar ile üst merkezlere doğru gönderilip, analjezinin algılanması olayıdır (Uçkunkaya ve Gurbet 2007; Ertekin, 1993).

**b) Nöropatik (nosiseptif olmayan) ağrı:** Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği nöropatik analjeziyi, sinir sisteminin herhangi bir kısmının zedelenmesi veya disfonksiyonundan kaynaklandığı şeklinde bir ağrı olarak bildirmektedir (Çizmeçi ve Bolay, 2008). Nöropatik ağrının oluşması; nöronların kompresyonu, kesisi, iskemisi, infiltrasyonu veya hasarı sonucunda gerçekleşmektedir. Vücudun herhangi bir bölgesinden ortaya çıkan nöropatik ağrının kaynağı; periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi veya otonom sinir sistemi olabilir. Buna göre iki şekilde sınıflanabilir; santral kaynaklı ve periferik kaynaklı nöropatik ağrı (Köknel Talu, 2008). Klinik olarak periferik nöropati ve santral nöropati birbirinden ayrı düşünülmemelidir. Periferik nöropatiler zamanla santralize olabilmektedir. Nöropatik ağrıda yaygın olarak rol oynayan bir diğer sistem de otonom sinir sistemidir. Otonom sinir sisteminden köken alan nöropatik ağrılar kompleks rejyonal ağrı sendromları ismi altında irdelenmektedir (Raj, 2008).

Nörolojik bir yapı veya fonksiyonun değişmesiyle ortaya çıkar. Nöropatik ağrının oluşmasında nosiseptif uyaran sürekli. Problemi başlatan işlev bozukluğudur ve mekanik anlamda duyarlı bir hal alan sinir daha sonra ektopik bir uyarı yayar. Çapraz iletişim ağı büyük ve küçük lifler arasında oluşur ve merkezi işlevlerde bir zedelenme oluşur. Nöropatik ağrı, santral ve periferik adı altında 2'ye ayrılır (Morgan ve Mikhail, 1996).

**-Deafferentasyon ağrısı:** Periferik ve santral sinir sistemi zedelenmesi sonucunda somatosensoryal uyarıcı gönderimin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesiyle meydana çıkan ağrı çeşididir (Morgan ve Mikhail, 1996).

**-Reaktif ağrı:** Motor veya sempatik afferentlerin nosiseptörleriyle refleks aktivasyonun uyarılması sonucu ile ortaya çıkan ağrı çeşididir (Morgan ve Mikhail, 1996).

**-Psikosomatik (psikojenik) ağrı:** Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarda doku zedelenmesi var gibi ağrı hissedilme olabilmektedir (Morgan ve Mikhail, 1996).

### **Nöropatik ağrı modelleri**

Hayvanlarda geliştirilen ilk ağrı nöropati modelidir. Bu model 1979 yılında Wall ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Arıcıoğlu, 2007; Kartal ve Özyalçın, 2004). Nöroma modeli şeklinde isimlendirilen bir tekniktir. Siyatik ve safen sinirlerin eksiksiz seksiyonuyla oluşturulmuştur. Nöropatik ağrıda hayvan modelleri periferik ya da santral sinir sistemindeki hasarın takip edilmesiyle gelişen nörolojik disfonksiyon mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olmuştur (Hansson ve ark., 2001). Yapılan araştırmalar sinir hasarına bağlı gündeme gelen nöropatik ağrı modellerinin dışında, pro-enflamatuar sitokinlerin injeksiyonu ile ortaya çıkarılan ağrı modellerinin nöropatik ağrı ile ilişkilerinin incelenmesi gibi mekanizmaya yönelik bilgileri de kapsar. Bu araştırmalarda ortaya konulan bilgiler nöropatik ağrı kontrolünde sitokinleri de kapsayan yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesini sağlar (Hansson ve ark., 2001; Sommer, 2001). Bu alanda geliştirilen bazı modeller nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan farklı gruplarda ilaçların, belirgin elektrofizyolojik ve davranışsal etkilerinin ortaya konmasını da sağlar (Hansson ve ark., 2001; Janig ve Baron, 2001).

Bununla beraber periferik sinir hasarı ile oluşturulmuş hayvan deneyleri ile insanlarda izlenen klinik travmatik nöropati arasında farklılıklar olması, bu araştırmaların sonuçlarını değerlendirmede şüphelere yol açması bakımından önemlidir. Bu deneylerde hayvanlarda izlenen davranış bozuklukları ve geri çekme reflekslerinde artış, periferik

ağrılı nöropati gelişen insanlarda ender olarak gözlenir. Ağrılı periferik nöropatinin insanlarda izlenen en temel bulgusu ağrıdan çok hissizlik, karıncalanma ve parestezidir. Aslında hayvanlarda izlenen bulgular da ağrıdan bağımsız olarak sensoryal iletideki patofizyolojik değişimlerin bir yansıması olabilir. Bu nedenle hayvanlarda ağrı benzeri davranışlar ve geri çekme refleksleri insanlarda izlenen spontan ve uyarı sonucu ağrının eş değeri olarak kabul edilmemelidir (Arıcıoğlu, 2007). Parestezi ve dizestezi hisleri de hayvanlarda ağrı benzeri kaçınma ve korunma davranışlarına yol açabilir. Bu nedenle nöropatik ağrı modellerinin ve izlenen hayvan davranışlarının iyi bilinmesi ve yorumların algolog, temel bilim uzmanı, klinik bilimci tarafından oluşturulan multidisipliner gruplar tarafından yapılması önerilmektedir (Arıcıoğlu, 2007).

### **Nöropatik Ağrı Nedenleri**

#### **Periferik Nedenler;**

#### **Mononöropatiler/Multiple mononöropatiler**

- Bası, kesi, yara
- Şeker hastalığı nöropatisi
- Amniotrofi
- Bağ doku hasarı
- Kötü huylu tümörler

#### **Polinöropatiler**

- Alkolik, beriberi, amiloid
- İlaç/Zehir
- İzoniazid,
- Kemoterapik ilaç,
- Alkolizm ilacı
- Enfektif
- HIV, gullian barre
- Kalıtsal



-Fabry hastalığı

### **Santral Nedenler**

#### **Ganglion ve arka kök**

#### **Çark dönmesi**

-Araknoidit

-Postharpetik neuralgie

-Trigeminal neuralgie

#### **Spinal boru**

-Darbe

-Omirilikte kist

-Miyelin kılıfı hastalığı

-Damarsal nedenler

-Vitamin B12 Eksikliği

-HIV

-Frengi

#### **Boyun sapı**

- Miyelin kılıfı hastalığı

- Syringomyeli

#### **Talamus**

-İnfarkt

-Kanama (Köknel Talu, 2008).

### **Klinik Belirtiler**

Sinir sisteminin hasarının görülmesiyle meydana gelen belirtiler bazı semptomların çeşitli birleşimleri içerir (Ertaş, 2008).

#### **Semptomlar:**

**Dizestezi:** Kendiliğinden ya da bir uyararla, ağrılı bir algı duyma şeklindedir (Ertaş, 2008).

**Parestezi:** Kendiliğinden ya da uyarının etkisiyle hissedilen karıncalanma duyusu olarak bilinir (Ertaş, 2008).

**Hiperestezi:** Spontan olmayan bir uyarıyı normalden daha fazla algılama duyusu şeklinde ifade edilir (Ertaş, 2008).

**Hiperaleji:** Normalde az miktarda ağrı veren bir uyarının normale göre daha fazla ağrı hissetmesi olgusudur (Ertaş, 2008).

**Allodini:** Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı duyusu hissettirmesi. Hastaların hissettiği ağrı duyuları yakıcı, batıcı, delici, kesilir gibi, zonklayıcı, vurucu, elektrik çarpması gibi tipinde yorumlarlar. Ayrıca arkada bulunan boynuz nöronlarını da duyarlılaştırır. Kalın miyelinli olan A liflerinin spontan etkinliği ise spontan olan paretezilerden sorumlu olduğu ve santral hassasiyet oluştuktan sonra dizestezi ve ağrının çıktığı yer haline gelir (Ertaş, 2008).

Sempatik sinir sistemi tutulumu gerçekleştiğinde otonomik disfonksiyona bağlı tırnaklarda dejenerasyon, renk değişikliği, deri atrofisi, terleme bozukluğu, gibi değişiklikler meydana getirir. Bu değişiklikler hiperaleji, yanma ve allodiniye eşlik eder. Vazomotor, ter bezlerine tesir eden sinirlerde etkinlik değişikliği gibi klinik olarak otonomik değişiklikler olmasına karşın ağrı her zaman sempatik blokaja cevap vermemektedir (Raj, 2008; Keskinbora ve Aydınli, 2006; Desmeules ve Piguet, 1996; Merksey ve ark., 2005).

### **Nöropatik Ağrı'da Tanı**

İyi anemnezle birlikte ağrının şiddeti, nerde olduğu, süre sıklığı, niteliği, arttıran veya azaltan faktörler ve dizilimi hakkında fikir sahibi olunur. Doğru bir tanıyı doğru bir tedavi takip eder. Özellikle yapılması gereken muayeneler allodini ve hiperaleji olmalıdır. Laboratuvar incelemeleri, elektromiyografi, elektronörografi incelemeleri yapılmalıdır (Raj, 2008).

Otonomik testler; sempatik ve parasempatik akson reflekslerini değerlendirmede kullanılır. Etiyolojik sebebin açığa çıkmasında ve sinirde oluşturduğu etkiyi tespit etmede histopatolojik incelemenin yapılması gerekmektedir (Raj, 2008).

### **Nöropatik Ağrı Tedavisi**

Patofizyoloji, yeni tedavi seçenekleriyle geliştirilmesine rağmen, günümüzde yeterli şekilde analjezisi sağlanamamaktadır. Nöropatik ağrının tedavisi hastaya göre düzenlenmeli ve tedavide etiyolojik mekanizmalar dikkate alınmalıdır (Raj, 2008; Bianchi ve ark., 2003). Ayrıca kapsaisin, NMDA reseptör antagonistleri, somatostatin analogları, kas gevşeticiler, P maddesi ve nörokinin antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve kolesistokinin antagonistlerinin nöropatik ağrıların tedavisinde işe yaradığı, çeşitli klinik ve deneysel araştırmalarda ortaya ıkmiştır. Ayrıca sinir blokları ve TENS (Transkutan Elektriksel Sinir Stimölasyonu) gibi metotlarda kullanılmaktadır (Raj, 2008). Tedavide kullanılan bu maddeler ağrıya sebep olan bozukluğu ortadan kaldırmaya yöneliktir. (Desmeules ve Piguet, 1996; Morgan ve ark., 2004; Merksey ve ark., 2005; Erdine, 2002).

## **2.3. Hayvanlarda Nöropatik Ağrı Modellerinin Değerlendirilmesi**

### **2.3.1. Von Frey testi**

Von Frey filamentleri çeşitli kalınlıklarda olup (0.25-2 gram) dokunma allodinisini saptamak için yapılır. Allodiniyi saptamak için öncelikle normal denekte ölçüm yapılmalıdır. Von Frey testinde ölçüm için farklı filamentleri deneğin orta plantar alanlarında cildine bastırılır. Saniyede iki kez sıklıkta toplamda beş kez bastırılır. Hayvanın pençesini geri çekmesi durumunda bu filament kayıtlara eşik değer olarak kaydedilir. Zamanla ekstremiteye yapılan uygulamalarda eşikte azalma görülecektir. Dokunma allodinisinden bahsedilmesi için en düşük uyararla da anlamlı bir şekilde pençesini geri çekmesi gerekmektedir (Kartal ve Özyalçın, 2004).

Denek kapalı test kutusuna yerleştirilir ve aygıt deneğin altına denk gelecek şekilde yerleştirilir. Otomatik versiyonlu şekliyle Dynamic Plantar Anesthesiometer ile mekanik ağrı eşığının değerleri gözlemlenir. Ayna yardımıyla hayvan materyalinin arka pençesinin planter yüzeyine en fazla 50 grama kadar artabilen kuvvet uygulanır ve hayvan pençesini çektiği gibi aygıtın ekranındaki değer nosiseptif eşik değer olarak kabul edilir. Bu değer otomatik olarak aygıt tarafından kaydedilir (Kartal ve Özyalçın, 2004).

### **2.3.2. Hotplate testi**

Hotplate testi, metal bir zemine yerleştirilen açık uçlu silindirle bir boşluğa fare ya da sıçan yerleştirilerek yapılmaktadır. İlk olarak Woolfe ve MacDonald 1944'de tanımlanmış olmalarına rağmen, Genellikle 50-56 dereceye kadar ısıtılmış bir zeminden (bakır ya da alüminyum) meydana gelir. Hayvanın belli bölgelerde ısıtılan yüzeyde kalması için hareketleri sınırlandırılmayacak büyüklükte cam silindirler içinde kullanılması gerekmektedir. Yüzeye bırakıldığı andan hayvanın arka ayağını çektiği zamana kadar geçen zaman gözlenir. Kaynaklarda en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Buna karşın hayvanın ağrı duyusunu hissettiğini gözetleme ölçütleri farklılık gösterir. Gösterdiği tavırlarının hangisinin ağrı belirticisi olduğunu anlamada sorunlar vardır. Sabit sıcaklık

elde edildikten sonra boşluğa konulan farenin veya ratın gösterdiği tepki zamanıyla iki davranışı değerlendirilmeye alınır. Gösterilen davranış hayvanın ayağını çekmesi olabileceği gibi ayağını yalaması, tekmelemesi, sallaması, dans etmesi veya sıçraması tarzında olabilir. Hayvanın yalama davranışına bakılırken arka ayakların yalanması daha çok dikkate alınır. Çünkü ön ayaklarını normal zamanlarda da yalayabilir. Hayvan zemine temas ettiğinde buradan kaçmaya çalışma eğilimi göstermesi sebebiyle sıçradığı zaman test sonlandırılır. Test sonlandırıldıktan sonra ki süre kayıt edilir. Bir farenin verebileceği tepkilerin süresi ortalama 5-20 saniye arasında değişir. Doku hasarının oluşmaması açısından test 30 saniyeden fazla uygulanmamalıdır (Kartal ve Özyalçın, 2004; Bennett, 2005).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Cansız materyaller

-Hotplate cihazı (Şekil 1)

-Kafesler,

-Gözlem için 15 litrelik saydam kaplar.

-Modifiye hotplate aparatı: 15 mm çapında 20 mm yüksekliğinde prinçten yapılmış silindire 10 cm uzunlukta bir sapın kaynak ile tutturulmasıyla aparat hazır hale getirildi. Aparat 56 °C sıcaklığa ulaştığı zaman test için uygulandı (Şekil 2A).

#### 3.2. Canlı materyaller

##### 3.2.1. Deney Hayvanları ve Barındırma Koşulları

Bu deneysel çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma için 150-250 g ağırlığında 3-5 aylık Wistar albino türü 24 adet dişi rat kullanıldı. Bütün hayvanlar çalışmaya başlamadan önce sağlık taramasından geçirilerek, klinik olarak sağlıklı olduğu kanısına varılan hayvanlar çalışmaya dahil edildi. Ratlar ortalama 20-24 °C ve % 50-60 nem koşullarına sahip bir ortamda 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde barındırıldı. Ratların beslenmesi için standart pellet rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

##### 3.2.2. Grupların oluşturulması

Çalışmaya başlanmadan önce tüm ratlar tartılarak canlı ağırlıkları kayıt altına alındı. Ratlara yapılan uygulamalar her defasında günün aynı saatlerinde uygulandı. Ratlar her bir grupta 8 rat olacak şekilde rastgele üç gruba ayrıldı.

**Kontrol grubu (KO grubu n=8):** Bu gruptaki hayvanların her birine Fizyolojik Tuzlu Su (FTS, NaCl % 0.9) intraperitoneal yolla 0.10 ml olarak enjekte edildi.

**Ksilazin 10 mg grubu (K10 grubu, n=8):** Bu gruptaki hayvanlara sedasyon oluşturmak amacıyla 10 mg/kg dozunda Ksilazin intraperitoneal yolla enjekte edildi.

**Ksilazin 15 mg grubu (K15 grubu, n=8):** Bu gruptaki hayvanlara sedasyon oluşturmak amacıyla 15 mg/kg dozunda Ksilazin intraperitoneal yolla enjekte edildi.

### **3.2.3. Sedasyon Değerlendirmesi**

KO grubunda FTS, K10 ve K15 gruplarında sedatif ilaç verildikten sonra sedasyon derecelendirilmesi amacıyla 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30 ve 45. dakikalarda gözlemler yapıldı. Sedasyonun değerlendirilmesini yapmak için ratlar enjeksiyondan hemen sonra şeffaf 15 lt'lik kaplara konularak rahatsız edilmeden takip edildi. Gözlem sırasında hareketsiz hale geldiklerinde iki metal parçasını birbirine çarparak sesli ve mekanik olarak uyarıldı (6-8 cm ebatında metal plakaya 2-3 kez vuruldu). Yakalama, tutma, çevirme girişimlerine karşı tepkileri kontrol edildi. Doğrulma Refleksinin (DR) kaybolması (lateral veya dorsal yatış konumuna gelmesi) ve DR geri dönüş zamanı (hayvan lateral veya sırtüstü yatıştan sonra sternal pozisyona gelmesi) kontrol edildi. Sedatif ajan verildikten sonra Jang ve Lee (2010), Karasu ve Gençcelep (2015) ile Gençcelep ve Karasu (2017)'nin sedasyon sınıflandırmaları modifiye edilerek aşağıda belirtilen kriterlere göre hayvanların hareketleri-davranışları takip edilerek sedasyona dereceler verildi.

**Sedasyon yok (Derece 0):** Hayvan hareketli, faal, her çeşit çevresel uyarıya cevap verebilecek şekilde aktivasyona sahiptir. Havlu veya bez yardımıyla elle yakalama işlemi sırasında kaçma hareketi yapar. Yakalanınca ısırma, tırmalama işlemini yapabilir. DR vardır.

**Hafif Derecede Sedasyon (Derece 1):** Hareketliliği azalmış fakat hala aktiftir. Uykulu olabilir, lateral yatışta bekleyebilir. Ayakta durabilir veya yavaşlamış şekilde yürüyebilir. Bulunduğu kabın kenarlarına veya kafes tellerine yaslanabilir/çarparabilir. Elle yakalama işlemi sonrasında tepkileri zayıflamıştır. DR kaybolmamıştır.

**Orta Derecede Sedasyon (Derece 2):** Çok uykuludur, dorsal veya lateral yatış var.

Fakat havlu veya bez yardımıyla elle yakalama işlemi sırasında yavaşca yürütebilir veya değişik ayak/baş hareketleri yapılabilir. DR halen mevcuttur.

**İleri Derecede Sedasyon (Derece 3):** Hareketsiz ve çevresel uyaranlara tepkisiz bir şekilde lateral, abdominal veya dorsal yatış vardır. Pozisyonu değiştirildiğinde aynı konumda kalır. Yakalama/tutma işlemi sırasında ve sonrasında bir tepki vermesi söz konusu değildir. Yattığı pozisyonda kuyruk, bacak ve başında kısmen titreme şeklinde hareketler görülebilir. DR her zaman negatiftir.

#### **3.2.4. Analjezik etkinin değerlendirilmesi için sıcaklık testinin yapılması**

Ratlarda ksilazin'in ağrı kesici özelliği olup olmadığını belirlemek için aynı sıcaklığa sahip iki malzeme kullanılmıştır. Sedasyon öncesi dönemde hotplate cihazında sedatif ilaç uygulanmamış ratlar sıcak bir zemine sternal (abdominal) konumda konularak test yapılmıştır. Sedasyon başladıktan sonra ise hotplate aparatı kullanılarak ağrı testi yapılmıştır. 56 °C kadar ısıtılmış hotplate cihazında rat sıcak zemine konulduğu zaman oluşan ağrı/acı nedeniyle vücut pozisyonunu değiştirebilecek, fleksor refleksi yapabilecek veya ayağını yalayabilecektir. Fakat sedasyon altında olduğu dönemde aynı cihazda sıcak zemine sternal konumda yerleştirildiği zaman oluşan ağrı veya acıyı hissetse bile vücut konumunu değiştirmesi, fleksor refleksi yapması mümkün olmayacaktır. Bu nedenle yanıtıcı sonuçlar ortaya çıkacak olduğu için hotplate aparatı geliştirilerek sıcağa karşı fleksör veya ekstensör reflekslerin varlığının sedasyon altında lateral yatış pozisyonunda aynı sıcaklıkta kontrol edilmesi uygun bulunmuştur.

Sedasyon öncesi dönemde sedatif madde uygulanmamış bir ratın lateral pozisyonda tutulması için ense ve kuyruk kaidelerinden sıkıca tutularak hareketlerini azaltmak gerekmektedir. Ayrıca rat bu durumdan kurtulmak için yoğun çaba içerisinde olacaktır. Bu işlemlerin ayak tabanına uygulanan sıcak aparata tepki verme durumunu/süresini etkileyeceği göz önüne alınarak yanlış sonuçlar ortaya çıkacağı düşünülmüştür. Bu iki durum dikkate alınarak sedasyon öncesinde ağrı testi hotplate cihazı ile sedasyon sırasında ise aynı sıcaklığa sahip hotplate aparatı ile yapılmıştır.



### **Sedasyon öncesi cihaza alıştırma işlemi**

Sedasyon öncesi ratların hotplate cihaz ortamına alışması için cihaz kapalı konumdayken her bir rat cam fanustan çıkıncaya kadar veya 3 dakika süreyle cihaz üzerinde bekletildikten sonra cihaz üzerinden alınıp kafeslerine konuldu.

### **Sedasyon öncesi hotplate cihazıyla ağrı testinin yapılışı (SÖ)**

Sedatif ilaç uygulanmadan önce cihaz çalıştırılıp 56°C sabit sıcaklığa ulaştıktan sonra 24 ratın her biri sıcak zemine konuldu ve ratın reaksiyon zamanını belirleme anlamında davranışları değerlendirildi. Her rat iki gözlemci tarafından davranış değişiklikleri bakımından takip edildi. Rat sıcak zemine konulduktan sonra bacaklarını sıcak zeminden uzaklaştırmak için hızlı bir şekilde çekmesi/kaldırması (fleksör refleks), ayak taban yüzeylerini yalaması veya sıçrama yapması değerlendirmeye alındı. Ön ayakların zeminden kaldırılması ve yalanması normal zamanda da olabilecek bir davranıştır. Fakat sıcak zeminden dolayı ayakların yerden kaldırılma ve yalanma zamanının farklı olabileceğide dikkate alındı.

### **Sedasyon sırasında hotplate aparatıyla ağrı testinin yapılışı (SS).**

Bir litre normal su uygun bir kabın içerisine konulduktan sonra sirkülatörlü su ısıtıcısı ile ısıtmaya başlatıldı (Şekil 2B). Su sıcaklığı 56 °C ulaştığı zaman cihaz tarafından bu işlem otomatik olarak sonlandırıldı ve özelliği gereği su sıcaklığı sabit halde tutuldu. Modifiye hotplate aparatı su ısınmaya başladığı zamandan itibaren içerisinde bulunduruldu.

Sedatif ajan verildikten sonra ortaya çıkan hafif derecede sedasyonda 10 dk bekletildi. Bu süre sonunda ratın orta/ileri seviyedeki sedasyona geçmeyeceği düşünülerek ağrı testi yapıldı. Orta seviyede sedasyon şekillenmiş olan ratta da 10 dk, ileri derecede sedasyon şekillendikten sonraki 10. dakikada da ağrı refleksi testi yapıldı. Sedasyon altında test yapılacağı zaman rat önce sağ, sonra sol lateral yatış konumuna getirildi ve üstte olan ön ve arka ayak tabanına 56 °C sıcaklıktaki modifiye hotplate aparatı sapından tutularak

temas ettirildi (Şekil 6-7). Ayak tabanına temas ettirildikten sonra ratın ayağını geri çekmesi (fleksor refleks, withdraw refleks) arasında geçen süre kayıt altına alındı.

### **3.3. Biyokimsal Değerlendirme**

Her gurubta intrakardiyak olarak kan numuneleri alınarak sakrifikasyon işlemi yapıldı. Biyokimya tüplerine alınan kan numuneleri 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı ve serumlar analizlerin yapılacağı güne kadar -20 °C’ de muhafaza edildi. Serum aspartat transaminaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) ve kortizol parametrelerinin düzeyleri Van Halk sağlığı laboratuvarında (simens advia 1800) biyokimya analiz cihazında hizmet alımı yapılarak ölçüldü. Fakat bilirubin düzeyleri ölçüm sırasında ortaya çıkan teknik bir sebepten dolayı ölçülemedi.

### **3.4. İstatistiki Değerlendirme**

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Varyans analizi (ANOVA) ve Duncan çoklu karşılaştırma, bağımlı örnekler için T testi (Paired Samples T test) uygulanmıştır (SPSS 22).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sedasyon Değerlendirmesi Klinik Bulguları

#### 4.1.1. KO Grubunda klinik gözlemler

Bu grupta kullanılan her bir rat için ayrı ayrı sedasyon varlığı ve değerlendirilmesi takibi yapıldı. Kontrol grubunda FTS enjeksiyonundan sonraki 45 dk. süresince ratların davranışlarında herhangi bir değişiklik belirlenmedi.

#### 4.1.2. K10 Grubunda Klinik Gözlemler

Bu grupta kullanılan her bir rat için ayrı ayrı sedasyon değerlendirilmesi yapıldı. 6 adet ratın hafif derecede sedasyona girdikten sonra 4 tanesi orta derecede sedasyon aşamasına geçti ve uyanma zamanına kadar bu şekilde kaldığı, diğer 2 tanesinin 5 dk sonraki kontrolünde ileri derecede sedasyon aşamasında olduğu gözlemlendi. Geriye kalan 2 adet ratın bir tanesi 5. dk izlemesinde, diğerinin ise 10 dk izlemesinde orta derecede sedasyona girmiş olduğu ve ileri sedasyon geçmediği belirlendi (Tablo 1).

**Tablo 1:** K10 grubunda belirlenen sedasyon dereceleri.

K10 GRUP	1.dk	2. dk	3. dk	4. dk	5. dk	10. dk	15. dk	20. dk	30. dk	45. dk
K10-1	0	0	0	0	1	1	2	2	1	—
K10-2	0	0	0	0	1	1	3	3	2	—
K10-3	0	0	0	0	1	3	3	3	2	—
K10-4	0	0	0	0	2	2	2	2	1	—
K10-5	0	0	0	0	1	2	2	2	1	—
K10-6	0	0	0	1	1	2	2	2	1	—
K10-7	0	0	0	0	0	2	2	2	1	—
K10-8	0	0	0	1	1	2	2	2	1	—

**0:**sedasyon yok, **1:**hafif derecede sedasyon, **2:**orta derecede sedasyon, **3:**ileri derecede sedasyon, **dk:** dakika, **—:** değerlendirme yapılmadı.

30. dakika gözleminde ratların mevcut sedasyon halinin hafiflediği belirlenince 45. dakikada sedasyon değerlendirilmesine gerek kalmadığı düşünülerek ratlar sakrifiye edilip kanları alındı. Alınan kanlar santrifüje edildi. Her bir kan örneğinin serumları ayrıştırıldı.

### 4.1.3. K15 Grubunda klinik gözlemler

Bu grupta kullanılan her bir rat için ayrı ayrı sedasyon değerlendirilmesi yapıldı. Yapılan değerlendirme sonrası hafif derecede sedasyona giren rat sayısı 8 adet, orta derecede sedasyona giren rat sayısı 7 ve ileri derecede sedasyona giren rat sayısı ise 3 adet olarak gözlemlendi. 7 adet rat, hafif derecede sedasyona girdikten sonra orta derecede sedasyona geçti. Bunlardan 2 tanesinde ileri derecede sedasyon şekillendi. Bir adet ratın ise hafif derecede sedasyona girdikten sonraki 5. dk kontrolünde ileri derecede sedasyona girmiş olduğu gözlemlendi (Tablo 2) (Şekil 3-5).

**Tablo 2:** K15 grubunda sedasyon dereceleri ve sedasyon süreleri.

K15 Grup	1. dk	2. dk	3. dk	4. dk	5. dk	10. dk	15. dk	20. dk	30. dk	45. dk
K15-1	0	0	0	0	1	2	2	3	3	2
K15-2	0	0	0	0	1	2	3	3	2	—
K15-3	0	0	0	1	2	2	2	2	1	—
K15-4	0	0	0	1	1	2	2	2	1	—
K15-5	0	0	0	0	1	3	2	2	1	—
K15-6	0	0	0	0	1	2	2	2	1	—
K15-7	0	0	0	1	1	2	2	2	1	—
K15-8	0	0	1	1	1	2	2	1	—	—

0:sedasyon yok, 1:hafif derecede sedasyon, 2:orta derecede sedasyon, 3:ileri derecede sedasyon, dk: dakika, —: değerlendirme yapılmadı.

Ratların 7 tanesinde 30 dk, bir tanesinde ise 45. dk kontrolünde sedasyon derecesinin hafiflediğinin gözlenmesi üzerine izleme işlemine son verildi ve kan örnekleri alındı.

### 4.2. Ağrı Testi Gözlemleri

Hotplate cihazına alıştırmak amacıyla konan ratların ilk önce cihazı kokladığı, içerisinde sakince gezindiği, sonrasında ise çıkmaya çalıştığı belirlendi. Bazılarının kış üzerine oturarak sakin bir şekilde ön ayaklarını bazılarının ise arka ayaklarını yaladığı gözlemlendi.

Sedasyon öncesinde ağrı testi yapmak için ısıtılmış cihaz içerisine konulduktan sonra koklama ve gezinme işlemi yine yapıldı. Fakat saniyeler sonra ayaklarını yerden

hızlıca çekme (fleksör refleks), sonra başka ayağını çekme, hızlıca yalama, sonra diğer ayağını çekerek hızlıca yalama ve kaptan hızlı bir şekilde çıkma davranışı yapıldığı belirlendi. Bu davranışlar belirlenince rat cihaz üzerinden alındı. Ayak çekme ve yalama davranışının normal davranışlardan çok hızlı olduğu tespit edildi.

KO grubundaki ratlara FTS uygulamadan önce hotplate cihazı ile ağrı testi yapıldı. Fakat FTS uygulanması sonucunda sedasyon şekillenmediği için hotplate aparatı ile ağrı testi yapılamadı. Sedasyon altındaki (K10, K15) ratların ayaklarına 56 °C sıcaklıkta olan hotplate aparatı uygulandığı zaman deneklerde sadece fleksör refleks ortaya çıktı. KO, K10 ve K15 gruplarındaki refleks zamanları ortalama süreleri Tablo 3’de sunulmuştur.

**Tablo 3.** Tüm grupların ağrı testi refleksleri ortalama süreleri.

GRUBU	SÖ (saniye)	SS (saniye)	P
KO	11.62	–	
K10	12.37	13.50	0,051
K15	13.12	17.87	0,017*

–: test yapılamadı.

\*  $p < 0,05$  olduğundan K15 grubunda SÖ ve SS arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

SÖ: Sedasyon öncesi hotplate cihazında ayak çekme, yalama ve zıplama davranışının görüldüğü ortalama süre.

SS: Sedasyon sırasında hotplate aparatının temas ettirilmesinden sonra ayak çekme davranışının görüldüğü ortalama süre.

### 4.3. Biyokimyasal Değerler

Tüm gruplara ait serum AST, ALT ve kortizol değerleri tablo 4’te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri.

Gruplar	KO	K10	K15	Ortalama	P
AST	53.5000	52.1250	72.8750	59.5000	0.089
ALT	27.2500	25.3750	30.3750	27.6667	0.546
Kortizol	1.6138 <sup>b</sup>	2.2025 <sup>a</sup>	2.2763 <sup>a</sup>	2.0308	0.001*

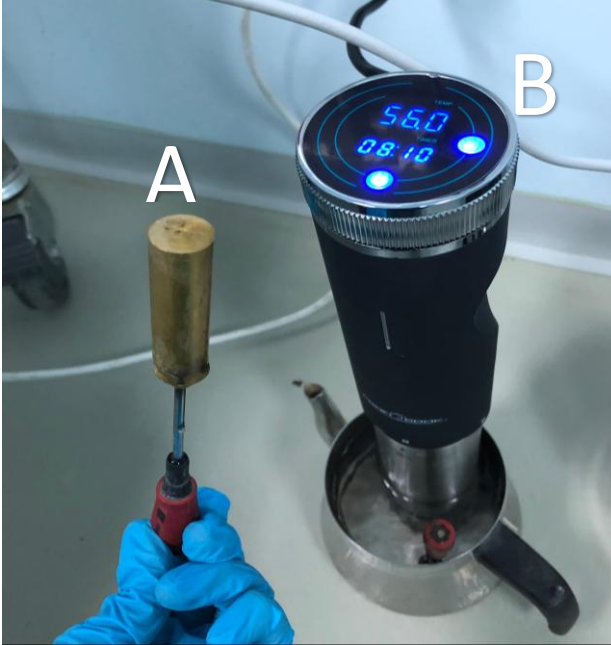
\*  $p < 0.05$  olduğundan gruplar arasında anlamlı farklılık vardır (ANOVA – varyans analizi).

Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Farklı harf (a,b,c) taşıyanlar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

#### 4.4. Fotoğraflar



Şekil 1. Çalışmada kullanılan hotplate cihazı



Şekil 2. Hotplate aparatı (A) ve sıcaklık sabitleyici (B).



Şekil 3. Sedasyon aşamasında lateral yatış konumunda olan rat.



Şekil 4. Ratın sedasyon altındayken sternal yatış pozisyonu



Şekil 5. Ratın sedasyon altındayken dorsal yatış pozisyonu.



**Şekil 6.** Sedasyon altındayken hotplate aparatı ile ağrı testinin yapılışı.



**Şekil 7.** Sedasyon altındayken hotplate aparatı ile ağrı testinin yapılışı



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karasu ve Gençcelep (2015), ksilazin ile koyunlarda sedasyon başladıktan sonraki aşamaları hafif, orta ve ileri derecede olmak üzere 3'e ayırarak sınıflandırma yapmışlardır. Carvalho (2016), koyunlara ksilazin 0.1 mg/kg/iv uygulanmasıyla hafif derecede sedasyon ortaya çıktığını belirtmiştir. Sığırlarda da hafif, orta ve ileri derecede sedasyon sınıflandırması yapılmıştır (Topal, 2005; Ünsaldı, 2011). Atlara ksilazin 1 mg/kg/iv uygulanmasıyla hafif derecede sedasyon ortaya çıkmaktadır (Topal, 2005). Kedi ve köpeklerde de ksilazin ve başka kimyasal ajanlar kullanılarak hafif, orta ve ileri derecede sedasyon şekillendiği bildirilmiştir (Gomes ve ark., 2011; Koç ve Sarıtaş, 2004; Bell ve ark., 2011)

Çalışmamızda ksilazin'in farklı dozlarını uyguladığımız ratların hareket/davranış değişikliklerine bakarak her iki grubu kapsayacak şekilde üç farklı derecede sedasyon tablosunun ortaya çıktığı belirlendi. Ayrıca K15 grubunda sedasyon kalitesinin K10 grubuna göre daha iyi olduğunu gözlemlendi.

Karasu ve Gençcelep (2015), koyunlarda yaptıkları çalışmada orta derecede sedasyon ile ileri derecede sedasyonun klinik olarak ayırımında hayvanın lateral olarak yatışını sınır olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda da ratlarda doğrulma refleksinin kaybolması ileri derecede sedasyonun en önemli ayırım noktası olarak değerlendirildi.

Kortizol; yaşam için gerekli olan, fizyolojik stres sonrası bulunan major bir glukokortikoiddir. Travma sonrasında ve sistemik streslerde kortizol düzeyleri uzun bir sürede yüksek kalmaktadır (Morgan ve Mikhail, 1996). Fayed ve ark.(1994) tarafından ksilazinin serum kortizol seviyesini azalttığı fakat değişik streslerin etkisiyle kortizol seviyesinin arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ratlarda serum kortizol düzeyinin KO grubuna göre K10 ve K15 grubunda artmış olması hotplate aparatının hayvanların ayağına temas ettirilmesinden ileri gelen ağrı stresinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Ksilazin at ve ruminantlarda sıklıkla sedasyon ve analjezi etkisi için uygulanmaktadır. Ksilazin uygulaması sonrasında uykulu halin devamı 1-2 saat sürebilir ancak analjezik etkisi 15-30 dakika kadar kısa sürelidir. Ağrılı müdahaleler sedatif etkinin görülmesinden itibaren 10-15 dakika içinde yapılmalıdır. At ve ponilerde ksilazinin ağrıyı ortadan kaldırmada opioidlerden daha etkili olduğu bilinmektedir (Topal, 2005). Ksilazin veteriner hekimliğinde ağrı kesici ve yatıştırıcı amaçla ilk olarak kullanıma giren alfa-2 adrenerjik reseptör uyarıcısıdır (Bilgili ve ark., 2013). Hayvan türlerine göre ksilazinin ağrı kesici özelliğinin olduğu bildirilmektedir. Genççelep ve Karasu (2017), koyunlarda ksilazin ile yaptıkları sedasyonda hafif ve orta derecede sedasyonda ağrı kesici özelliğinin olmadığını fakat ileri derecedeki sedasyonda ise hafif derecede ağrı kesici özelliği olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda K10 ve K15 gruplarında sıcak hotplate aparatının temas ettirilmesinden sonra tepki verme sürelerinin KO grubuna göre daha uzun olması ratlarda ksilazinin ağrı kesici özelliğinin varlığı olarak değerlendirildi. Ancak serum kortizol düzeyinin kontrol grubuyla farklı değerler taşıması ksilazinin ağrı kesici özelliğinin çok az olduğuna yorumlandı.

AST ve ALT biyokimyasal değerleri karaciğerdeki hasar durumunu laboratuvar açısından değerlendirmek amacıyla kullanılır. Karaciğerde, kas hasarlarında ve metabolik bozukluklarda Aspartat amino transferaz (AST) ve Alanin amino transferaz (ALT) enzimlerinin kandaki düzeyleri hasarın göstergesi bağlamında önemlilik gösterir (Mert, 1997; Dolar, 2002; Guyton ve Hall, 2013).

Karaciğer hücreleri tarafından hepatositlerde üretilen enzimler, karaciğerde oluşan zedelenmeyi belirleyen ilk yapılardır. Normal şartlarda karaciğer hücreleri bu enzimleri depo etmektedirler. Fakat karaciğer hücrelerinde bir zedelenme veya yaralanma meydana geldiği zaman bu enzimler kana karışır ve kan testleri ile tespit edilebilir yapılabilir. Karaciğerin kendine has olan ve karaciğer hasarını ortaya çıkarmak için en çok kullanılan enzimler amino transferazlardır (AST ve ALT). Hepatosellüler hasarın tanısında kullanılan testler arasında ALT ve AST testleri yer alır (Ersoy, 2012).

Yapılan bu çalışma sonucunda serum AST ve ALT değerlerinde herhangi bir değişiklik saptanmaması ksilazin'in karaciğerde herhangi bir hasar meydana getirmediği şeklinde yorumlandı.

Sonuç olarak AST ve ALT'nin kontrol ve deneme gruplarındaki serum değerlerinin değişmemiş olması küçük girişimler yapmak için gerekli olacak sedasyon sonrasında karaciğerde bu iki parametrenin değişikliğe uğramayacağıının bilinmesi açısından önemli bulunmuştur. Ayrıca ratlarda ksilazinin ağrıyı azaltıcı özelliğinin bulunduğu ve kısa süreli tam hareketsizliğe ihtiyaç duyulması durumunda 15 mg/kg dozunda ksilazin uygulanmasının tercih edilmesinin daha iyi olacağı sonucuna varıldı.

## 6. KAYNAKLAR

Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. Erdine S. Ağrı. İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002: 105-13.

Anonim 1, Ksilazin (Alfazyne %2). Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Ruhsat Tarihi ve No:20.05.1997- 6/5441997 [Erişim Tarihi:7 Temmuz 2018]. Erişim adresi: <http://www.egevet.com.tr/alfazyne.html>.

Arıcıoğlu F. Ağrı Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. 2007 :1-68, 2:54 PM Page 028.

Bell AM, Auckburally A, Pawson P, Scott EM, Flaherty D. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2011. 38: 15–23

Bennett GJ. Animal models and their clinical implications. *The Paths of Pain 1975-2005*.

Bianchi M, Brogginini M, Balzarani P. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substant P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: Comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol*; 2003 3: 1901-8.

Bilgili A, Altıntaş L, Şahindokuyucu F. Kedi ve Köpeklerde Yatıştırıcı ve Hareketsiz Kılıcı İlaçların Kullanımı. *YYÜ Vet Fak Derg*. 2013;14 (1): 77-82.

Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth*. 1998; 81: 208-215.

Carvalho LL, Nishimura LT, Borges LP, Cerejo SA, Villela IO, Auckburally A, de Mattos-Junior E. Sedative and cardiopulmonary effects of xylazine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in sheep. *Vet. Anaesth. Analg*. 2016; (43)179-188.

Cousins M. Power. Acute and postoperative pain. *Textbook of Pain*. Wall PD, Melzack R. London, Churchill Livingstone. 1999: 447-91.

Çizmeci P, Bolay H. Nöropatik ağrı ve patofizyolojisi. *Sipahioğlu F. Sendrom*. 2008; 3: 12-6.

Desmeules JA, Piguet V. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 41(1):7-12.

Dolar E. Klinik Karaciğer Hastalıkları. 1.Baskı. Ankara: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi ;2002: 133-146.

Erdine S. Tramadol çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. *Ağrı Ek*. 2002; 14: 3-15.

Ersoy O. Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal* 2012; 12 (3):129-135.

Ertaş M. Nöropatik ağrı: Semptomlar ve Ölçek. *Sipahioğlu F. Sendrom*. 2008; 3: 10-1.

Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Yegül İ. Ağrı ve tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993: 1-18.

Fayed AH, Zakaria AD, Hedaya SA, El-Ashmawy IM. Effect xylazine (alpha 2-adrenergic agonist) on the stress response to immobilization and heat in rats. Department of physiology pharmacology, faculty of veterinary medicine. Alexandria University. Edfina-Behera, Egypt. 1994;7(3): 397-400.

Gencelep M, Karasu A. Evaluation of analgesic and sedative effects of repeated and increasing doses of xylazine HCl in sheep. Med. Weter. 2017; 73 (8): 468-472.

Gomes VH, Monterio ER, Dias RS, Olivera RLS, Silva MFA, Coelho K. Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. Ciencia Rural. Santa Maria. 2011; 41(8):1411-1416.

Gonzales V, Martelli MF, Baker JM. Psychological assessment of persons with chronic pain. Neuro Rehabilitation. 2000; 14(2): 69-83.

Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin. Pharmacokinet. 2004; 43: 879-923.

Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. Anesthesiology. 1996; 84: 873-881.

Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 12. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2013: 937-942.

Gürel ÖK. Değişik Muskuloskeletal Sistem Hastalıklarının Basınç Ağrı Eşiği Üzerine Etkisi [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Kliniği. 2009.

Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P. Aspect of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. Per T Hansson, Howard L Fields, Raymond G Hill and Paolo Marchettini (Eds), Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle ABD. 2001; 21: 1-18.

Jang HS, Lee MG. Effects of medetomidine on analgesia and sedation in rats. Department of Pharmacology. School of Medicine. Brain Science and Engineering Institute Kyungpook National University. Daegu Korea; 2010: 27(6), 674-678.

Janig W, Baron R. The role of the sympathetic nervous system in neuropathic pain: Clinical observations and animal models. Per T Hansson, Howard L Fields, Raymond G Hill and Paolo Marchettini (Eds), Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle ABD. 2001: (21): 125, 149.

Karasu A, Gençcelep M. "The Effect of Xylazine HCl Used in Repeated Sedations for Sheep on Biochemical and Clinical Values" Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2015; 21 (6): 831-836.

Kartal F, Özyalçın NS. Hayvanlarda akut ve kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. Önal A. Algoloji. Birinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004: 299-324.

- Kayhan Z. Ağrı. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004: 922-59.
- Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. Ağrı. 2006; 18(1): 5-19.
- Koç B, Sarıtaş K. Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Ankara: Medipres yayınevi; 2004.
- Köknel Talu G. Nöropatik Ağrı. Erdine S (ed). Ağrı. Üçüncü Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008: 461-71.
- Merksey H, Loeser JD, Dubner R, Seattle; 2005; 243-51.
- Merksey H, Loeser JD, Dubner R. Pharmacology of inflammatory pain. The Paths of Pain 1975-2005 Seattle. 2005:177-90.
- Merskey H, Bogduk N. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms, Seattle. IASP Press; 1994: 8.
- Mert N. Veteriner Klinik Biyokimya. İstanbul: Ceylan Matbaacılık; 1997: 230-240.
- Morgan GE, Mikhail MG . Pain Management. In: Clinical Anesthesiology, 2 ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc; 1996: 274-316.
- Morgan GE, Mikhail Jr. MS, Murray MJ, Larson CP, Tulunay M, Cuhruk H. (çev.edt.). Klinik Anesteziyoloji. Üçüncü Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004: 309-58.
- Önal A. Ağrı. Önal A. Algoloji. Birinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004: 1-20.
- Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı. Birinci baskı. İstanbul: Alemdar Ofset; 2000: 12- 20.
- Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı. Üçüncü Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008: 19-26.
- Rioja E, Santos M, Taboada FM, Albancovich J, Tendillo FJ. Cardiorespiratory and minimum alveolar concentration sparing effects of a continuous intravenous infusion of dexmedetomidine in halothane or isoflurane-anaesthetized rats. Lab Anim. 2006; 40:9-15.
- Sommer C. Cytokines and neuropathic pain. Per T Hansson, Howard L Fields, Raymond G Hill and Paolo Marchettini (Eds), Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle ABD; 2001: (21): 37-62.
- Topal A. Veteriner Anestezi. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005.
- Uçkunkaya N, Gurbet A. Baş ve yüz ağrıları. Göldoğan F, Güleç S, Uçkunkaya N, editörler. Ağrı fizyolojisi. Birinci Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007: 1-11.
- Ünsaldı S. Veteriner Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011.
- Wagner MC, Hecker KG and Pang DSJ. Sedation levels in dogs: a validation study. BMC Veterinary Research. 2017; (13):110.


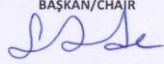
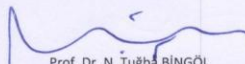

## ÖZGEÇMİŞ

Van/Erciş ilçesinde 1993 tarihinde doğdum. İlkokul, ortaokul ve liseyi Erciş'te okudum. Üniversiteyi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesinde okudum. 2016 yılında mezun oldum. Yüksek Lisans Eğitimimi Van YYÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında yapmaktayım. Van Büyükşehir Belediyesi Erciş Mezbaha'sında çalışmaktayım.



## EKLER

### EK 1: Kesin Sonuç Onay Belgesi

	<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu</b>	
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b>		
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE		
<b>Araştırmanın Adı</b> <i>Research Title</i>	Ratlarda ksilazin'in sedatif, analjezik ve bazı karaciğer enzimleri üzerine etkisi. The effect of xylazine on sedative, analgesic and some liver enzymes in rats.	
<b>Araştırmacı(lar)</b> <i>Investigator(s)</i>	<b>Yürütücü / Chief investigator :</b> Prof. Dr. Musa GENÇCELEP <b>Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s):</b> Veteriner Hekim Nazlı HALİTOĞULLARI	
<b>Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date:</b>	13.05.2019	
<b>Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:</b>	18.06.2019	
<b>Proje Süresi / Total Time of Project:</b>	8 Ay	
<b>Proje No / Project Number:</b>	8013	
<b>Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):</b>	Van YYÜ BAP Başkanlığı	
<b>Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:</b>	7455,77 TL	
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27/06/2019 tarih ve 2019/06 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 27/06/2019. (decision number 2019/06).		
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE/Member</b> Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
<b>ÜYE/Member</b> Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	<b>ÜYE/Member</b> Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE/Member</b> Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
<b>ÜYE/Member</b> Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR	<b>ÜYE/Member</b> Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU	<b>ÜYE/Member</b> Dr. Öğr. Üyesi Halil SAHİN AYDINYURT
<b>ÜYE/Member</b> Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN	<b>ÜYE/Member</b> Vet. Hek. Kerem OĞRAK	<b>ÜYE/Member</b> Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
<b>ÜYE/Member</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		



## EK 2: Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORIJİNALLIK RAPORU</b>		

Tarih:29/07/2019

Tez Başlığı / Konusu: **Ratlarda Ksilazin'in Sedatif, Analjezik ve Bazı Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi**

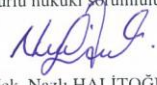
Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 29 sayfalık kısmına ilişkin, 29/07/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 (onbeş) dir.



Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

  
Vet. Hek. Nazlı HALİTOĞULLARI

Öğrencinin Adı Soyadı	Nazlı HALİTOĞULLARI
Anabilim Dalı	: Cerrahi A.D.(Veteriner)
Öğrenci No	16930001001
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR  Prof. Dr. Musa GENÇLEP	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR  Doç. Dr. Hamit Hakan ALP