



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RATLARDA SABİT DOZLARLA TEKRARLANAN DİSOSİYATİF  
ANESTEZİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
DEĞERLERE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Caner KAYIKCI  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP

Van-2018

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA SABİT DOZLARLA TEKRARLANAN DİSOSİYATİF  
ANESTEZİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
DEĞERLERE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Caner KAYIKCI  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP


Van-2018

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TDK-2017-6161 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi (Veteriner) Anabilim Dalında Veteriner Hekim Caner KAYIKCI tarafında hazırlanan “*Ratlarda Sabit Dozlarla Tekrarlanan Disosiyatif Anestezinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Değerlere Etkisi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/12/2018


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


  
Prof. Dr. Servet KILIÇ

Tekridağ Namık Kemal Üniversitesi  
Jüri Üyesi


  
Prof. Dr. Zabit YENER

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. M. Enes ALTUĞ  
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARASU  
Van Yüzüncü Yıl 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 MÜDÜRLÜĞÜNE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ratlarda Sabit Dozlarla Tekrarlanan Disosiyatif Anestezinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Değerlere 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/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Caner KAYIKCI

Tarih: 28/12/18

İmza: 

## TEŞEKKÜR

Başta bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Musa GENÇCELEP olmak üzere, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. İsmail ALKAN'a, Prof. Dr. Nazmi ATASOY'a, Prof. Dr. Loğman ASLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARASU'ya, ayrıca doktora boyunca desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Yağmur KUŞCU'ya ve Arş. Gör. Tunahan SANCAK'a, çalışmanın histopatoloji çalışmalarını yapan Prof. Dr. Zabit YENER'e ve Arş. Gör. Ömer Faruk KELEŞ'e, çalışmanın istatistiğini yapan Arş. Gör. Ahmet Fatih DEMİREL'e, çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Nebi ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi Osman YILMAZ, Arş. Gör. Özgül GÜLAYDIN, Arş. Gör. Çağrı KALE ve yüksek lisans öğrencisi Aliye ALKILINÇ'a, çalışmaya destek sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı'na katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca çalışma süresince tüm zorluklarda yanımda olup bana destek olan aileme ve değerli eşim Sinem Yüksel KAYIKCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Kayıkçı C, Ratlarda Sabit Dozlarla Tekrarlanan Disosiyatif Anestezinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Değerlere Etkisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2019.** Hayvanlarda küçük cerrahi müdahaleler, yara bakımı, radyografi, idrar ve kan örneklerinin toplanması, göz, kulak ve oral muayenelerin yapılması, tırnak kesimi, diren, bandaj ve kateter uygulamaları ve deneysel uygulamalar gibi amaçlarla hayvanlara anestezi veya sedasyon uygulanabilmektedir. Belirtilen uygulamalardan dolayı hayvanlara bazı durumlarda tekrarlayan dozlarda anestezi madde verilmesi gerekebilmektedir. Çalışmamızın amacı çeşitli nedenlerle tekrarlanan dozlarda anestezi uygulaması yapılan hayvanların histopatolojik ve biyokimyasal değerlerindeki değişikliğin belirlenmesidir. Bu amaçla çalışmada ağırlıkları 160-220 gr arasında değişen 72 adet Wistar Albino dişi rat kullanılmıştır. Hayvanlar kontrol gurubu, zolazepam-tiletamin gurubu ve ksilazin-ketamin gurubu olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Her bir ana grup ise kendi içerisinde farklı günlerde yapılan 4 anestezi uygulamasına göre 4 farklı gruba ayrıldı. Hayvanlara 1, 3, 5 ve 7. günlerde anestezi uygulaması yapıldı. Anestezi uygulamaları boyunca hayvanların pedal, korneal, kutanöz ve doğrulma refleksleri kontrol edilerek kayıt altına alındı. Her bir uygulamanın ardından 2,4,6 ve 8. günlerde her ana gruptan rastgele 6 hayvan seçilip kan örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işleminin ardından hayvanlardan beyin, böbrek ve karaciğer örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin serumları çıkartıldı ve bu serumlarda AST, ALT, LDH, ALP, kreatinin, üre, albümin, seruloplazmin, total protein, globülin seviyeleri belirlendi. Alınan doku örnekleri hematoksilin eozin ile boyandıktan sonra histopatolojik olarak incelendi. Tekrarlayan dozlarda uygulanan zolazepam-tiletamin ve ksilazin-ketamin uygulamalarının bazı biyokimyasal, histopatolojik parametrelerinde ve refleks sürelerinde belirgin biçimde değişikliklere neden olduğu belirlendi. Tekrarlayan dozlarda anestezi uygulanmak durumunda kalınan hastalarda biyokimyasal parametreler değerlendirilmek istendiğinde çalışmamızda belirtilen değişikliklerin göz önünde bulundurulması hastanın daha doğru değerlendirilmesinde faydalı olacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Disosiyatif anestezi, Tiletamin, Ketamin, Ksilazin, Tekrarlayan Dozlar.

## ABSTRACT

**Kayıkçı C, Effects of repeated dose dissociative anesthesia on biochemical and histopathological parameters in rats, University of Van Yuzuncu Yil, Institute of Health Science, Faculty of Veterinary Medicine Department of Surgery, Ph.D. Thesis, Van, 2019.** Anesthesia or sedation can be applied to the animals for small surgical interventions, wound care, radiography, the collection of urine and blood samples, eye, ear and oral examinations, nail cutting, drain, bandage and catheter applications, and experimental practices. Due to the mentioned applications, animals may need to be given repeated doses of anesthetic at different times in some cases. Our study aims to determine the change in histopathological and biochemical values of animals applied repeated doses of anesthesia for various reasons. For this purpose, in this study, 72 Wistar Albino female rats weighing between 160-220 g were used. The animals were divided into three main groups as the control group, zolazepam-tiletamine group, and xylazine-ketamine group. Each main group was divided into four different subgroups according to the anesthesia applications performed on different days. Animals were anesthetized on days 1, 3, 5 and 7. The pedals, corneal, cutaneous, and righting reflexes of the animals were checked and recorded during anesthesia procedure. After each application, six animals were randomly selected from each main group on days 2, 4, 6 and 8, and blood samples were taken and then sacrificed. After sacrifice, samples were collected from the brain, kidney and liver tissues of the animal. Serum of the blood samples was separated, and AST, ALT, LDH, ALP, creatinine, urea, albumin, ceruloplasmin, total protein and globulin levels were determined. Tissue samples were stained with hematoxylin-eosin and examined histopathologically. It was determined that repeated doses of zolazepam-tiletamine and xylazine-ketamine administrations caused significant changes in some biochemical, histopathological parameters and reflex periods. It was concluded that when biochemical parameters are needed to be evaluated in patients who had been applied repeated doses of anesthesia, considering the changes determined in our study would be useful to evaluate the patient more accurately.

**Key Words:** Dissociative anesthesia, Tiletamine, Ketamine, Xylazine, Repeated doses.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
SİMGELER VE KISATLAMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	X
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Tanım .....	1
1.2. Modern Anestezinin Tarihçesi .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Disosiyatif Anestezikler .....	5
2.1.1. Fensiklidin.....	6
2.1.2. Ketamin .....	7
2.1.3. Tiletamin .....	11
2.2. Sedatifler .....	12
2.2.1. Ksilazin .....	12
2.2.2. Zolazepam .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
3.1. Hayvan Materyali.....	17
3.1.1. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar .....	17
3.2. Anestezi Derinliği ve Süresinin Değerlendirilmesi .....	19
3.3. Histopatolojik Değerlendirme .....	21
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme .....	22
3.5. İstatistiki Değerlendirme .....	22
4. BULGULAR .....	23
4.1. Anestezi Derinliği Bulguları .....	23
4.1.1. Doğrulma refleksi.....	23



4.1.2. Kutanöz refleksi .....	24
4.1.3. Pedal refleksi .....	26
4.1.4. Korneal refleksi .....	27
4.2. Biyokimya Bulguları.....	28
4.2.1. Albümin.....	28
4.2.2. Alkalen Fosfataz.....	29
4.2.3. Alanin Amino Transferaz.....	30
4.2.4. Total Protein.....	31
4.2.5. Üre.....	31
4.2.6. Kreatinin.....	32
4.2.7. Aspartat Transaminaz.....	33
4.2.8. Laktat Dehidrogenaz .....	33
4.2.9. Seruloplazmin .....	34
4.2.10. Globülin.....	34
4.3. Histopatolojik Bulgular .....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	44
6. KAYNAKLAR .....	51
ÖZGEÇMİŞ .....	58
EKLER.....	59
EK 1. Etik Kurul Raporu.....	59
EK 2. Tez Orijinallik Raporu .....	60

## SİMGELER VE KISATLAMALAR

<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin amino transferaz
<b>AST</b>	: Aspartat transaminaz
<b>AUC</b>	: Plazma ilaç konsantrasyon çizgisinin altında kalan alan
<b><math>\delta</math></b>	: Delta
<b>DRKS</b>	: Doğrulma refleksi kaybolma süresi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b><math>\gamma</math></b>	: Gamma
<b>GGT</b>	: Gama-glutamil transpeptidaz
<b>HNK</b>	: Hidroksinorketamin
<b><math>\kappa</math></b>	: Kappa
<b>ip</b>	: İntraperitoneal
<b>ki</b>	: Kas içi
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KK</b>	: Ksilazin-ketamin grubu
<b>KO</b>	: Kontrol Grubu
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b><math>\mu\text{g}</math></b>	: Mikrogram
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	: Mikrometre
<b>mg</b>	: Miligram
<b><math>\mu</math></b>	: Mu
<b>NMDA</b>	: N-methyl D-aspartate
<b>NSAID</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar
<b>Örn.</b>	: Örneğin
<b>PCP</b>	: 1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine)
<b>TP</b>	: Total protein
<b>U/L</b>	: Bir litredeki ünite
<b>ZT</b>	: Zolazepam-tiletamin grubu

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Fensiklidin.....	6
Şekil 2.	Ketamin.....	7
Şekil 3.	A) R-ketamine, B) S-ketamine.....	9
Şekil 4.	A) Norketamin, B) Dehidronorketamin.....	9
Şekil 5.	Zolazepam.....	14
Şekil 6.	Anesteziye alınmış ve gözlem kaplarına konulmuş ratlar.....	19
Şekil 7.	Gözlemcilerin refleksleri kayıt altına almak için kullandıkları formlar.	21
Şekil 8.	Doğrulma refleksi kaybolma süreleri.....	24
Şekil 9.	Kutanöz refleks kaybolma süreleri.....	25
Şekil 10.	Pedal refleks kaybolma süreleri.....	26
Şekil 11.	Korneal refleks kaybolma süreleri .....	27
Şekil 12.	Serum albümin seviyeleri.....	28
Şekil 13.	Serum alkalen fosfataz seviyeleri.....	29
Şekil 14.	Serum alanin amino transferaz seviyeleri.....	30
Şekil 15.	Serum total protein seviyeleri.....	31
Şekil 16.	Serum üre seviyeleri.....	31
Şekil 17.	Serum kreatinin seviyeleri.....	32
Şekil 18.	Serum aspartat transaminaz seviyeleri.....	33
Şekil 19.	Serum laktat dehidrogenaz seviyeleri.....	33
Şekil 20.	Serum seruloplazmin seviyeleri.....	34
Şekil 21.	Serum Globülin seviyeleri.....	34
Şekil 22.	A) Kontrol ve B) KK4 Grup böbreklerin normal histolojik görünümü izlenmekte .....	35
Şekil 23.	A) Kontrol ve B) ZT4 Grup beyinlerinin normal histolojik görünümü izlenmekte.....	36
Şekil 24.	Kontrol Grup: Karaciğerin normal histolojik görünümü izlenmekte....	37
Şekil 25.	KK1 Grup: Karaciğerin histolojik görünümü kontrol grubuyla benzer olduğu izlenmekte.....	37

<b>Şekil 26.</b>	KK2 Grup: Karaciğerin histolojik görünümü kontrol grubuna benzemekle birlikte hepatositlerde hafif hidropik dejenerasyon izlenmekte.....	38
<b>Şekil 27.</b>	KK3 Grup: Karaciğerde özellikle sentrilobuler bölgelerdeki hepatositlerde belirgin olan hidropik dejenerasyon izlenmekte, ancak periportal bölgelerdeki hepatositler kısmen daha iyi görünümde.....	39
<b>Şekil 28.</b>	KK4 Grup: Karaciğerde KK3 grubuna göre hepatositlerde daha yaygın hidropik dejenerasyon izlenmekte.....	40
<b>Şekil 29.</b>	ZT1 Grup: Karaciğerin histolojik görünümü kontrol grubuyla hemen hemen benzer olduğu izlenmekte.....	40
<b>Şekil 30.</b>	ZT2 Grup: Karaciğerde özellikle sentrilobuler bölgelerdeki hepatositlerde hafif hidropik dejenerasyon gözlenirken periportal bölgelerdeki hepatositler normal görünümde izlenmekte.....	41
<b>Şekil 31.</b>	ZT3 Grup: Karaciğerde hepatositlerde yaygın hidropik dejenerasyon izlenmekte.....	42
<b>Şekil 32.</b>	ZT4 Grup: Karaciğerde hepatositlerde şiddetli ve yaygın hidropik dejenerasyon izlenmekte.....	43

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Günlere göre uygulamaların tablo ile gösterimi.....	20
<b>Tablo 2.</b>	KK grubunun doğrulma refleksi istatistiki verileri.....	23
<b>Tablo 3.</b>	ZT grubunun doğrulma refleksi istatistiki verileri.....	23
<b>Tablo 4.</b>	KK grubunun kutanöz refleks istatistiki verileri.....	25
<b>Tablo 5.</b>	KK grubunun pedal refleks istatistiki verileri.....	26
<b>Tablo 6.</b>	KK grubunun korneal refleks istatistiki verileri.....	27
<b>Tablo 7.</b>	KK grubunun serum albümin seviyelerinin istatistiki verileri.....	28
<b>Tablo 8.</b>	Grupların dördüncü uygulamalarının serum albümin seviyelerinin istatistiki verileri.....	29
<b>Tablo 9.</b>	Grupların dördüncü uygulamalarının serum ALP seviyelerinin istatistiki verileri.....	30

# 1. GİRİŞ

Ağrısı olan, sınırlı veya huysuz hayvanlara sakinleştirici ve anestezi maddeler uygulamadan müdahale etmek oldukça güçtür. Çünkü hayvanlar kendilerini koruma içgüdüleri ile tepki vermektedirler. Anestezi maddelerden yararlanarak hayvanın vermiş olduğu bu tepkiler tamamen engellenebilir. Bu nedendir ki veteriner sahada düşünülenden daha yüksek miktarda yatıştırıcı ve hareketsiz kılıcı ilaç kullanılmaktadır (Bilgili ve ark., 2003). Hayvanlarda küçük cerrahi müdahaleler, yara bakımı, radyografi, idrar ve kan örneklerinin toplanması, dikişlerin alınması, göz, kulak ve oral muayenelerin yapılması, banyo ve tırnak kesimi, diren, bandaj ve kateter uygulamaları gibi amaçlarla hayvanlara anestezi veya sedasyon uygulanabilmektedir (Glowaski ve Wetmore, 1999; Karas, 1999; Bilgili ve ark., 2003; Kim ve ark., 2005; Clarke ve Trim, 2013; Gencelep ve Karasu, 2017). Belirtilen uygulamalardan dolayı hayvanlara bazı durumlarda tekrarlayan dozlarda anestezi madde verilmesi gerekebilmektedir.

## 1.1. Tanım

Etimolojik olarak bakıldığında anestezi kelimesi, Yunanca “an” (olumsuz) ve “esthesia” (his) kelimelerinden oluşur ve hissin, duyunun engellenmesi anlamında kullanılmıştır (Neuhauser, 2006; Ünsaldı, 2011). İlk defa anestezi kelimesi Oliver Wendell Holmes tarafından 1846 yılında kullanılmıştır (Neuhauser, 2006; Robinson ve Toledo, 2012).

## 1.2. Modern Anestezi Tarihçesi

Anestezi keşfi tıpta en büyük mihenk taşlarından birisidir. Operasyonlar korku, dayanılmaz acılar ve yüksek ölüm oranlarıyla anılırken anestezi sayesinde operasyonlar umut, rahatlama ve milyonlarca hasta için iyileşme olarak tanımlanır hale gelmiştir (Thomas ve Lerche, 2017).

Tıbbın ilk zamanlarına bakıldığında, belladonna alkaloidleri ve afyon gibi çeşitli bitki ekstraktları ağrı kontrolü ve uyku sağlayıcı olarak milattan önceki 15. yüzyıldan itibaren kullanılmıştır ve bu doğal bileşikler 3000 yıl kadar da mevcut tek ajan olarak

kalmıştır. 1500 ve 1700'lü yıllar arasında dietil eter, kloroform, nitroz oksit gibi kimyasal inhalasyon anestezikleri deneysel anlamda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu anestezi ajanların yaygın ve pratik anlamda kullanılmaya başlanmaları 1800'lü yılların ortalarını bulmuştur (Thomas ve Lerche, 2017). 16 Ekim 1846 anestezi tarihi açısından oldukça önemlidir. Çünkü bu tarihte ilk defa Bostonlu bir dişçi olan William T. G. Morton, Massachusetts hastanesinde genel cerrah olan Dr. John Collins Warren ile birlikte dietil eterin anestezi özelliğinden yararlanarak bir hastanın boynundaki vasküler tümörü başarılı bir şekilde opere etmişlerdir (Robinson ve Toledo, 2012; Thomas ve Lerche, 2017). O ana kadar ağrısız bir operasyon mucize olarak nitelendiriliyordu. Anestezinin keşfinden önce ameliyatlara olabildiğince kısa ve vahşi sayılabilecek biçimde gerçekleştiriliyordu. Hastaların tamamı bilinci açık biçimde ameliyat ediliyordu. Anestezinin kullanımıyla birlikte daha güvenli, uzun ve invaziv operasyonlar yapılabilir hale geldi (Robinson ve Toledo, 2012).

Anestezi modern tıpta mucize olarak nitelendirildiyse de birçok insan için anestezi ajanlarının solunması hoş olmayan bir durum olarak görülmekteydi. İlk başarılı damar içi anestezi girişimi 1872'de kloralhidratın damar içi olarak uygulanmasıyla gerçekleşmiştir. Pierre-Cyprien Ore bu uygulamayı ilk gerçekleştiren kişiydi ve kloralhidrat anestezisinin kloroformdan daha üstün olduğunu düşünmüştü. Ancak kloralhidrat hiçbir zaman onun düşündüğü popüleriteye ulaşamamıştır (Robinson ve Toledo, 2012).

Daha birçok ilaç aranmış ve kısa denemeler ile kullanılmıştır. Ancak birçoğu belirgin yan etkilerinin ortaya çıkmasından sonra terkedilmiştir. Birinci dünya savaşı zamanlarında morfin, skopolamin kombinasyonunun kullanımı popülerite kazandı ve "alacakaranlık uykusu" olarak isimlendirilirdi. Bu kombinasyon özellikle doğum alanında oldukça popülerdi (Robinson ve Toledo, 2012). Ancak bu kombinasyonun kullanımı bazı vakalarda maternal ve neonatal solunum depresyonlarına sebep olduğunun belirlenmesinden sonra terk edilmiştir (Gogarten ve Van Aken, 2000).

Barbitüratların intravenöz anestezi olarak kullanılmaları 1932 yılını bulmaktadır. Sodyum tiyopental, Dr. John Lundy tarafından detaylı bir şekilde ilacın kullanımını anlatmasından sonra popüler olmuştur. Dr. Lundy, ilaçların genel anestezi amacıyla az

miktarlarda, kombinasyonlar halinde kullanılmasını ifade eden “dengeli anestezi” teorisini ileri süren ilk kişidir. Böylece ilaçların daha az yan etkilerinin ortaya çıkacağını varsaymıştır.

İntravenöz anestezi ilaçlarının spesifik yan etkileri o dönemde belirlenmeye başlamıştır. Pearl Harbor bombalamasından sonra hastalarda anestezi indüksiyonu sağlanması amacıyla kullanılan sodyum tiyopentalın kardiyovasküler sistem üzerine derin depresan etkisi ilk defa 1941 yılında gözlemlenmiştir. Sıkça ani ölümler yaşanmış ve dönemin bilimsel komitesi bu durumu yeni intravenöz ajanlara bağlamışlardır (Robinson ve Toledo, 2012).

Böylece barbitüratların yerine, daha az kardiyovasküler etkisi olan yeni ajanların bulunması için arayışlar başlamıştır. 1973 yılında “etomidat” keşfedildi. Etomidat yüksek dozlarda bile minimum kardiyovasküler etkiye sahipti ve iyi tolere edildiği gözlemlendi. Fark edilen tek yan etkisi ise küçük bir hasta popülasyonunda indüksiyon sırasında miyoklonus şekillenmesiydi (Robinson ve Toledo, 2012; Dettmer ve Dellinger, 2015).

Benzersiz bir anestezi ajanı olan “ketamin” ilk olarak 1962 yılında sentezlenmiştir. Aslında ketamin, bazı hastalarda postoperatif ciddi psikolojik etkileri olan fensiklidine bir alternatif olarak düşünülmüştür. Günümüzde hala hem kas içi hem de intravenöz olarak uygulanabilen nadir anestezi ajandır. Ketamin anestezisinin bazı hastalarda halüsinojenik etkisinden dolayı tek başına kullanımı oldukça azalmıştır. Diğer ajanlar ile birlikte kombinasyon şeklinde kullanıldığında ketaminin halüsinojenik etkisinin azaldığı bilinmektedir (Robinson ve Toledo, 2012).

Tiletamin ile ilgili ilk temel betimleyici farmakolojik bilgiler 1969 yılında bildirilmiştir. Tiletamin, ketamine oranla en az iki kat daha güçlü ve çok daha uzun etkili bir disosiyatif ajandır. Piyasada yalnızca zolazepamla hazırlanmış sabit oranlı preparatı olan Telazol® içinde bulunmaktadır (Clarke ve Trim, 2013). Benzodiazepin grubu bir trankilizan olan zolazepam antikonvülsan ve kas gevşetici etkisi dolayısıyla tiletamin ile birlikte kullanılmaktadır. Telazol® ilk kez 1960’larda Parke-Davis laboratuvarlarında geliştirilmiştir (Lin ve ark., 1993).



Bu çalışmada, ratlarda tekrarlayan dozlarda uygulanan disosiyatif anestejik ajanların karaciğer, böbrek ve beyin dokusu üzerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirilmesi amaçlamıştır. Ayrıca anestezi derinliği üzerine etkilerinin klinik olarak reflekslerin kontrolü ile de araştırılmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Disosiyatif Anestezikler

Disosiyatif terimi ilk olarak Corssen ve Domino (1966) tarafından hasta bilinci açık ve uyanık gibi görünürken cerrahi müdahalelere belirgin bir tepki sergilememesini ifade etmek için kullanılmıştır.

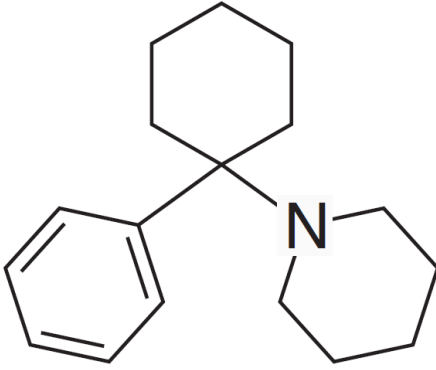
Disosiyatif anestezi terimi günümüzde fensiklidin, ketamin ve tiletamin ile oluşturulan anesteziyi ifade etmek için kullanılmaktadır (Lin ve ark., 1993; Ünsaldı, 2011). Bu anestezik ajanlarla oluşturulan anestezi, immobilizasyon (hareketsizlik), amnezi (bilinç kaybı), analjezi (ağrı olmaması) ve katelepsi (kast sertliği) ile karakterizedir (Perk ve Gülanber, 1999; Vogler, 2006). Disosiyatif anestezikler merkezi sinir sistemindeki NMDA (N-methyl d-aspartate) reseptörlerini bloke ederek kalsiyum iyonlarının akışını engellerler ve böylece analjezik ve anestezik etki gösterirler (Gunkel ve Lafortune, 2005; Clarke ve Trim, 2013; Coetzee, 2013; Dinis-Oliveira, 2017). NMDA reseptörlerindeki bu etki ciddi travma veya cerrahi müdahale sırasında artmış olan ağrı hassasiyetini tersine çevirebilmekte ve antinosiseptif konvansiyonel opioid ve nonsteroid antiinflamatuvar (NSAID) ilaçların etkisini artırmaktadır (Dinis-Oliveira, 2017). Genel olarak bu ilaçlar tarafından oluşturulan anesteziler elektroensefalogram (EEG) ile incelendiğinde, talamus ve limbik sistem arasında ayrışmanın (disosiasyon) gözlemlenmesi karakteristiktir (Lin ve ark., 1993; Dinis-Oliveira, 2017). Disosiyatiflerin generalize biçimde beyin merkezlerini deprese etmek yerine beynin bilinçli kısımları ile bilinçsiz kısımları arasında ilerleyen iletimleri engelleyerek anestezi oluşturduğu düşünülmektedir (Lin ve ark., 1993). Disosiyatiflerle yapılan anesteziler, göz kapaklarının açık, midriyatik ve yavaş nistagmus hareketlerinin görüldüğü kateleptik duruma benzetilmektedir (Lin ve ark., 1993; Perk ve Gülanber, 1999). Uygulanan hayvanlarda oral, laringeal ve yutkunma refleksi değişmeden kalır (Perk ve Gülanber, 1999). Kaslarda ekstensor rijidite, tonik spastisite ve bazen kuvvetli konvülziyonlar ve zayıf kas gevşemesi sağladıkları için yalnız başına kullanılmazlar. Bahsedilen bu etkiler kas gevşetici özelliği olan ilaçların disosiyatifler ile birlikte kullanılmasıyla elimine edilebilirler. Ksilazin ve diazepam bu amaçla yaygın kullanılan uyumlu ajanlardır (Perk

ve Gülanber, 1999). Disosiyatifler dışında kalan tüm anestezi ajanları doz bağımlı olarak kas tonusunda bir gevşemeye neden olurlar (Clarke ve Trim, 2013).

Analjezik etkileri selektiftir ve en iyi sonuç süperfisyonel ağrı (örn. deri insizyonu) modellerinde elde edilir. Visseral ağrıları ortadan kaldırmaz (Perk ve Gülanber, 1999; Tranquilli ve ark., 2007). Bu yüzden invazif prosedürlerde veya visseral manipülasyonlarda analjezik ilaçlarla desteklenmelidir (Tranquilli ve ark., 2007).

İnsanlarda psikosomatik etkiler gözlemlenmektedir, bu durum yüksek dozlarda hayvanlarda da gerçekleşmektedir. Hayvanlar uyanma sırasında aşırı tepkili ve ataksik durumda olabilmektedir (Perk ve Gülanber, 1999; Clarke ve Trim, 2013; Thomas ve Lerche, 2017).

### 2.1.1. Fensiklidin

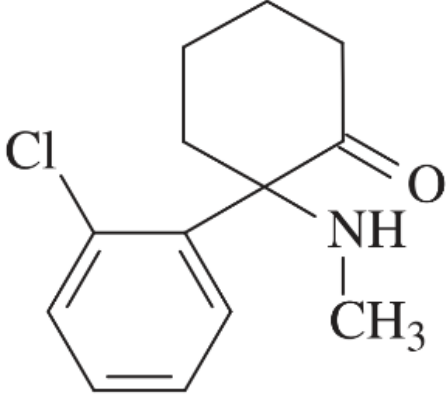


**Şekil 1.** Fensiklidin.

Fensiklidin ilk kez 1926 yılında keşfedilmiştir. Ancak ilk kez anestezi ajanı olarak kullanılmaya başlanması ve popülerleşmesi 1950'lerin sonlarına doğru olmuştur (Winters ve ark., 1972; Nelson ve ark., 2011; Thomas ve Lerche, 2017). Organik ismi olan 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidinin kısaltması olan PCP olarak da bilinmektedir (Bey ve Patel, 2007; Nelson ve ark., 2011). Beşerî sahadaki kullanımı postoperatif psikozlar ve disfori bulgularından (%10 ila %30 oranlarda) dolayı ticari preparatın (Sernyl) piyasaya sürülmesinden birkaç yıl sonra oldukça azalmıştır (Nelson ve ark., 2011). Disosiyatif ajanlar arasında en kuvvetli ve uzun etkili olanıdır (Lin ve ark., 1993; Dugdale, 2011). Bazı hastalarda postoperatif dönemde ciddi psikolojik etkilere (halüsinasyonlar) sebep olmaktadır (Robinson ve Toledo, 2012). Bu etkilerinden dolayı

beşerî alanda ilaç suistimali yaygın biçimde gözlemlenmektedir (Marquis ve Moreton, 1987; Bey ve Patel, 2007). Veteriner sahada kullanılan ilk disosiyatif ajandır (Sernylan). Ancak günümüzde kullanılmamaktadır (Bey ve Patel, 2007; Ünsaldı, 2011).

### 2.1.2. Ketamin



Şekil 2. Ketamin.

Ketamin ilk kez 1962 yılında Parke-Davis Pharmaceutical şirketinde Calvin Stevens tarafından güçlü bir halüsinojenik olan fensiklidine alternatif ararken sentezlenmiş, non barbitürat, enjektabl disosiyatif anestezi ajandır (Dinis-Oliveira, 2017). Ayrıca non kompetitif (yarışmasız) N-methyl D-aspartate (NMDA) reseptör antagonistidir (Struck ve ark., 2011; Clarke ve Trim, 2013; Pan ve ark., 2016). Ketamin [2-(O-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone], NMDA reseptörlerine tutunarak reseptördeki kanalı tıkarlar (Pan ve ark., 2016). Ketamin talamusdaki duyuşsal iletimi baskılamaz (Clarke ve Trim, 2013). Uygulandığı hayvanlarda amnezi, analjezi, immobilizasyon ve çevreyle bağını kesilmesini sağlamaktadır (Goodman, 2011; Struck ve ark., 2011). Ketamin rat, fare ve diğer kemirgenlerde yaygın kullanılan enjekteable anestezi ajandır ve sıklıkla diğer ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Çoğunlukla alfa 2 adrenerjik agonisti olan ksilazin ile birlikte kullanılır (Struck ve ark., 2011; Giroux ve ark., 2016). Bu kombinasyon, ketaminin analjezik etkisine katkıda bulunur, kas gevşemesi ve sedasyon sağlar (Struck ve ark., 2011). Yetişkin insanlarda kısa dönem hafızada ve bilişsel faaliyetlerde değişimler, ciddi dereceli halüsinasyonlar, deliryum ve kabuslar gibi psikomimetik reaksiyonlara neden olmaktadır (Dinis-Oliveira, 2017). Ketaminin etkisini gösterme süresi oldukça hızlıdır ve lipit çözünürlüğü yüksektir. Ketamin ilk olarak beyin gibi yüksek oranda perfüze dokulara dağılım gösterir. Karaciğer

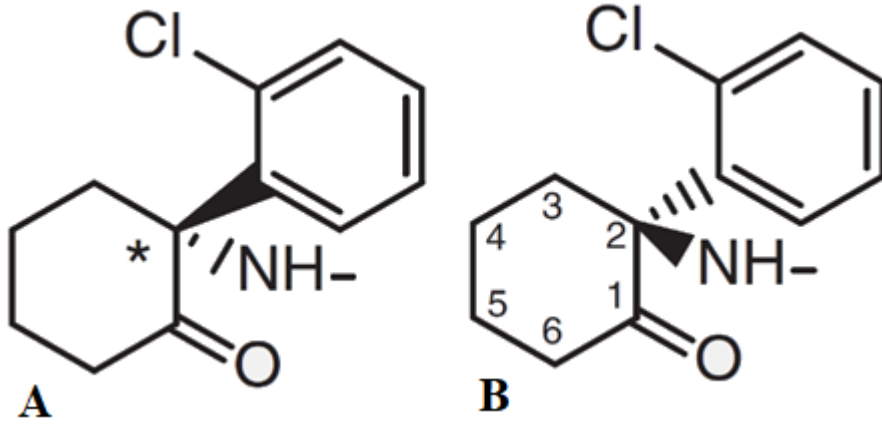
klirensi yüksektir (1L/dk.) (Struck ve ark., 2011). Diğer anesteziyelere kıyasla daha düşük kardiyorespiratuar depresyona sebep olmaktadır. Derin ve tam bir analjezi, koruyucu hava yolu refleksi, spontan solunum ve kardiyovasküler stabilite (kan basıncı ve kalp atım sayısı azalmaz, hatta hafif şekilde artar) ile karakterize trans benzeri kataleptik bir anestezi oluşturur. Ketamin ayrıca non-NMDA ilişkili etkilere sahiptir. Bu etkilerin bazıları şunlardır; [1]  $\mu$ ,  $\kappa$  ve  $\delta$  reseptörleri ile etkileşime girerek analjezik etki; [2] antisitokin etki; [3] muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptör inhibisyonu; [4] L tipi kalsiyum ve sodyum kanallarının inhibisyonu; [5] adrenerjik reseptörler; [6] serotonin reseptörleri; [7] dopaminerjik D<sub>2</sub> reseptörleri; [8] nöral sodyum kanallarının inhibisyonu (düşük seviyede lokal anestezi etki gösterir). Diğer bazı anesteziyelere ketamin klinik olarak etkili dozlarında  $\gamma$  aminobütirik asit reseptörlerini etkilemez (Dinis-Oliveira, 2017).

Ketaminin antiinflamatuar etkisi de bildirilmektedir. Bu etki proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretilmesinin önlenmesiyle sağlanmaktadır. Ketaminin, immün reaksiyon kaynaklı, nükleer faktör  $\kappa$ B, tümör nekroz faktör- $\alpha$ , interlekin 6, C -reaktif protein ve nitrik oksit sentazı da kapsayan proinflamatuar sitokin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ketaminin herhangi bir immün uyarıdan önce veya sonrasında uygulanması inflamasyonun kontrol altına alınmasında veya var olan inflamasyonun azaltılmasında katkı sağlamaktadır (Zanos ve ark., 2018).

Ketaminin antidepresan etkisi 1970'li yıllardan itibaren bilinmektedir. Klinik öncesi çalışmalarda antidepresan ilaçlara benzer etkileri olduğu bildirilmekteydi. Sonrasında yapılan klinik çalışmalarda ketaminin subanesteziyel dozlarda başarılı bir antidepresan ilaç olabileceği ortaya konmuştur (Zanos ve ark., 2018).

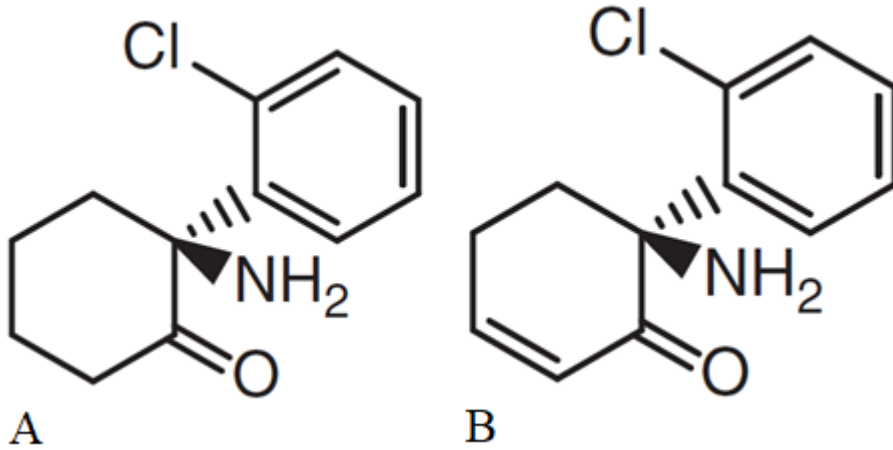
Şekil 2 görüldüğü gibi ketamin C<sub>2</sub> pozisyonunda bir adet stereojenik merkeze sahiptir ve bu sebeple ketaminin muhtemel iki stereoizomeri [R (*l*-ketamin) ve S (*d*-ketamin; esketamin)] oluşabilir. S-ketaminin NMDA reseptöründeki fensiklidin alanına olan affinitesi R-ketamin ile kıyaslandığında dört kata kadar daha fazladır. Dolayısıyla benzer şekilde S-ketaminin hipnotik/anesteziyel özelliği daha fazladır ve bunların rasemik karışımlarının analjezik potansiyeli R-ketamine göre iki kat daha fazladır. Orijinalinde ilaç rasemik karışım olarak kullanılmaktadır. Ancak günümüzde S-ketamin daha etkili ve

post-anestezik ayılma süresinin daha kısa olması dolayısıyla insan hekimliğinde tercih edilmektedir (Dinis-Oliveira, 2017).



Şekil 3. A) R-Ketamin, B) S-Ketamin.

Ketamin hem suda hem de yağda çözünebildiği için amaca uygun olarak nerdeyse her yol ile uygulanabilmektedir (Dinis-Oliveira, 2017). Oral, inhalasyon, rektal, kas içi, derialtı, damar içi, epidural, intratekal yollar yaygın biçimde kullanılmaktadır (Moffat ve ark., 2011; Dinis-Oliveira, 2017). Ketaminin oral kullanımında büyük ölçüde “ilk geçiş etkisine” maruz kalır ve karaciğerde çeşitli metabolitlerine dönüştürülür.



Şekil 4. A) Norketamin, B) Dehidronorketamin.

Daha çok çocuklarda uygulanan rektal uygulama daha hızlı anestezik etki gösterir. Ketaminin ilaç istismarı söz konusu olduğunda genellikle inhale edilerek kullanılmaktadır (Dinis-Oliveira, 2017).

Ketamin yüksek oranda yağda çözünebilir ve düşük protein bağlanma oranlarına sahip olduğu için yüksek ilaç dağılım hacimleri (3-5 L/kg) elde edilebilmektedir. Bu sayede hızlıca kan beyin bariyerini geçerek anestezi oluşturabilmektedir (Dinis-Oliveira, 2017). Plasentayı geçer (Moffat ve ark., 2011). Ketaminin  $\alpha_1$ -asit glikoprotein affinitesi albümin affinitesinden çok daha yüksektir. Kas içi ya da deri altı enjeksiyonun ardından anestezi 10-15 dakika içerisinde şekillenir ve 30-120 dakika boyunca devam eder. Damar içi olarak uygulandığında anestezi 1-2 dakika içerisinde oluşmakta ve etkisi 20-60 dakika arasında sürmektedir. Oral uygulamadan 20-30 dakika sonra ilacın etkisi başlar ve 60-90 dakika arası devam eder. Anestezinin sonlanması ilacın beyin ve plazmadan diğer dokulara tekrar dağılımıyla ilişkilidir (Dinis-Oliveira, 2017). İlk aşamada ketamin anestezi etkisini merkezi sinir sistemi üzerinde gösterir ve ardından diğer periferik dokulara tekrar dağılım yaparak karaciğerde metabolize olur (Moffat ve ark., 2011).

Ketamin, karaciğerde büyük oranda sitokrom p450 enzim sistemi tarafından N-demetilasyon yoluyla norketamine metabolize edilir (Veilleux-Lemieux ve ark., 2013; Dinis-Oliveira, 2017; Zanos ve ark., 2018). Ardından norketamin, hidrosinorketaminlere ve dehidronorketamine metabolize olur. Ketaminin, norketamin dışındaki diğer tüm metabolitleri anestezi etkisi olmadığı için inaktif metabolit olarak tanımlanmaktaydı. Ancak son çalışmalarda ketaminin hidrosinorketamin (HNK) metabolitleri biyolojik olarak aktif oldukları ortaya konmuştur. Bazı HNK metabolitlerinin rodentlerde antidepresan etki oluşturdukları gösterilmiştir (Zanos ve ark., 2018). Uygulanan ketamin dozunun yaklaşık olarak %90'ı 72 saat içerisinde idrar yoluyla atılır. İdrarla atılan etkenin %2'lik kısmı değişmeden, %2'lik kısmı norketamin olarak, %16'sı dehidronorketamin olarak ve %80'i ise konjugat halinde ketaminin hidrosilasyona uğramış metabolitleri şeklinde atılmaktadır. Norketamin yaklaşık olarak ketaminin %17'si kadar bir anestezi etkiye sahiptir (Moffat ve ark., 2011). Ketaminin ratlardaki yarılanma ömrü 2 saattir. Ancak yarılanma ömrü ve etkenin klirensi yaşlı hayvanlarda belirgin biçimde değişiklik göstermektedir. Düşmüş ilaç klirensi anestezi ve anesteziyen çıkma süresinin uzamasına neden olmaktadır. Düşmüş klirens ayrıca ilaçların klinik anlamda etkinliğini ve toksisitesini belirleyen farmakokinetik parametre olan AUC (Plazma ilaç konsantrasyon çizgisinin altında kalan alan) değerinin de artmasına neden olmaktadır (Veilleux-Lemieux ve ark., 2013). Ketaminin tekrarlayan dozlarda kullanılması etkenin vücuttan eliminasyon süresini arttırmaktadır (Adamowicz ve Kala,

2005). Ketaminin uzun dönem kullanımlarında mesane irritasyonuna sebep verebilmektedir (Flecknell, 2016). Ketaminin tekrarlayan dozlarda kullanımı tolerans şekillenmesine sebep olmaktadır (Douglas ve Dagirmanjian, 1975). Tüm türlerde bronşiyal ve salivar sekresyonların azaltılması için ketamin ile birlikte atropin ve glikopirolat kullanımı önerilmektedir (Flecknell, 2016).

### **2.1.3. Tiletamin**

Tiletamin, farmakolojik olarak NMDA reseptör antagonisti şeklinde sınıflandırılan disosiyatif bir anestetik ajandır (Klockgether ve ark., 1988). Ketamine benzer özelliklere sahip olmasının yanında yüksek maliyeti yüzünden ketamin kadar yaygın biçimde klinik pratikte kullanılmamaktadır (Abrahamsen, 2008). Daha çok yaban hayvanlarının sedasyon ve immobilizasyonunda tercih edilmektedir (Cattet ve ark., 1997; Spelman ve ark., 1997; Azlan ve ark., 2010).

Tiletamin ticari olarak yalnızca zolazepam ile birlikte eşit sabit dozlardaki karışımları bulunmaktadır. Bu kombinasyonda zolazepamın seçilmesi tiletaminin konvülsan ve halüsinojenik etkisinin azaltılmasında etkili olmasıdır (Lin ve ark., 1993; Clarke ve Trim, 2013; Karasu ve ark., 2018). Analjezik etkinlik, ilaç yanıtı ve ilaç eliminasyon oranlarının türler arasında belirgin şekilde farklılık gösterdiği bildirilmektedir (Meyer ve Fish, 2008). Tiletaminin analjezi ve anestezi oluşturma süresi ketamine göre daha fazladır (Lin ve ark., 1993; Clarke ve Trim, 2013). Tiletaminin MSS üzerine etkileri türe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Düşük dozlarında, ratlarda ve farelerde eksitasyon ve ataksi meydana gelebilirken diğer türlerde bu durum belirgin değildir (Lin ve ark., 1993). Tiletamin ratlarda ve farelerde kimyasal veya elektrikle oluşturulan nöbetlerin eşik değerlerini yukarı çekmektedir (Meyer ve Fish, 2008). Fensiklidine benzer şekilde tiletamin kedi ve maymunlarda genel anestezi oluşturma konusunda daha etkilidir (Lin ve ark., 1993).

Genel olarak tiletaminin MSS sistemi üzerine etkileri doz bağımlı olarak progresif biçimde duyu algısının ve derin uyku hali oluşmadan bilincin kaybı şeklindedir. Gözler açıktır ve korneal refleks devam eder. Kas gevşemesi ve iç visseral operasyonlarda analjezi yetersizdir ancak diğer ilaçların eklenmesiyle bu durum ortadan kaldırılabilir (Lin ve ark., 1993; Klingler, 2012).



Tiletaminin ratlarda plazmadaki yarılanma süresi 1.5 saattir. Dokulardaki yarılanma ömrü plazmadakinden daha uzundur (Lin ve ark., 1993). Domuzlarda yapılmış bir çalışmada tiletaminin plazma pik seviyesinin zolazepamı göre daha düşük olduğu ve yarılanma ömrüne bağlı olarak vücuttan daha erken elimine edildiği bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2006). Bu yüzden ayılma periyodunda anestezi etkiden daha çok trankilizan etki sağlanmaktadır (Plumb, 2008).

Tiletaminin kedilerde tespit edilmiş 3 farklı metaboliti vardır. Bunlar 2-(ethylamino)-2-(2-thienyl) cyclohexanol [birinci metabolit], 2-amino-2-(2-thienyl) cyclohexanol [ikinci metabolit] ve 2-amino-2-(2-hienyl) cyclohexanonudur [üçüncü metabolit] (Lin ve ark., 1993). Köpeklerde uygulanan dozun % 4'den az bir kısmı hiç değişmeden idrar yoluyla atılmaktadır (Plumb, 2008). Tiletaminin düşük dozlardaki (7.5 mg/kg) uygulamaları bile tavşanlarda nefrotoksik olabilmektedir (Lipman ve ark., 2008).

Kedilerde tiletamin – zolazepam ile yapılan anestezinin ardından sıklıkla hipertermi şekillenmektedir. Bunun sebebi istemsiz biçimde uzuvların hareket ettirilmesi, koordineli olmayan hareketler gibi artmış kas aktivitesidir (Clarke ve Trim, 2013).

Tiletaminin anestezi dozlarında ki kullanımını ratlarda 3 saate kadar ürinyonda artmaya sebep olmaktadır (Lin ve ark., 1993).

## **2.2. Sedatifler**

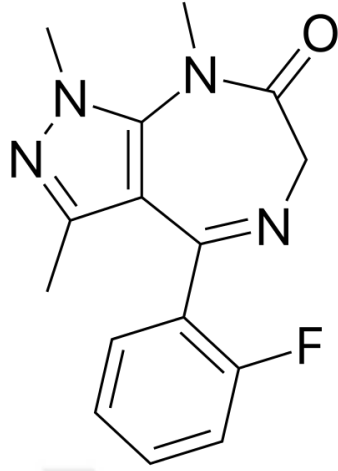
### **2.2.1. Ksilazin**

Ksilazin sığır, koyun, keçi, at, kedi ve primatlar için kullanışlı, güçlü bir sedatiftir. Bazı türler için hipnotiktir (Flecknell, 2016). Laboratuvar hayvanlarındaki başlıca kullanım amacı ketaminle birlikte cerrahi anestezi oluşturmaktır (Richardson ve Flecknell, 2005; Flecknell, 2016). Analjezik etkisi türlere göre değişiklik gösterse de çoğu hayvan için hafif ve orta dereceli analjezik özelliği sahiptir (Ukwueze ve ark., 2014; Flecknell, 2016). Koyun ve keçilerde analjezik etkisi daha ileri derecedir (Flecknell, 2016). Ksilazin tavşanlarda sedasyon sağlarken zayıf analjezik etki göstermektedir (Gil ve ark., 2004). Koyunlarda ciddi hipoksiye sebep olabileği için kullanımında dikkatli olunmalıdır. Ksilazin beraberinde kullanıldığı birçok anestezi maddenin etkisini

potansiyalize eder. Ksilazinin etkisi yohimbine ve atipamezol gibi spesifik bazı antagonistlerin uygulanması ile geri çevrilebilir. Atipamezol, yohimbine göre daha az yan etkiye sahip olduğundan dolayı daha çok tercih edilmektedir. Subkutan, intraperitoneal, kas içi veya damar içi yolla uygulanabilmektedir. Subkutan uygulamasından sonra emilim hızlıdır ve genellikle 5-10 dk içerisinde ortaya çıkmaktadır. Küçük laboratuvar hayvanlarında 0.5-1.0 mg/kg dozunda uygulamalar yeterli olmaktadır. Daha büyük hayvanlarda daha düşük dozlar yeterli olmaktadır, örneğin; koyunlar için 25 µg/kg. (Flecknell, 2016)

Ksilazin ruminantlarda kullanılan en yaygın sedatiftir (Valverde ve ark., 1989). Ruminantlar diğer hayvanlara göre ksilazine 10 kat daha duyarlıdır (Abrahamsen, 2008). Bradikardi, azalmış kardiyak çıkış, arteriyel kan oksijen seviyesinde düşme ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde uterus tonusunu artması gibi bazı istenmeyen etkilere sebep olabilir (Valverde ve ark., 1989; Abrahamsen, 2008; Karasu ve Gencelep, 2015). Ksilazinin, ketamin ile birlikte kullanılması ksilazinin kardiyovasküler sistem üzerine olan depresan etkisini ortadan kaldırabilmektedir. Bazı türlerde kardiyak aritmiye sebep olmaktadır. Ksilazin ve ketamin aynı enjektöre çekilerek kullanılabilir (Flecknell, 2016). Ksilazin sığır, koyun ve keçilerde geçici hiperglisemi ve diürezise sebep olmaktadır (Ukwueze ve ark., 2014; Flecknell, 2016). Benzer diürezis tablosu ratlarda da gözlemlenmiştir. Barbitüratlarla veya alfaxalone ile birlikte kullanıldıklarında ciddi respiratuvar depresyona sebep olabilmektedir. Kusabilen hayvanlarda ksilazin bu refleksi tetiklemektedir (Flecknell, 2016).

### 2.2.2. Zolazepam



**Şekil 5.** Zolazepam.

Zolazepam klordiazepoksit ve diazepam gibi bir benzodiazepin derivatıdır (Lin ve ark., 1993; Wong, 1996). Benzodiazepinlerin sakinleştirici etkisi ilk olarak hayvanlarda gözlemlenmiştir. Benzodiazepinlerin karakteristik farmakolojik avantajları amnezi oluşturmaları, kardiyorespiratuar fonksiyona olan minimal etkisi, güçlü antikonvülsan etki, geniş doz aralığı ve ender şekilde tolerans veya fiziksel bağımlılığın şekillenmesi olarak belirtilmektedir. Benzodiazepinler hızlı etki oluşturma, kısa aksiyon zamanı ve zayıf analjezik özelliklerine sahiptir (Lin ve ark., 1993).

Zolazepam sığırlarda, atlarda, kedilerde ve birçok yaban ve laboratuvar hayvanında kullanılmaktadır (Wan ve ark., 1992; Abrahamsen, 2008; Azlan ve ark., 2010; Clarke ve Trim, 2013). Zolazepam ilk olarak insanlar için geliştirilmiştir ancak günümüzde hayvanlar için lisanslanan tek benzodiazepin olarak dikkat çekmektedir (Wong, 1996). Zolazepamın ticari olarak (Telazol ve Zoletil) yalnızca tiletamin ile eşit oranlardaki karışımları bulunmaktadır (Pawson ve Forsyth, 2008; Clarke ve Trim, 2013). Veteriner sahada en yaygın kullanılan benzodiazepinler arasındadır (Sleeman ve ark., 2000; Clarke ve Trim, 2013). Zolazepam mükemmel bir antikonvülsan, anksiyolitik ve kas gevşetici aşıdır (Wong, 1996). Ratlarda 0,63 mg/kg ile 10 mg/kg dozları arasında uygulandığında anksiyolitik özellik gösterdiği bildirilmiştir. Bu dozlar dışındaki uygulamalarda ise anksiyolitik etki gözlemlenmemektedir. Kedilerde 10 mg/kg dozunda kas içi uygulanan zolazepam, korku tepkisi, aşırı ve sürekli bölge tanıma davranışı ve

histerik zıplama-tırmanma davranışı şekillendirmiştir. Davranış değişiklikleriyle birlikte uygulanan EEG kayıtları yüksek genişlik ve frekansta bulgular ortaya koymaktadır. Bu yüksek genişlik ve frekanslı EEG kayıtları zolazepam enjeksiyonundan 2 dakika sonrasında başlamakta 5. dakikada pik seviyesine ulaşmaktadır. Yüksek EEG bulguları 48 saat içerisinde kademeli olarak düşerek enjeksiyon öncesi seviyelere düşmektedir (Lin ve ark., 1993).

Zolazepamın kedilerin solunum sistemi üzerine (10 mg/kg ki dozunda) minimal etkisi vardır. Diğer bir benzodiazepin olan diazepam, kullanıldığı hastalarda düşük oranlarda hipoventilasyona sebep olabilmektedir. Diğer hayvan türlerinde zolazepamın solunum sistemi üzerine etkileriyle ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır.

Zolazepamın 15 mg/kg damar içi dozlarında bile kardiyovasküler etkileri oldukça azdır. Pentobarbital anestezisi uygulanan köpeklerde kümülatif dozun 61 mg/kg bulunduğu durumlarda bile kardiyovasküler sistemde bir değişiklik gözlemlenmediği bildirilmiştir. Ancak 10 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında indüksiyon uygulanan köpeklerde sistemik vasküler direncin düşmesine bağlı sistemik kan basıncında azalma şekillenmiştir. Kedilerde 10 mg/kg ki dozundaki uygulamada kalp atım sayısında hafif bir artış gözlemlendiği belirtilmiştir.

Köpeklerde yapılan çalışmalarda zolazepamın  $\alpha$ -adrenerjik aktiviteye, ganklionik aktiviteye ve antikolinergik etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir. Zolazepam, güçlü bir antikolinergik ajan olan atropine kıyasla mide sekresyon aktivitesini önemsiz derecede etkilemektedir. Ratlarda mide sekresyon aktivitesini %50 oranında düşürebilmesi için 34 mg/kg deri altı uygulama gerekirken, atropinden yalnızca 1 mg/kg dozunda kullanılması yeterli olmaktadır. Zolazepamın klinik olarak etkili dozlarda gastrointestinal fonksiyonlara etkisi görülmemektedir (Lin ve ark., 1993).

Zolazepamın, terapötik dozun 8 kadarına kadar olan dozlarda çiftleşme davranışında, gonadotropin sekresyonuna ve ovaryum fonksiyonlarına bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Lin ve ark., 1993).

Zolazepamın domuzlarda kas içi uygulamanın ardından plazma pik seviyesine ulaşması 60 dk kadar sürdüğü bildirilmektedir. Uygulamadan sonraki 7. saatte plazma pik

seviyesinin %50'sine düşerken, beraberinde kullanılan tiletamin plazma pik seviyesinin %20'sine düşmektedir. Bu durum domuzların zolazepam, tiletaminde daha uzun süre maruz kaldıklarını ortaya koymaktadır (Kumar ve ark., 2006). Zolazepamın yarılanma ömrü köpekler, kediler, ratlar, maymunlar ve domuzlar için sırasıyla 4-5, 4.5, 3, 1 ve 8.4 saat olarak bildirilmektedir (Lin ve ark., 1993; Kumar ve ark., 2006). Köpeklerde belirlenen metabolitleri 1-demethyl-zolazepam ve onun hidroksilasyonlu derivatıdır. Ratlarda 8-demethyl-6-hydroxy-zolazepam asıl metabolit olarak izole edilmiştir. Diş ratlarda ayrıca 1-demethyl-zolazepam belirlenmiştir (Baukema ve ark., 1975). Bu durum ilacın metabolizmasında cinsiyet farklılığı olduğunu göstermektedir. Zolazepamın, tiletaminle birlikte kullanılması, tiletamin kaynaklı konvülsiyonları engeller, optimal kas gevşemesi sağlar ve anesteziden kolay uyanma sağlar. Tiletamin ve zolazepamın 1:1 oranlarında kullanılması her bir ajanın farmakolojik aktivitelerini artırırken, yan etkilerini minimize etmektedir (Wong, 1996).

Hayvanlarda göz, kulak ve oral muayenelerin yapılması, yara bakımı, dikişlerin alınması, tırnak kesimi, idrar ve kan örneklerinin toplanması, röntgen çekimi, bandaj uygulamaları ile küçük cerrahi müdahalelerin gerçekleştirilmesi gibi amaçlarla hayvanlara tekrarlayan dozlarda anestezi veya sedasyona gereksinim duyulmaktadır bu nedenle, ratlarda tekrarlayan dozlarda uygulanan disosiyatif anestezik ajanların karaciğer, böbrek ve beyin dokusu üzerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirilmesi ve bu ajanların anestezi derinliği üzerine etkilerinin klinik olarak reflekslerin kontrolü ile araştırılması amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edilen, ağırlıkları 160-220 gr arasında değişen 72 adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Klinik kontrolleri sonrasında, sağlıklı ratlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmamız Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunca 29.11.2018 tarih ve 2018/11 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

#### 3.1.1. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar

72 hayvan 24 rattan oluşan 3 ana gruba, her bir ana grup ise kendi içerisinde altışar rattan oluşan 4 alt gruba ayrıldı.

Çalışmaya başlanmadan önce bütün hayvanların ağırlıkları ölçüldü ve genel sağlık kontrolünden geçirildi. Klinik olarak sağlıklı olmayan hayvanlar çalışmada kullanılmadı. Tekrarlayan uygulamalar ratlara her defasında günün aynı saatlerinde uygulandı.

**Kontrol Grubu** (KO gurubu n=24); Bu gruptaki hayvanlara 1. gün izotonik sodyum klorür solüsyonu intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek KO1 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptan intrakardiyak kan alındı ve hemen ardından hayvanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanların karaciğer, böbrek ve beyin dokuları patolojik inceleme için %10'luk formaldehit kaplarına konuldu.

Kalan 18 hayvana 3. gün tekrar izotonik sodyum klorür solüsyonu ip uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek KO2 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanlara KO1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

Kalan 12 hayvana 5. gün tekrar izotonik sodyum klorür solüsyonu ip uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek KO3 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanlara KO1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

Kalan 6 hayvan KO4 grubunu oluşturdu ve hayvanlara 7. gün tekrar izotonik sodyum klorür solüsyonu ip uygulandı. Bu gruptaki hayvanlara 24 saat sonra KO1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

**Zolazepam-Tiletamin grubu** (ZT grubu n=24); Bu gruptaki hayvanlara 1. gün Zolazepam 60 mg/kg, Tiletamin 60 mg/kg ip uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek ZT1 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptan kan intrakardiyak alındı ve hemen ardından sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanların karaciğer, böbrek ve beyin dokuları patolojik inceleme için %10'luk formaldehit kaplarına konuldu.

Kalan 18 hayvana 3. gün tekrar Zolazepam 60 mg/kg, Tiletamin 60 mg/kg dozunda ip uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek ZT2 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanlara ZT1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

Kalan 12 hayvana 5. gün tekrar Zolazepam 60 mg/kg, Tiletamin 60 mg/kg dozunda ip uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek ZT3 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanlara ZT1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

Kalan 6 hayvan ZT4 grubunu oluşturdu ve hayvanlara 15. gün tekrar Zolazepam 60 mg/kg, Tiletamin 60 mg/kg dozunda ip uygulandı. Bu gruptaki hayvanlara ZT1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

**Ksilazin/Ketamin grubu** (KK grubu n=24); Bu gruptaki hayvanlara 1. gün Ksilazin 8 mg/kg, Ketamin 60 mg/kg dozunda uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek KK1 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptan intrakardiyak kan alındı ve hemen ardından sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanların karaciğer dokuları patolojik inceleme için %10'luk formaldehit kaplarına konuldu.

Kalan 18 hayvana 3. gün tekrar ksilazin 8 mg/kg, ketamin 60 mg/kg dozunda ip uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek KK2 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanlara KK1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

Kalan 12 hayvana 5. gün tekrar ksilazin 8 mg/kg, ketamin 60 mg/kg dozunda ip uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra rastgele 6 hayvan seçilerek KK3 alt gurubu oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanlara KK1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

Kalan 6 hayvan KK4 grubunu oluşturdu ve hayvanlara 7. gün tekrar ksilazin 8 mg/kg, ketamin 60 mg/kg dozunda ip uygulandı. Bu gruptaki hayvanlara 24 saat sonra KK1 grubundaki hayvanlara uygulanan işlemler uygulandı.

### 3.2. Anestezi Derinliği ve Süresinin Değerlendirilmesi

Hayvanlara anestezi madde uygulandıktan sonra anestezi derinliği ve süresiyle ilgili reflekslerin (pedal, korneal, kutanöz ve doğrulma refleksleri) kontrolü amacıyla 6 gözlemcinin önünde bulunan gözlem kaplarına yerleştirildiler.



**Şekil 6.** Anesteziye alınmış ve gözlem kaplarına konulmuş ratlar.



**Tablo 1.** Günlere göre uygulamaların tablo ile gösterimi.

	<b>1. Gün</b>	<b>2. Gün</b>	<b>3. Gün</b>	<b>4. Gün</b>	<b>5.Gün</b>	<b>6.Gün</b>	<b>7.Gün</b>	<b>8. gün</b>
<b>KO</b>	24 rata izotonik NaCl uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KO1)	18 rata izotonik NaCl uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KO2)	12 rata izotonik NaCl uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KO3)	6 rata izotonik NaCl uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KO4)
<b>KK</b>	24 rata Ksilazin- Ketamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KK1)	18 rata Ksilazin- Ketamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KK2)	12 rata Ksilazin- Ketamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KK3)	6 rata Ksilazin- Ketamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (KK4)
<b>ZT</b>	24 rata Zolazepam- Tiletamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (ZT1)	18 rata Zolazepam- Tiletamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (ZT2)	12 rata Zolazepam- Tiletamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (ZT3)	6 rata Zolazepam- Tiletamin uygulaması	6 rata sakrifikasyon uygulaması (ZT4)

Her bir gözlemciye, hayvan reflekslerinin kaybolduğu ve reflekslerini tekrar geri kazandıkları zamanı kayıt aldıkları formlar verildi (Şekil 5).

	Rat2 Numara:					Saat:																																				
Refleksler/ dk	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175		
Pedal																																										
Kuteneous																																										
Korneal																																										
Doğrulma																																										

**Şekil 7.** Gözlemcilerin refleksleri kayıt altına almak için kullandıkları formlar.

Gözlemciler her bir hayvanın reflekslerini anestezisi uygulamasından itibaren ilk 5 dk boyunca her bir dakikalık aralıklarla yaptılar. İlk 5 dakikanın ardından refleks kontrolleri her 5 dk'da bir yapıldı.

Pozitif doğrulma refleksi, hayvan lateral pozisyonda bırakıldıktan sonra tekrar sternal pozisyona geçmesi olarak kabul edildi.

Pozitif pedal refleksi, ratın metatarsal bölgesinin güçlü biçimde tırnak ile sıkıştırılmasının ardından hayvanın ilgili uzvunu geri çekme (fleksiyon) hareketi yapması olarak kabul edildi.

Pozitif korneal refleksi, steril yumuşak uçlu probalar yardımıyla ratın korneasına zarar vermeyecek seviyede dokundurulduktan sonra palpebral cevap verisi olarak kabul edildi.

Pozitif kutanöz refleksi 26G çapındaki kanül ile ventral abdominal bölgesine uyarım yapılmasının ardından deri hareketleri oluşması olarak kabul edildi.

### 3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Hızlı anestezisi indüksiyonu ve doku örnekleme sağladığı için izofloran anestezisi altında kurban edilen hayvanların karaciğer, böbrek ve beyin dokularından %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonuna numuneler kondu. Daha sonra doku örnekleri rutin hematoksin-eozin boyamasıyla histopatolojik olarak incelendi.

### **3.4. Biyokimyasal Değerlendirme**

Her guruptan sakrifikasyon işleminden 6nce intrakardiyak olarak kan numuneleri biyokimya t6plerine alındı. Serumlarının ayrılması amacıyla 30 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000d/dk hızda 10 dk boyunca santrif6j uygulandı. Elde edilen kan serumları biyokimya laboratuvarına g6t6r6lerek kreatinin, 6re, AST, ALT, LDH, ALP, alb6min, seruloplazmin, total protein, glob6lin parametrelerinin d6zeyleri tespit edilmiştir.

### **3.5. İstatistiki Değerlendirme**

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS istatistik paket programı yardımıyla One-way ANOVA ve Independent sample t test metotları kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Anestezi Derinliği Bulguları

#### 4.1.1. Doğrulma refleksi değerleri

Ksilazin – ketamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, 1, 2, 3 ve 4 kez anesteziye alınan hayvanlarda doğrulma refleksinin kaybolma süresi (uyuma süreleri) ortalamaları sırasıyla 125.37, 94.33, 74.25 ve 87,00 dakika olarak tespit edildi.

**Tablo 2.** KK grubunun doğrulma refleksi istatistiki verileri.

	Anest. Uyg. Sayısı	Hay. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
<b>Doğrulma</b>	1	24	125.38	13.25	a
	2	18	94.33	12.25	b
	3	12	74.25	9.14	c
	4	6	87.00	12.38	b
	Total	60	102.00	23.66	

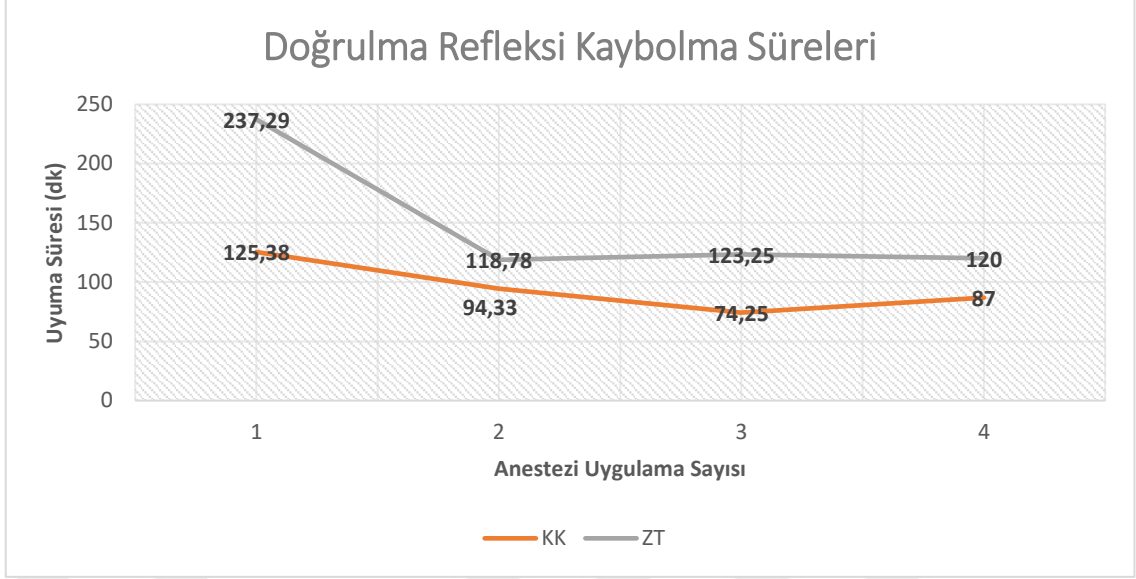
Gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında bir kez anestezi uygulanan gruptaki uyuma süresi diğer gruplardakinden anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) yüksek olduğu belirlendi.

Zolazepam tiletamin kombinasyonu uygulanan grupta 1, 2, 3 ve 4 kez anesteziye alınan hayvanlarda doğrulma refleksinin kaybolma süresi (uyuma süresi) ortalamaları sırasıyla 237.29, 118.78, 123.25 ve 120.00 dakika olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 3.** ZT grubunun doğrulma refleksi istatistiki verileri.

	Anest. Uyg. Sayısı	Hay. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
<b>Doğrulma</b>	1	24	237.29	28.89	a
	2	18	118.78	42.26	b
	3	12	123.25	28.07	b
	4	6	120.00	40.74	b
	Total	60	167.20	66.79	

Gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında bir kez anestezi uygulanan gruptaki uyuma süresi diğer gruplardakinden anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) yüksek olduğu belirlendi.

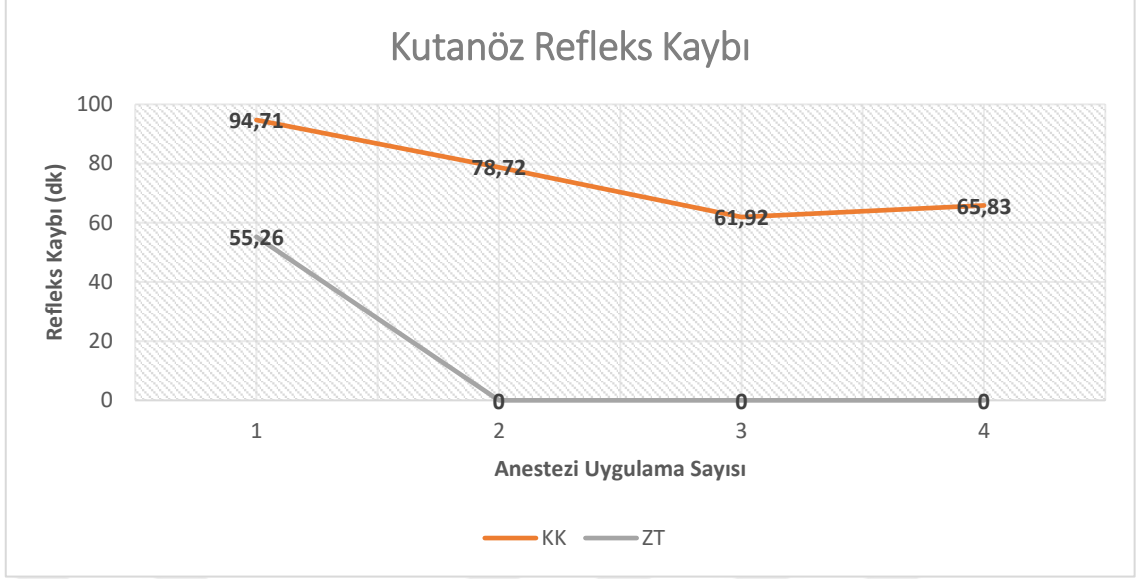


**Şekil 8.** Doğrulma refleksi kaybolma süreleri.

Zolazepam-tiletamin ve ksilazin ketamin gruplarının uyuma süreleri karşılaştırıldığında 1, 2 ve 3. anestezi uygulamalarından sonraki uyuma süreleri istatistiki anlamda farklı olduğu belirlendi. 4. uygulamadan sonraki uyuma sürelerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.

#### **4.1.2. Kutanöz refleks değerleri**

Ksilazin – ketamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, 1, 2, 3 ve 4 kez anesteziye alınan hayvanlarda kutanöz refleksinin kaybolma süresi ortalamaları sırasıyla 94.71, 78.72, 61.92 ve 65.83 dakika olarak tespit edildi.



**Şekil 9.** Kutanöz refleks kaybolma süreleri.

Gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında üçüncü anestezi uygulamasına kadar kutanöz refleksin kaybolduğu sürenin anlamlı oranda ( $p < 0.05$ ) azaldığı, üçüncü uygulamadan sonra refleks kaybolma süresinin anlamlı derecede değişmediği ( $p > 0.05$ ) tespit edildi.

**Tablo 4.** KK grubunun kutanöz refleks istatistiki verileri.

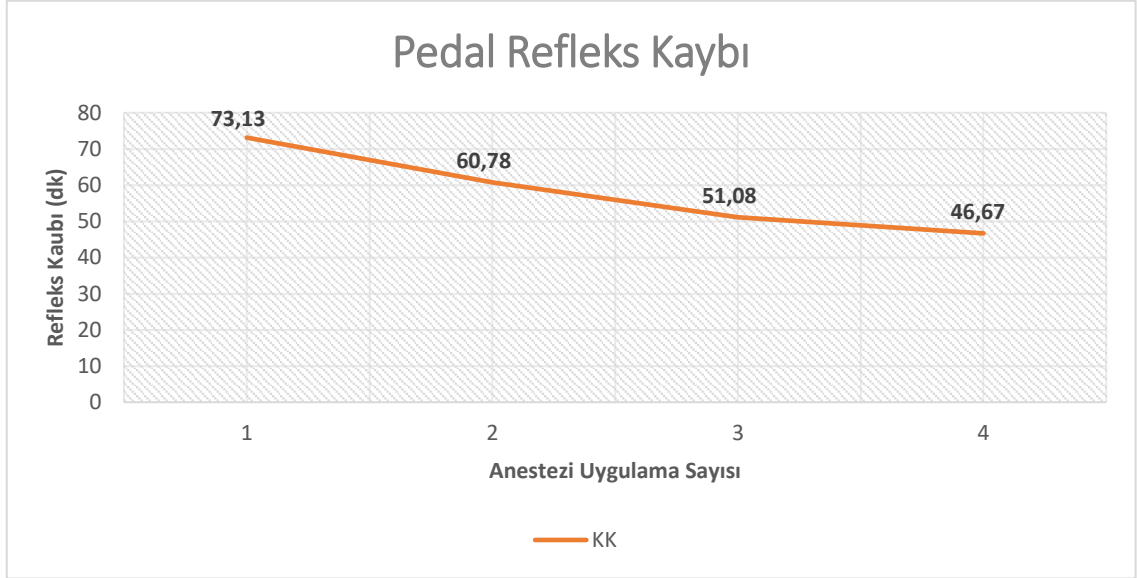
	Anest. Uyg. Sayısı	Hay. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
<b>Kutanöz</b>	1	24	94.71	14.90	a
	2	18	78.72	8.54	b
	3	12	61.91	9.47	c
	4	6	65.83	8.23	c
	Total	60	80.47	17.47	

Zolazepam-tiletamin kombinasyonu uygulanan grupta 1. anestezi uygulamasından sonra 23 ratta kutanöz refleks kaybolmuştur. Birinci uygulamada kutanöz refleksin kaybolma süresi ortalama 55.26 dakika olarak tespit edildi. 2, 3 ve 4. uygulamalarda ise hiçbir ratta kutanöz refleks kaybolmadı.

Zolazepam-tiletamin ve ksilazin-ketamin gruplarının kutanöz refleks kaybolma süreleri karşılaştırıldığında 1. anestezi uygulamasının sonraki refleks kaybı süreleri istatistiki anlamda farklı olduğu belirlendi.

#### 4.1.3. Pedal refleks değerleri

Ksilazin – ketamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, 1, 2, 3 ve 4 kez anesteziye alınan hayvanlarda pedal refleksinin ortalama kaybolma süreleri sırasıyla 73.13, 60.78, 51.08 ve 46.67 dakika olarak tespit edildi.



Şekil 10. Pedal refleks kaybolma süreleri.

Gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında üçüncü anestezi uygulamasına kadar pedal refleksin kaybolduğu sürenin anlamlı oranda ( $p < 0.05$ ) azaldığı, üçüncü uygulamadan sonra refleks kaybolma süresinin anlamlı derecede değişmediği ( $p > 0.05$ ) tespit edildi.

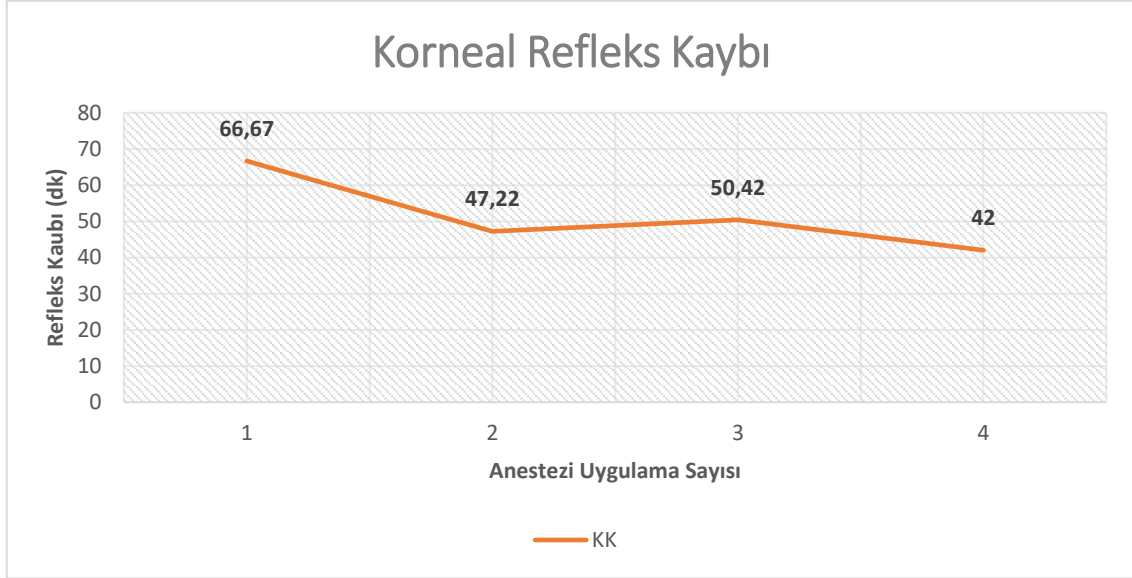
Tablo 5. KK grubunun pedal refleks istatistiki verileri.

	Anest. Uyg. Sayısı	Hay. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
Pedal	1.00	24	73.13	12.45	a
	2.00	18	60.78	12.18	b
	3.00	12	51.08	5.05	c
	4.00	6	46.66	10.80	c
	Total		60	62.37	14.71

Zolazepam tiletamin kombinasyonu uygulanan grupta pedal refleks kaybı gözlemlenmedi.

#### 4.1.4. Korneal refleks değerleri

Ksilazin – ketamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, 1, 2, 3 ve 4 kez anesteziye alınan hayvanlarda korneal refleksinin kaybolma süresi ortalamaları sırasıyla 66.67, 47.22, 50.42 ve 42.00 dakika olarak tespit edildi.



Şekil 11. Korneal refleks kaybolma süreleri.

Gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında bir kez anestezi uygulanan grubun korneal refleks kaybolma süresinin diğer gruplardan anlamlı derecede ( $p < 0.05$ ) yüksek olduğu, diğer tekrarlayan dozlardaki uygulamaların anlamlı derecede bir fark oluşturmadağı ( $p > 0.05$ ) belirlendi.

Tablo 6. KK grubunun korneal refleks istatistiki verileri.

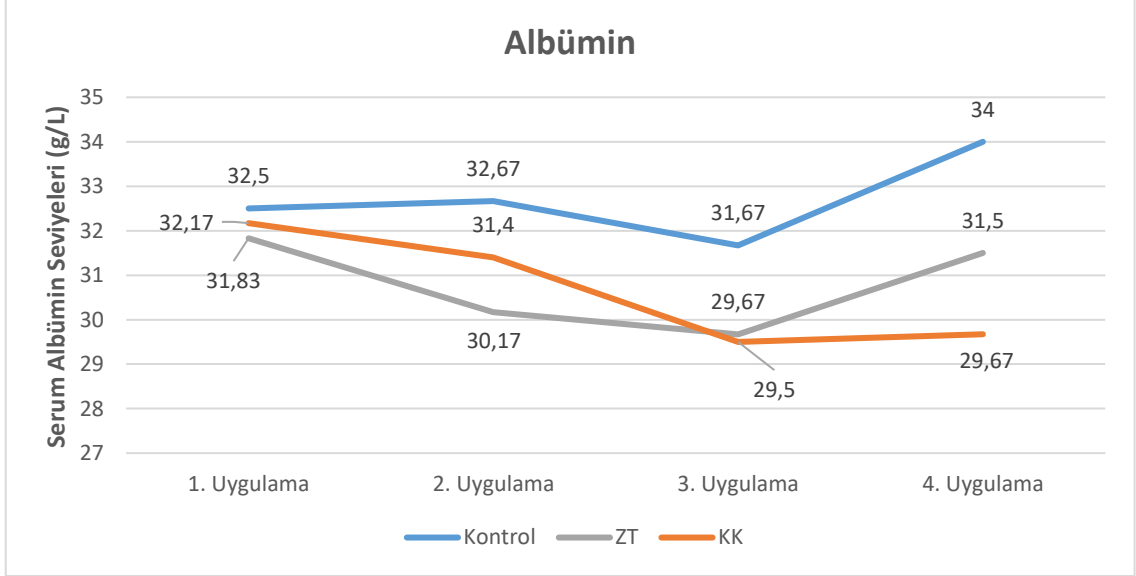
	Anest. Uyg. Sayısı	Hay. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
Korneal	1.00	24	66.67	7.91	a
	2.00	18	47.22	13.18	b
	3.00	12	50.41	7.09	b
	4.00	6	42.00	11.03	b
	Total	60	55.12	13.76	

Zolazepam tiletamin kombinasyonu uygulanan grupta korneal refleks kaybı gözlemlenmedi.



## 4.2. Biyokimya Bulguları

### 4.2.1. Albümin değerleri



Şekil 12. Serum Albümin seviyeleri

Ksilazin – ketamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, ortalama serum albümin seviyeleri sürekli olarak düşmüştür. KK grubunun 1. uygulamasından sonra elde edilen ortalama, KO ve ZT gruplarına benzer seviyededir. Ancak 2, 3 ve 4. uygulama ortalamaları anlamlı derecede birinci uygulama sonrası ortalamadan farklılık göstermektedir.

Tablo 7. KK grubunun serum albümin seviyelerinin istatistikî verileri.

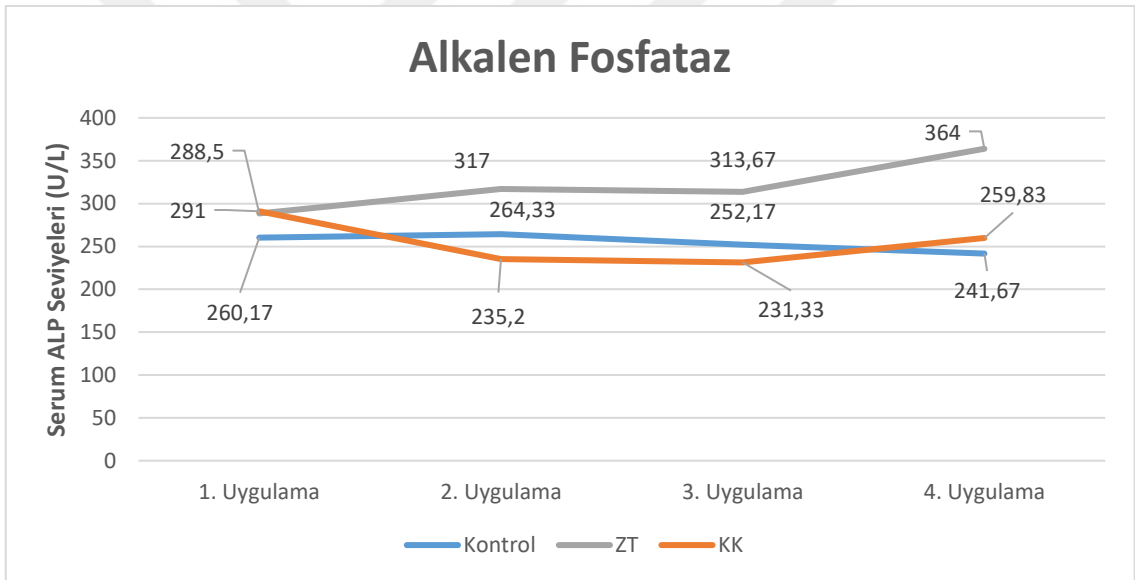
	Anestezi Grubu	Hay. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
Albümin	KK1	6	32.17	1.72	a
	KK2	6	31.40	0.89	ab
	KK3	6	29.50	1.87	b
	KK4	6	29.67	1.21	b
	Total	18	30.65	1.82	

**Tablo 8.** Grupların dördüncü uygulamalarının serum albümin seviyelerinin istatistiki verileri.

	Anestezi Grubu	Hayv. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
Albümin	KO4	6	34.00	1.79	a
	ZT4	6	31.50	1.87	b
	KK4	6	29.67	1.21	b
	Total	18	31.72	2.40	

Dördüncü uygulamanın sonunda KK ve ZT grubunun serum albümin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ( $p<0.05$ ) bulundu.

#### 4.2.2. Alkalen fosfataz değerleri



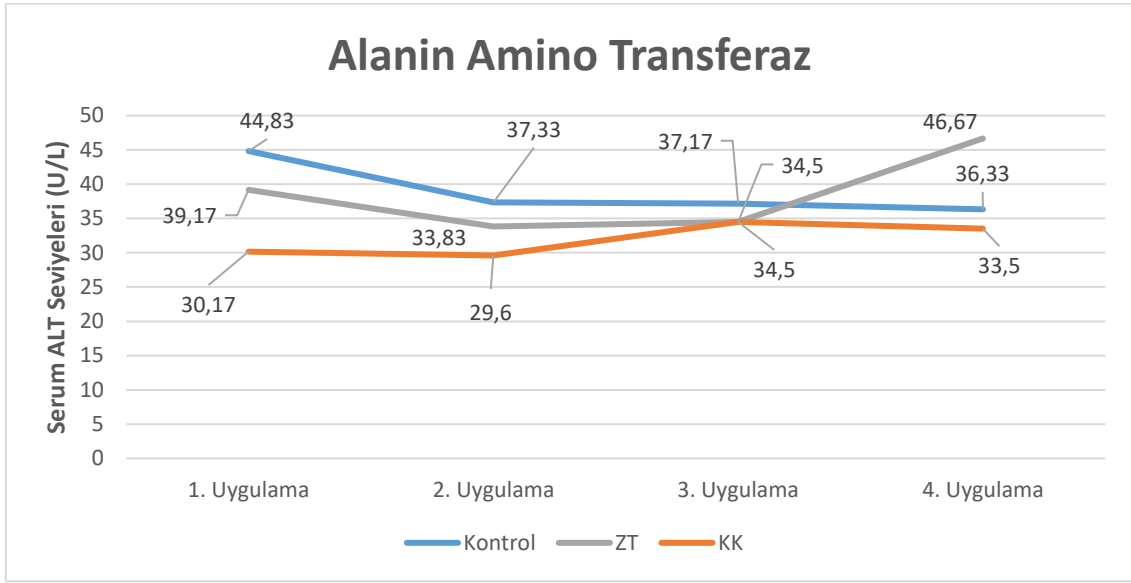
**Şekil 13.** Serum alkelen fosfataz seviyeleri.

Zolazepam tiletamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, ortalama serum alkelen fosfataz seviyeleri sürekli olarak yükseldiği gözlemlendi. Dördüncü uygulamanın sonunda ZT grubunun serum alkelen fosfataz seviyeleri KO ve KK gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ( $p<0.05$ ) bulundu.

**Tablo 9.** Grupların dördüncü uygulamalarının serum ALP seviyelerinin istatistikî verileri.

	Anestezi Grubu	Hay. Sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Duncan
ALP	KO4	6	241.67	37.18	b
	ZT4	6	364.00	78.97	a
	KK4	6	259.83	67.11	b
	Total	18	288.50	81.49	

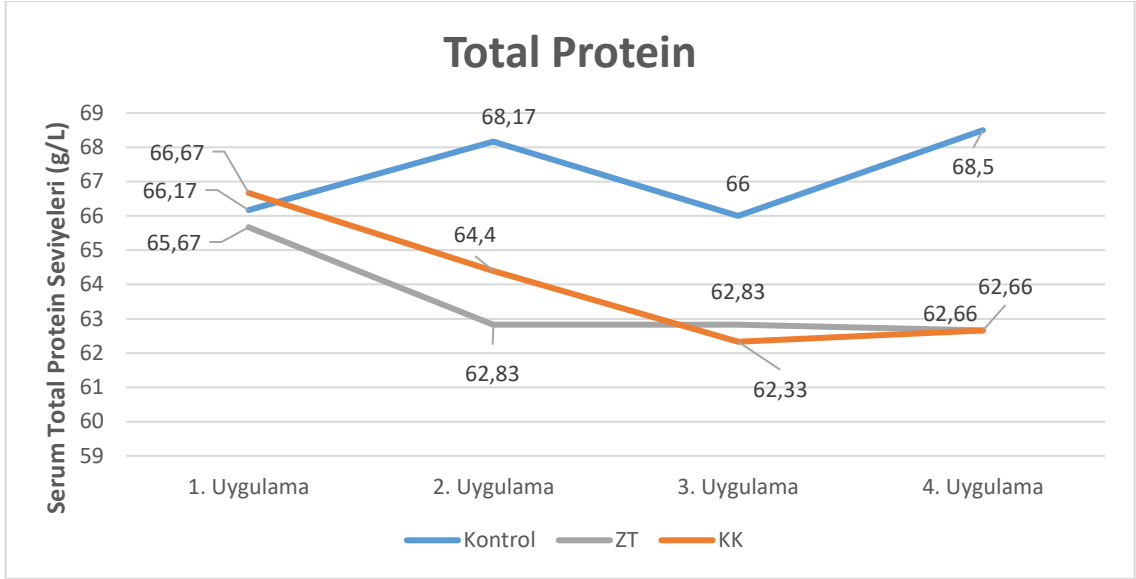
#### 4.2.3. Alanin amino transferaz değerleri



**Şekil 14.** Serum alanin amino transferaz seviyeleri.

Birinci uygulamanın ardından ksilazin-ketamin kombinasyonunun uygulandığı grupta ortalama serum Alanin Amino Transferaz (ALT) seviyelerinin KO1 ve ZT1 gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Dördüncü uygulamanın sonunda zolazepam-tiletamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, ortalama serum ALT seviyesinin KK4 ve KO4 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

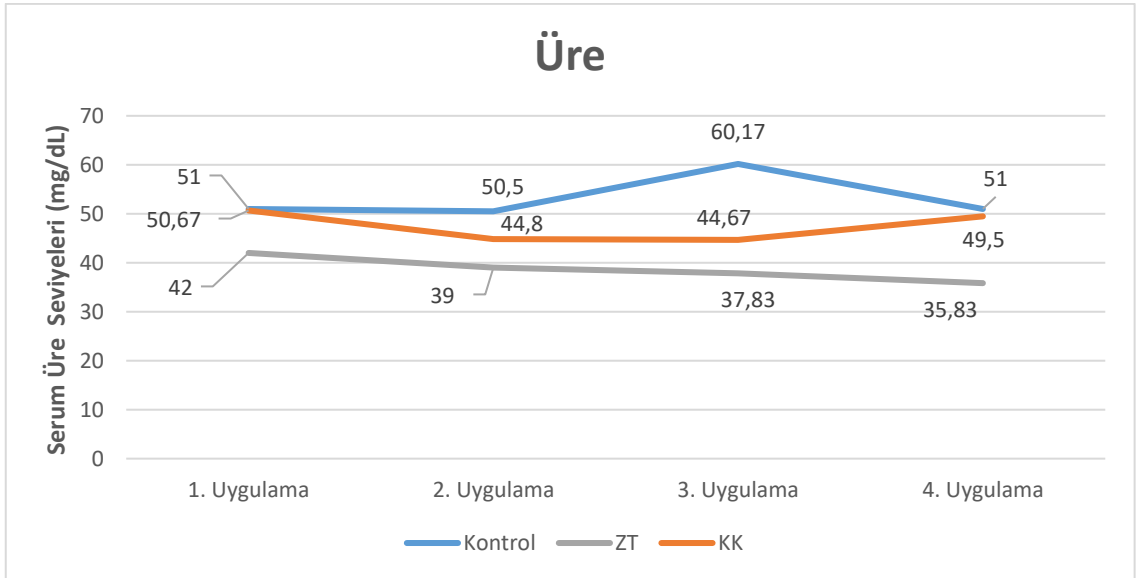
#### 4.2.4. Total protein değerleri



Şekil 15. Serum total protein seviyeleri.

Dördüncü uygulamanın sonunda KK ve ZT gruplarının ortalama serum total protein seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi.

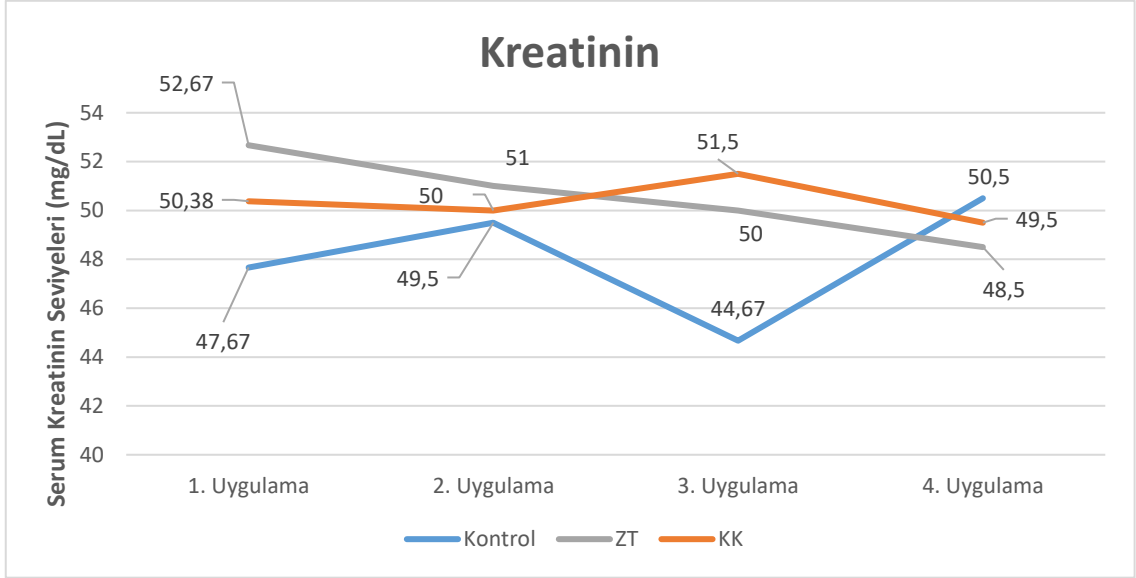
#### 4.2.5. Üre değerleri



Şekil 16. Serum üre seviyeleri.

ZT grubundaki ratların serum üre seviyeleri ilk uygulamadan itibaren KO ve KK gruplarından düşük seviyede belirlenmiştir. Dördüncü uygulamada ZT grubunun serum üre seviyeleri KO ve KK gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir.

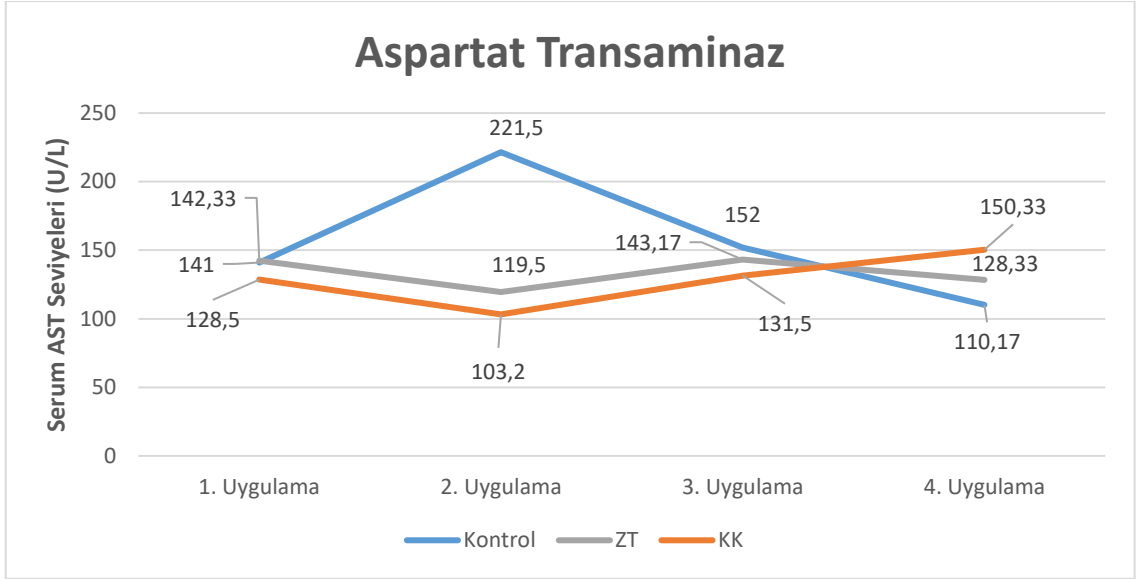
#### 4.2.6. Kreatinin değerleri



Şekil 17. Serum kreatinin seviyeleri.

Serum kreatinin seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark oluşmadı ( $p>0.05$ ).

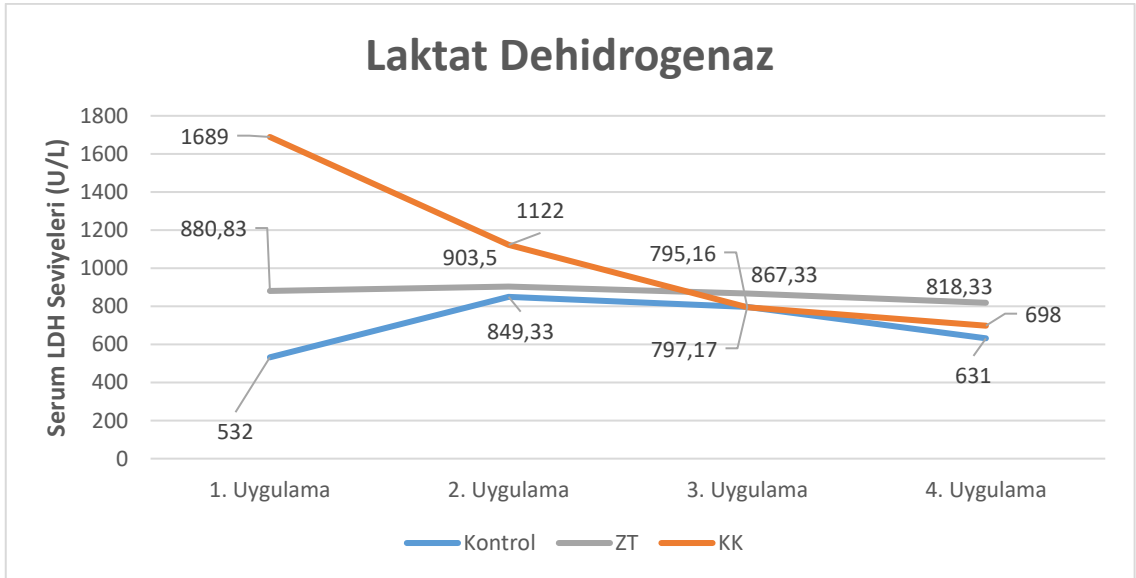
#### 4.2.7. Aspartat transaminaz değerleri



Şekil 18. Serum aspartat transaminaz seviyeleri.

Serum aspartat transaminaz seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark oluşmadı ( $p>0.05$ ).

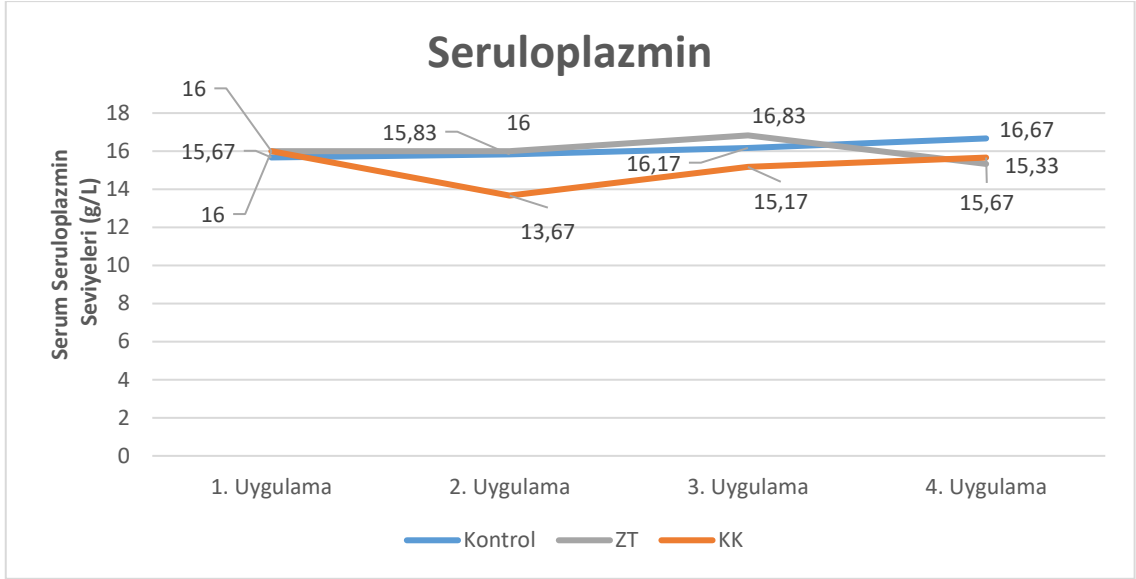
#### 4.2.8. Laktat dehidrogenaz değerleri



Şekil 19. Serum laktat dehidrogenaz seviyeleri.

Birinci uygulamanın ardında KK grubunda anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) bir yükselme gözlemlendi. Sonraki uygulamalarda LDH seviyesi normale döndü.

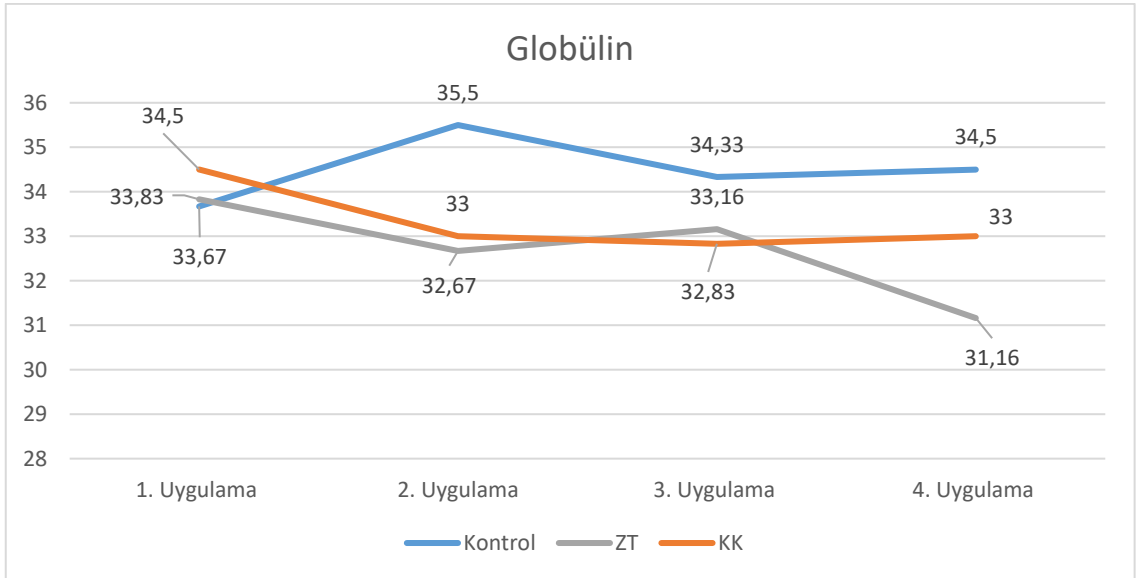
#### 4.2.9. Seruloplazmin değerleri



Şekil 20. Serum seruloplazmin seviyeleri.

Serum seruloplazmin seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark oluşmadı ( $p>0.05$ ).

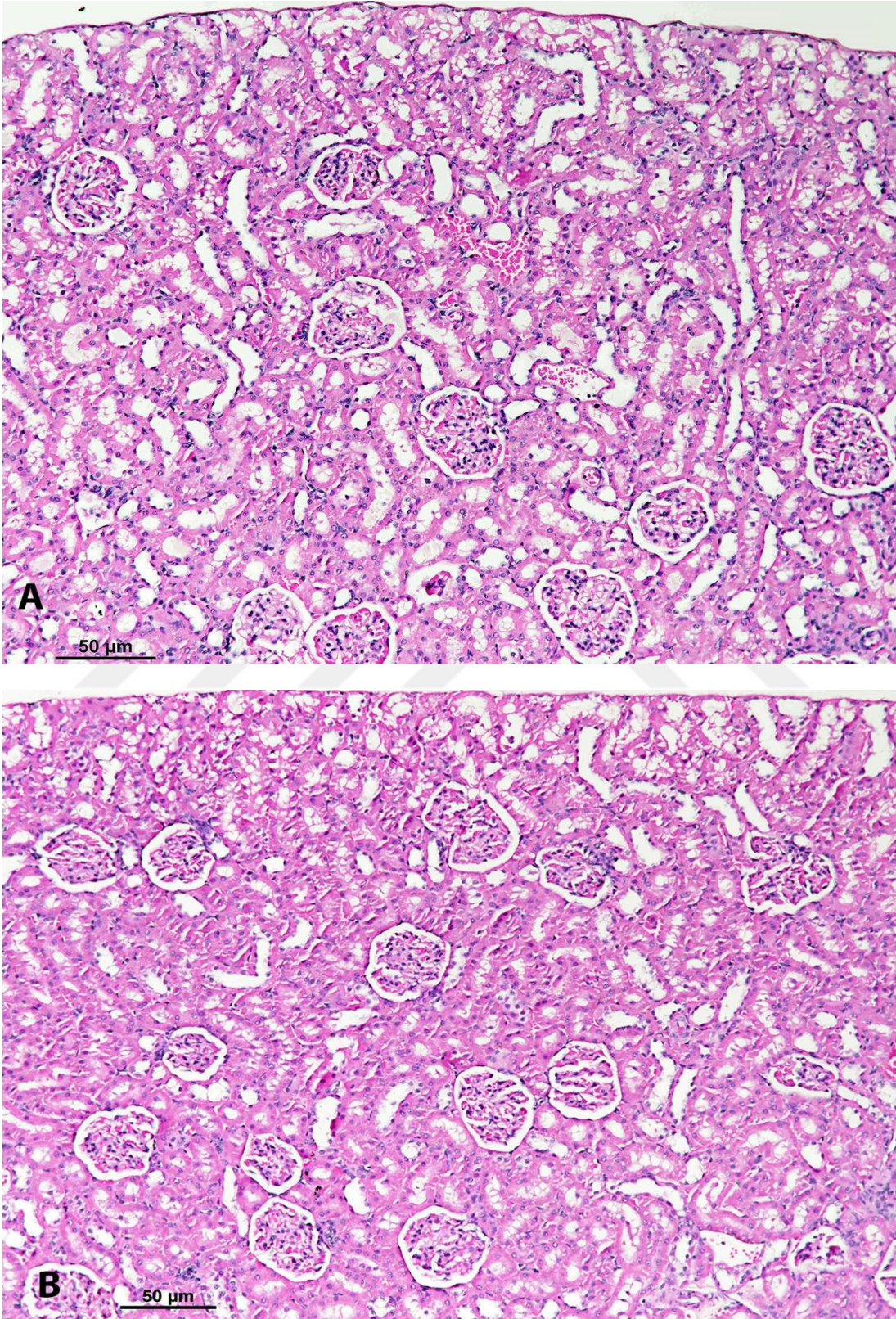
#### 4.2.10. Globülin değerleri



Şekil 21. Serum globülin seviyeleri.

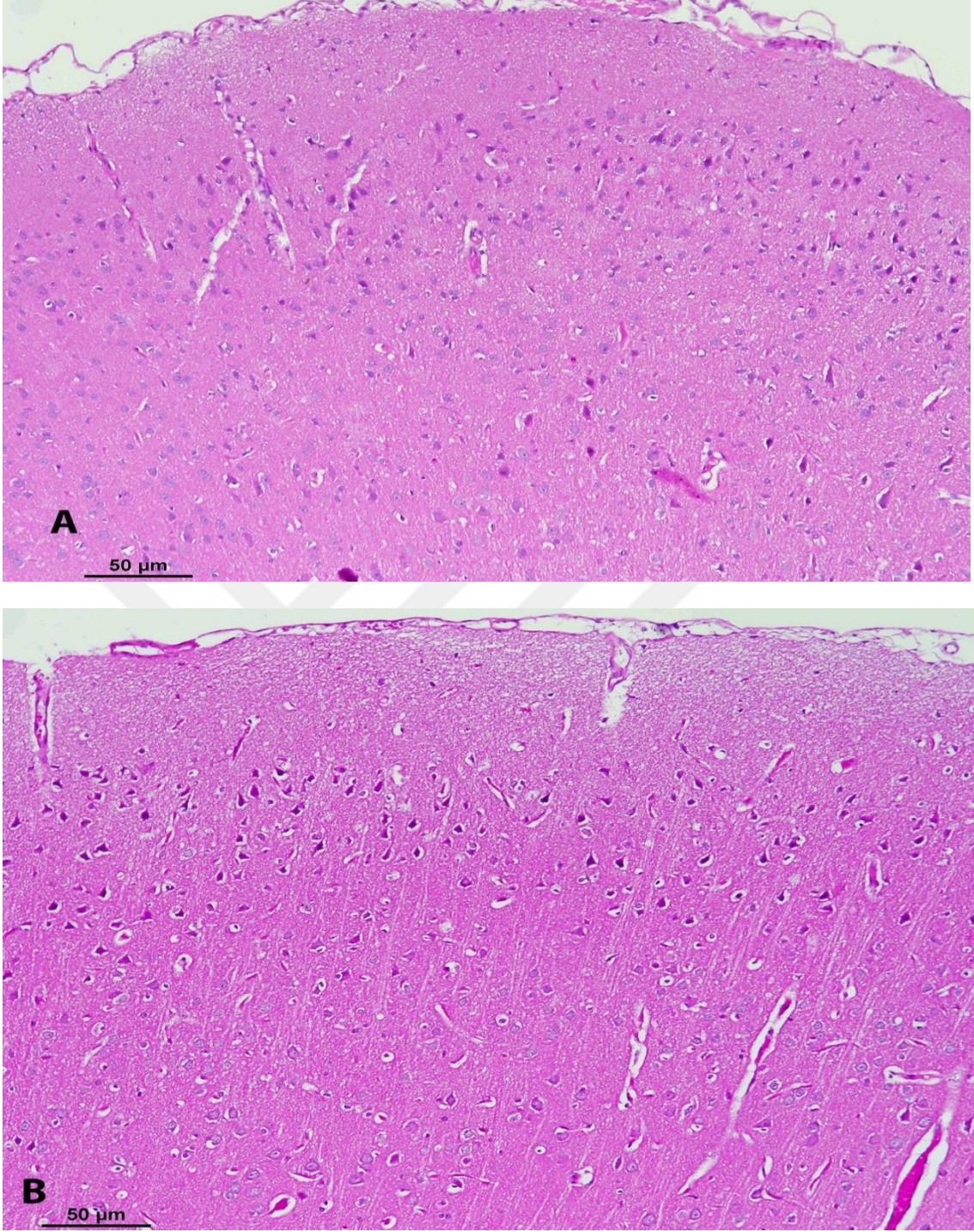
Serum globülin seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark oluşmadı ( $p>0.05$ ).

### 4.3. Histopatolojik Bulgular



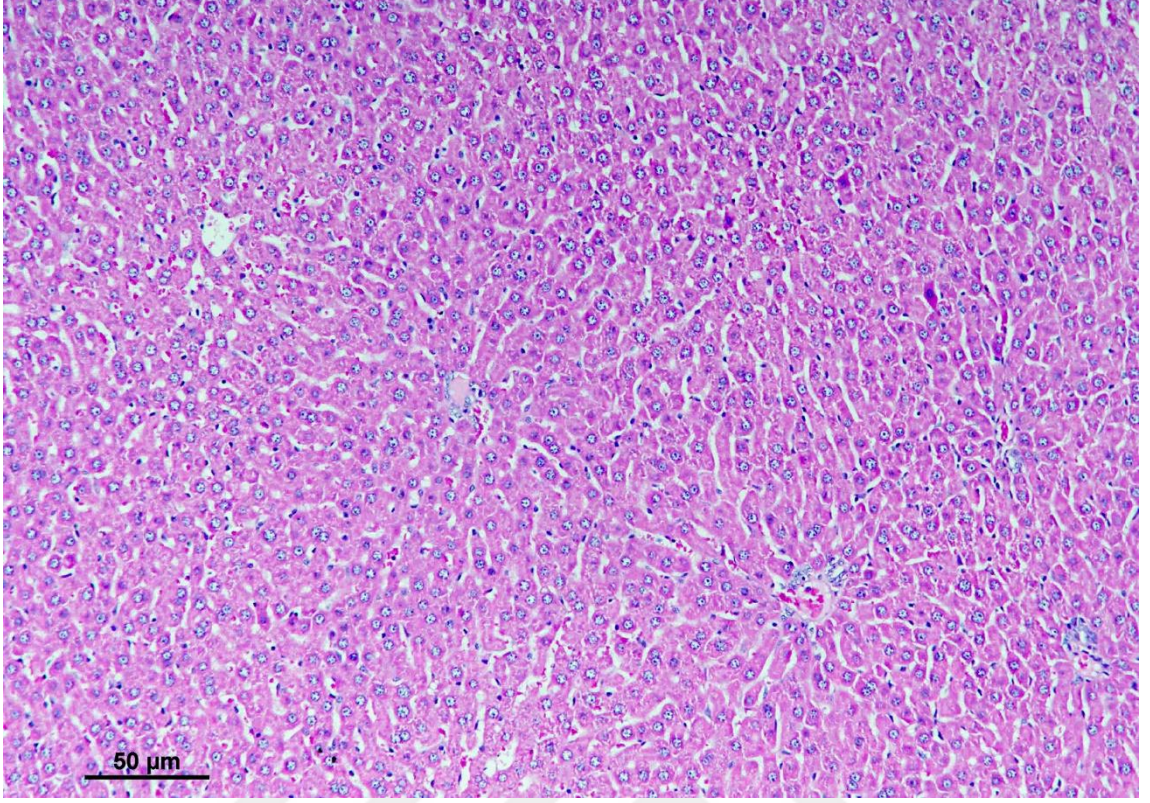
Şekil 22. A) Kontrol B) KK4 Grup böbreklerin normal histolojik görünümü izlenmekte.



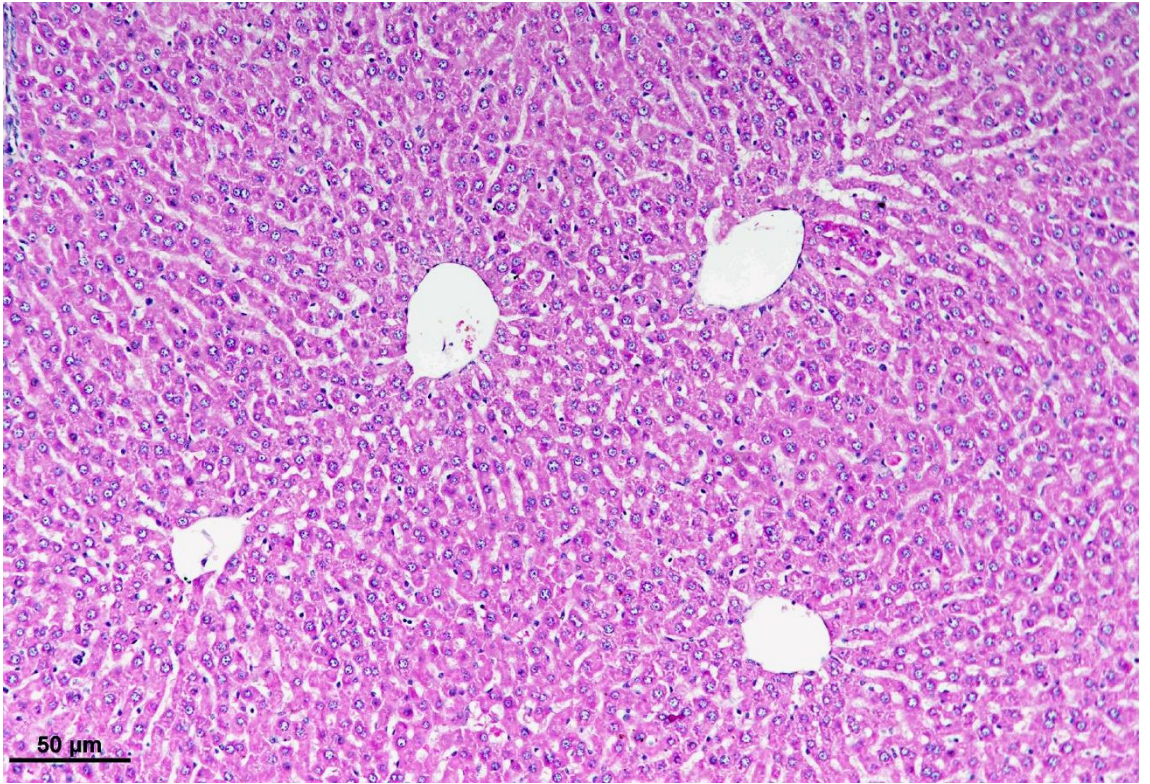


**Şekil 23.** A) Kontrol ve B) ZT4 Grup beyinlerinin normal histolojik görünümü izlenmekte.

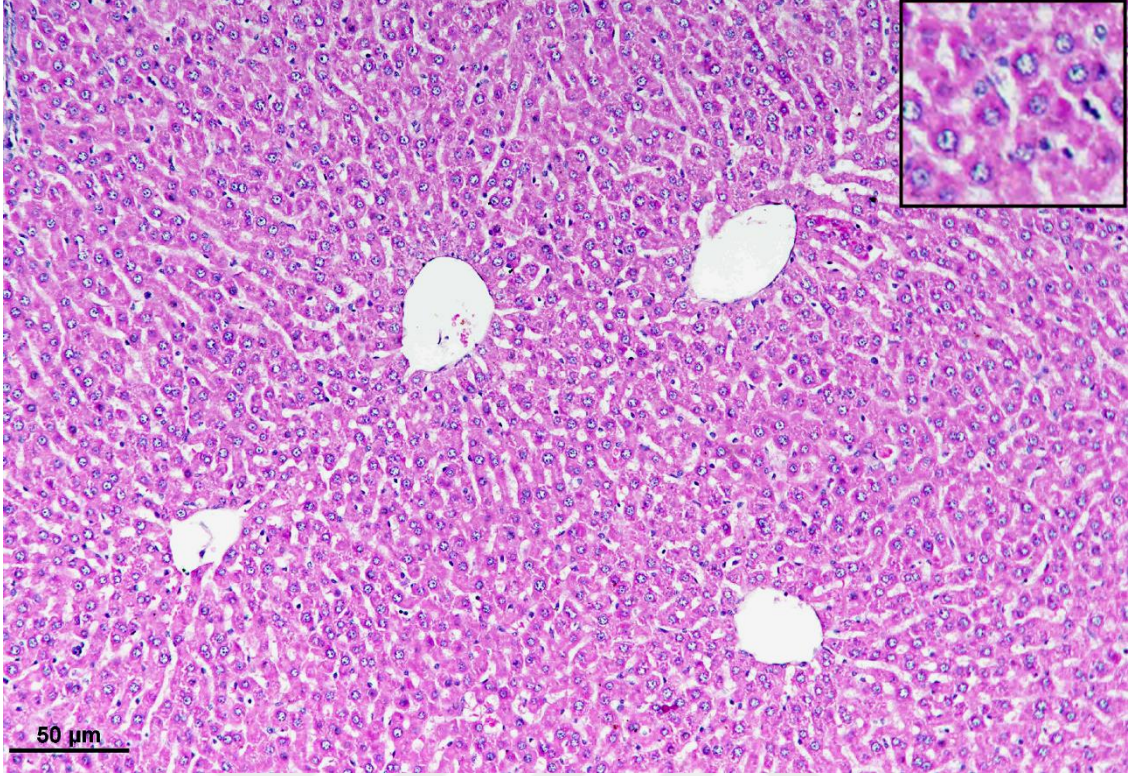
Kontrol, KK ve ZT gruplarının beyin ve böbrek kesitleri histopatolojik olarak karşılaştırıldığında önemli bir farklılık göstermediği saptandı.



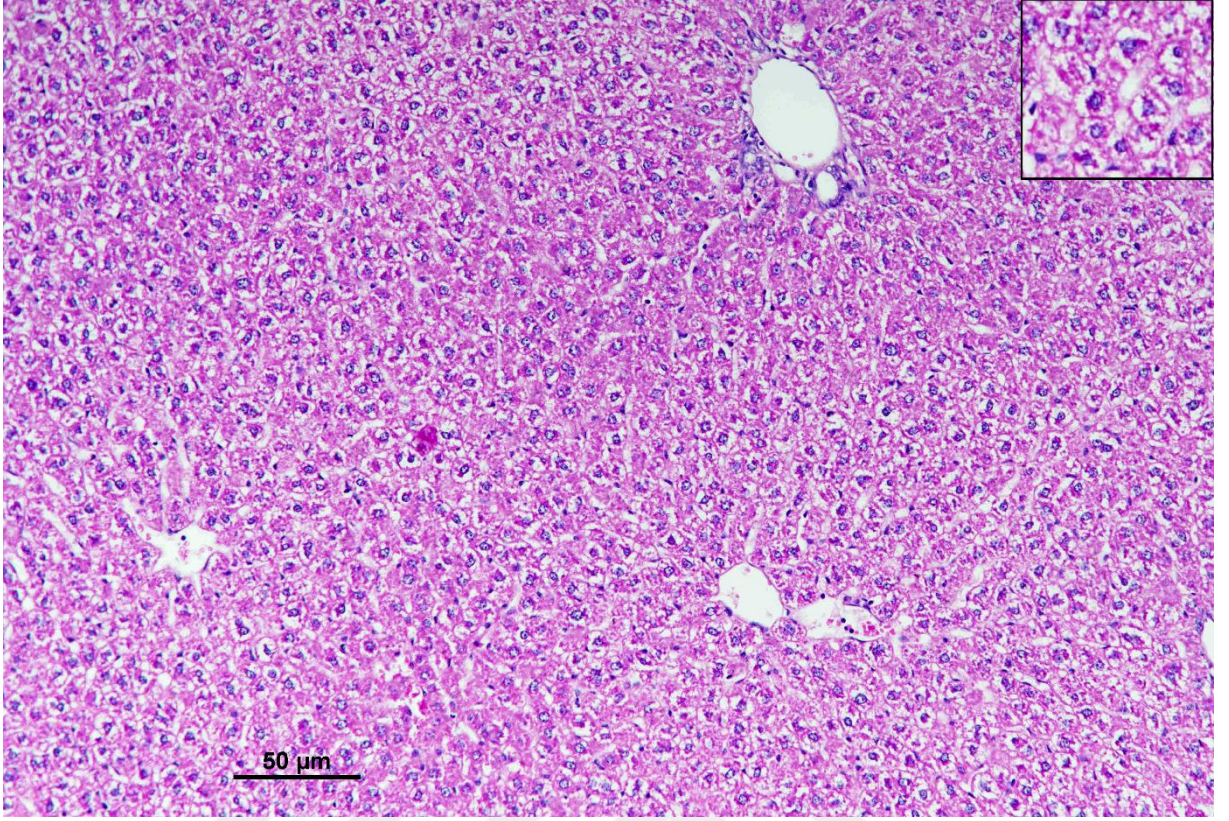
Şekil 24. Kontrol Grup: Karaciğerin normal histolojik görünümü izlenmekte.



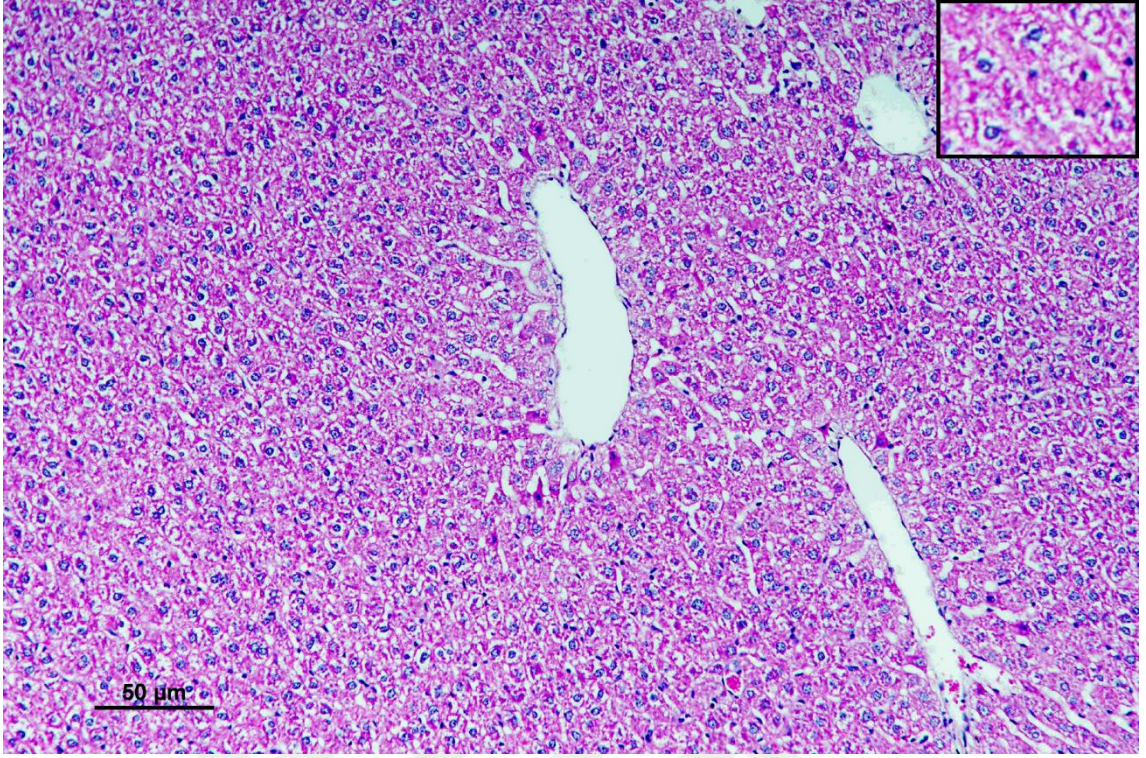
Şekil 25. KK1 Grup: Karaciğerin histolojik görünümü kontrol grubuyla benzer olduğu izlenmekte.



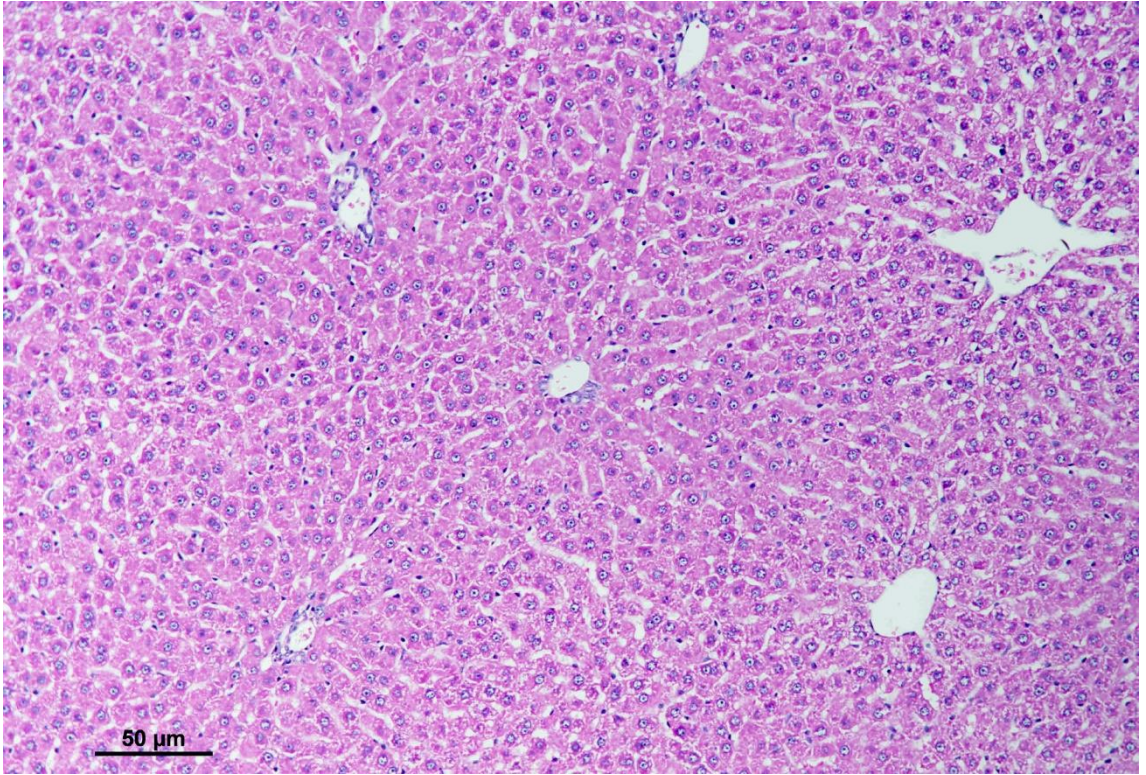
Şekil 26. KK2 Grup: Karaciğerin histolojik görünümü kontrol grubuna benzemekle birlikte hepatositlerde hafif hidropik dejenerasyon izlenmekte.



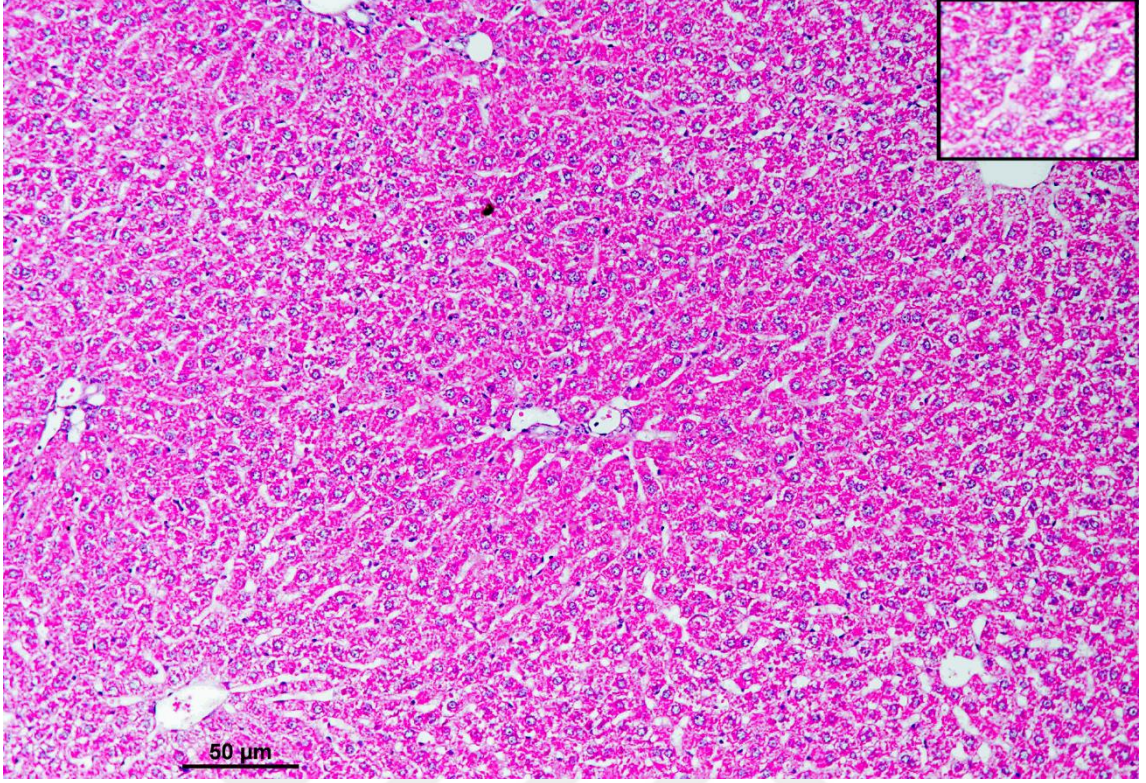
**Şekil 27.** KK3 Grup: Karaciğerde özellikle sentrilobuler bölgelerdeki hepatositlerde belirgin olan hidropik dejenerasyon izlenmekte, ancak periportal bölgelerdeki hepatositler kısmen daha iyi görünümde.



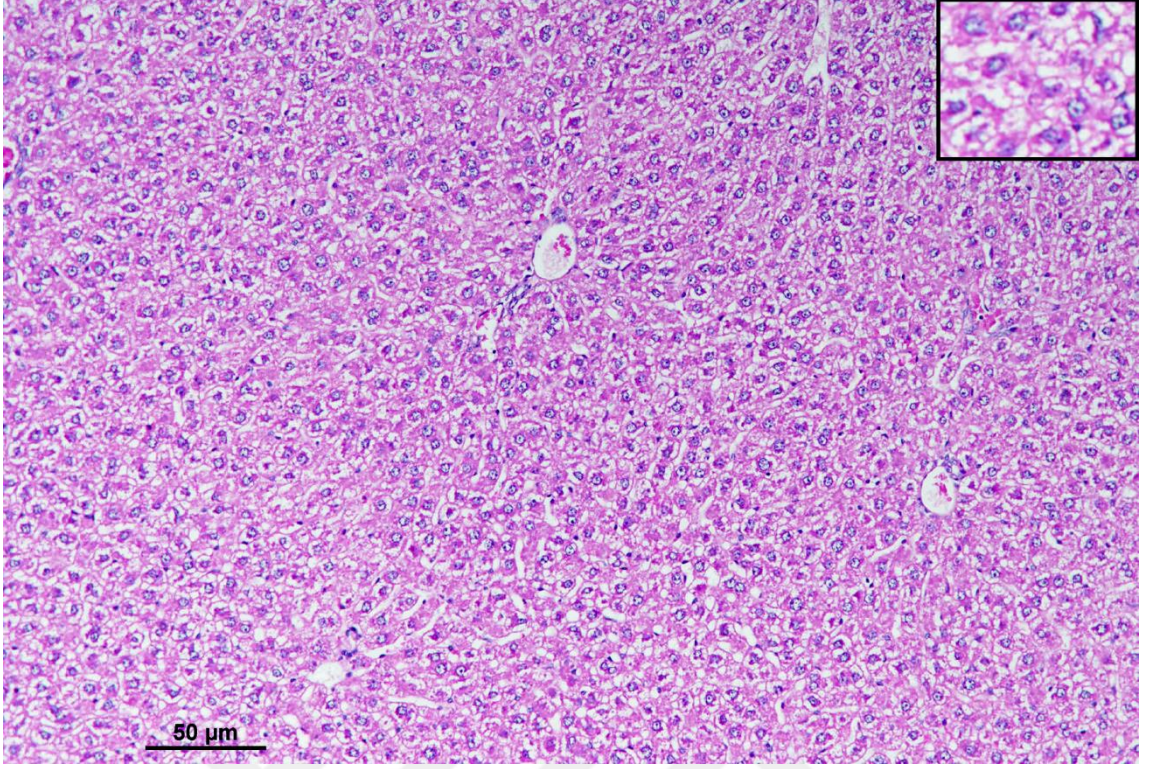
Şekil 28. KK4 Grup: Karaciğerde KK3 grubuna göre hepatositlerde daha yaygın hidropik dejenerasyon izlenmekte.



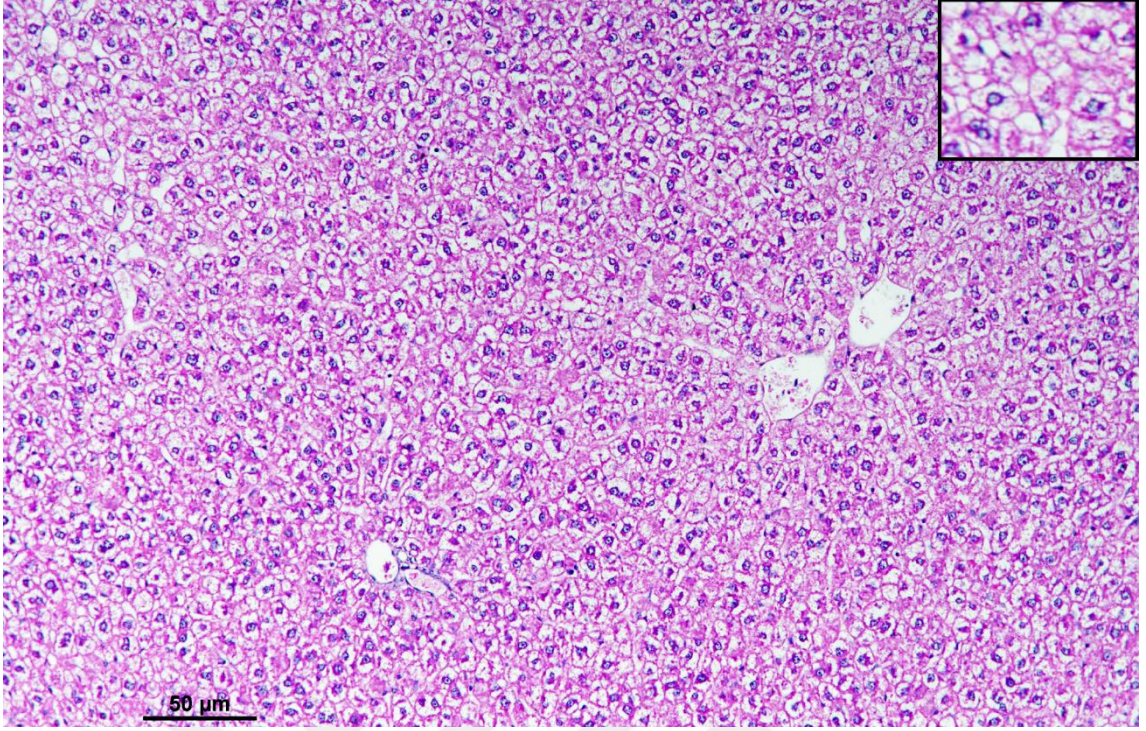
Şekil 29. ZT1 Grup: Karaciğerin histolojik görünümü kontrol grubuyla hemen hemen benzer olduğu izlenmekte.



**Şekil 30.** ZT2 Grup: Karaciğerde özellikle sentrilobuler bölgelerdeki hepatositlerde hafif hidropik dejenerasyon gözlenirken periportal bölgelerdeki hepatositler normal görünümde izlenmekte.



**Şekil 31.** ZT3 Grup: Karaciğerde hepatositlerde yaygın hidropik dejenerasyon izlenmekte.



**Şekil. 32.** ZT4 Grup: Karaciğerde hepatositlerde şiddetli ve yaygın hidropik dejenerasyon izlenmekte.

Sonuç olarak; kontrol, KK ve ZT grupları histopatolojik olarak karşılaştırıldığında; KK1 ve ZT1 gruplarının kontrol grubuyla hemen hemen benzer bulgulara sahip olduğu, ancak diğer gruplarda hepatositlerde dejenerasyon olduğu saptandı. Dejenerasyonun gruplarda artan şiddette olduğu, özellikle de ZT gruplarında KK'dan daha belirgin olduğu, en şiddetli dejenerasyonun da ZT4 grubunda şekillendiği dikkati çekti.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Veteriner hekimlikte tekrarlayan prosedürler için mevcut birçok anestezi ajanı mevcuttur (propofol, ketamin, tiopenton) (Bley ve ark., 2007). Ketamin rat, fare ve diğer kemirgenlerde yaygın kullanılan enjekte edilebilir anestezi ajanıdır ve sıklıkla diğer ajanlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. Çoğunlukla alfa 2 adrenerejik agonisti olan ksilazin ile birlikte kullanımı tercih edilir (Struck ve ark., 2011; Giroux ve ark., 2016). İnsanlar üzerinde tekrarlayan dozlarda kullanıldığında birçok yan etki geliştiği bildirilmiştir (Dinis-Oliveira, 2017). Veteriner sahada muayene, röntgen çekimi, ilaç ve bandaj uygulaması (Bley ve ark., 2007; Tranquilli ve ark., 2007) gibi birçok prosedürde kullanılan disosiyatif anestezi ajanlarının olası yan etkilerinin ortaya konması için bu çalışma planlanmıştır.

80 mg/kg dozunda ketamin uygulanan dişi ratların doğrulma reflekslerinin kaybolma sürelerinin (DRKS) gece ve gündüz arasındaki farklılığını konu alan bir çalışmada, DRKS gündüz için ortalama 47 dk., gece için 74 dk. olarak belirtilmiştir (Winters ve ark., 1986). Hayvanlarda anestezi derinliğinin ölçülmesiyle ilgili yapılan bir çalışmada, 6 mg/kg dozunda ksilazin ve 40 mg/kg dozunda ketamin uygulanan ratların DRKS ortalama 80 dk ölçülürken, 12 mg/kg ksilazin ve 80 mg ketamin uygulanan ratlarda DRKS ortalama 180 dk. olarak belirtilmiştir (Smith, 1993). Çalışmamızda 1, 2, 3 ve 4 kez ksilazin-ketamin anestezisi uygulanan ratların DRKS ortalama olarak sırasıyla 125.38, 94.33, 74.25 ve 87.00 dk olarak belirlenmiştir ve elde ettiğimiz bulgular diğer literatür bulgularıyla benzerlik göstermiştir. Çalışmamızda tekrarlayan dozlarda uygulanan ksilazin-ketamin anestezisinin ardından doğrulma refleksinin kaybolma süresinin anestezi uygulama sayısı arttıkça azaldığı gözlemlendi. Bu durum ketamin toleransının şekillendiği şeklinde yorumlanmıştır. Bazı literatürlerde bu durumdan bahsedilmiştir (Khan ve Bhatti, 1988; Pouget ve ark., 2010; Çok ve ark., 2018). Metabolik veya farmakokinetik tolerans, tekrarlayan ilaç maruziyeti sonucunda artmış ilaç metabolizmasıyla ortaya çıkar. İlaç metabolik enzimlerinin indüksiyonu sonucunda metabolik toleransa sebep olabilir. Fonksiyonel veya farmakodinamik tolerans ise merkezi sinir sistemindeki ilaç reseptörlerinin tekrarlayan şekilde ilaç maruziyetine uğraması sonucu ilaca duyarlı kalması olarak bildirilmektedir (Holloway ve Peirce, 1998). Çalışmamızda farmakokinetik toleransın şekillendiği düşünülmüştür. Bunun

sebebi tekrarlayan dozlarda ketamin kullanımlarında, ketaminin hepatik metabolizmasında değişiklikler olduğu, dolaşımdaki ve beyin dokusundaki ketamin ve metabolitlerinin seviyelerinde daha hızlı düşmelerin olduğu belirtilmiştir (Livingston ve Waterman, 1978; Hedenqvist ve ark., 2000; Çok ve ark., 2018). Çalışmamızda da ketamin toleransının şekillenmesi karaciğerde metabolize olan etken maddelerin karaciğerdeki ilgili enzimlerin indüklenmesiyle etkenin daha hızlı metabolize olarak etkisiz hale gelmesinden kaynaklandığı sonucuna varıldı.

Lu ve ark. (2018) yapmış olduğu çalışmada 50 mg/kg dozunda zoletil uygulanan ratlarda DRKS'ni 102 dk. olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda 1, 2, 3 ve 4 kez zolazepam-tiletamin anestezisi uygulanan ratların DRKS ortalama olarak sırasıyla 237, 118, 123 ve 120 dk. olarak belirlenmiştir. Ksilazin-ketamin (KK) grubuna benzer şekilde, tekrarlayan dozlarda uygulanan zolazepam-tiletamin anestezisinin ardından doğrulma refleksinin kaybolma süresinin anestezisi uygulama sayısı arttıkça azaldığı gözlemlendi. Bu durum KK grubunda olduğu gibi farmakokinetik toleransının şekillendiği şekilde yorumlanmıştır.

Zolazepam-tiletamin kombinasyonu ile anestezide alınan ratlarda korneal, pedal ve yutma refleksi devam ettiği bildirilmektedir (Vogler, 2006). Çalışmamızda da zolazepam-tiletamin kombinasyonu ile anestezide alınan hayvanlarda benzer şekilde korneal, pedal ve kutanöz reflekslerin kaybolmadığı görüldü.

Clarke ve Trim (2013) tiletaminin daha güçlü anestezik etkiye sahip olduğu ve daha uzun süreyle etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ZT grubunun doğrulma refleksi ortalamaları KK grubu ortalamalarından anlamlı derecede uzundur. Bu DRKS göz önüne alındığında çalışmamız diğer literatürler ile benzer bulgular göstermektedir. Ancak 60 mg/kg dozunda uygulanan zolazepam-tiletamin kombinasyonunun korneal, pedal ve kutanöz reflekslerin kaybolmasına yol açmaması ratlarda ksilazin-ketamin anestezisine oranla daha zayıf bir anestezisi oluşturduğunu göstermiştir.

Smith (1993), 6 mg/kg ksilazin ve 40 mg/kg ketamin dozlarında intraperitoneal anestezisi uygulaması yaptığı ratların ortalama kutanöz refleks kaybolma süresini 70 dk. olarak bildirmektedir. Çalışmamızda KK grubun ait kutanöz refleks kaybolma süreleri 1, 2, 3 ve 4. anestezisi uygulamaları için ortalama olarak 94, 78, 61 ve 65 dk. olarak tespit

edilmiştir. Bu durum önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. KK grupları arasında yapılan istatistiki değerlendirme sonucunda anestezi sayısı arttıkça kutanöz refleks kaybolma süresinin kısaldığı belirlenmiştir. Bu durumun, doğrulma refleksinde olduğu gibi farmakokinetik tolerans etkisiyle şekillendiği düşünüldü.

Zolazepam-tiletamin uygulanan ratlarda, yalnızca ilk uygulamada kısa süreli (55 dk.) kutanöz refleks kaybı şekillendi. Sonraki uygulamalarda kutanöz refleks kaybı şekillenmedi. Bu bulgu ZT grubunda toleransın daha şiddetli şekillendiğini düşündürdü.

Buitrago ve ark. (2008) farelerde ketamin 100 mg/kg, ksilazin 10 mg/kg ve asepromazin maleatı 3 mg/kg dozunda kullanarak yaptıkları çalışmalarında pedal refleks kaybolma süresini ortalama 40 dk. olarak belirtmişlerdir. Hohlbaum ve ark. (2018), farelerde tekrarlayan dozlarda 80 mg/kg ketamin ve 16 mg/kg ksilazin uyguladıkları çalışmalarında bir kez anesteziye aldıkları grubun ortalama pedal refleks kaybı 44 dk. olarak bildirilirken 6 kez anestezi uygulanan ratlarda pedal refleks kaybı 23 dk. olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda KK grubun ait pedal refleks kaybolma süreleri 1, 2, 3 ve 4. anestezi uygulamaları için ortalama olarak 73, 60, 51 ve 46 dk. olarak tespit edilmiştir. Hohlbaum ve ark. (2018) belirtmiş oldukları bulgulara benzer şekilde tekrarlayan dozlarda anestezi uygulamasına bağlı olarak refleks kaybolma sürelerinde azalma, çalışmamızda da gözlemlenmiştir.

Ketamin anesteziinde anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden birisi de korneal reflektir. Wu ve ark. (2000) 25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında uyguladığı ketamin anesteziinde yalnızca 100 mg/kg dozunda korneal refleksin kaybolduğunu bildirmiştir. Ho ve Waite (2002) ratlarda 2 mg/kg ksilazin ve 120 mg/kg dozunda ketamin uyguladığı ratlarda korneal refleksin kaybolduğunu bildirmiştir. Giroux ve ark. (2016), ksilazin-ketamin anesteziisi oluşturarak yaptıkları çalışmada korneal refleks kaybolma süresini 30 dk. olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda ksilazin – ketamin kombinasyonunun uygulandığı grupta, 1, 2, 3 ve 4 kez anesteziye alınan hayvanlarda korneal refleksinin ortalama kaybolma süreleri sırasıyla 66.67, 47.22, 50.42 ve 42.00 dakika olarak tespit edilmiştir. Gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında bir kez anestezi uygulanan grubun korneal refleks kaybolma süresinin diğer gruplardan anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) yüksek olduğu, diğer tekrarlayan dozlardaki

uygulamaların anlamlı derecede bir fark oluşturmadığı ( $p>0.05$ ) belirlendi. Bu durumun ketamin toleransına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda KK grubundaki ortalama serum albümin seviyeleri sırasıyla 32.17, 31.40, 29.50 ve 29.70 g/L, ZT grubunda ortalama serum albümin seviyeleri ise sırasıyla 31.83, 30.17, 29.67 ve 31.50 olarak belirlenmiştir. Köpeklerde ksilazin ketamin anesteziinden sonra serum albümin seviyelerinde bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir (Çamkerten ve ark., 2013). Bennett ve Kuzma (1992) ise rhesus maymunlarında yaptıkları çalışmada bir defa uygulanan ketamin anesteziinden sonra serum albümin seviyesinin önemli derecede düştüğünü bildirmiştir. Çalışmamızda Çamkerten ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde birinci anestezi uygulamasından sonra serum albümin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ancak KK grubunun 2, 3 ve 4. uygulamalarından sonraki belirlenen ortalama serum albümin seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde KO4, KK4 ve ZT4 grupları istatistiki olarak incelendiğinde KK4 ve ZT4 gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durum tekrarlayan dozlardaki ksilazin-ketamin ve zolazepam-tiletamin uygulamalarının serum albümin seviyelerinde düşmeye yol açtığını ortaya koymaktadır. Hipoalbumineminin karaciğer ve böbrek rahatsızlıklarından dolayı kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Koltun ve ark., 2005). Yeung ve ark. (2009) ketamin bağımlılığının üriner sistem üzerine etkilerini modelleyen bir çalışmada uzun süreli ketamin kullanımına bağlı üriner sistemde histopatolojik değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Böbrek kapillar damarların yapılarının bozulması albüminin idrar yolu ile atılımını arttırabilmektedir (Koltun ve ark., 2005). Krähenbühl ve ark. (1995) yaptıkları çalışmada safra kanalları ligatüre edilen ratlarda hipoalbuminemi şekillendiğini bildirmiştir. Ayrıca uzun süreli ketamin istismarına bağlı olarak intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında periduktal fibrozis gözlemlendiği belirtilmektedir (Turkish ve ark., 2013; Hasan ve ark., 2018). Çalışmamızda albümin seviyesinin KK ve ZT gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşmesi karaciğerde şekillenen değişiklikler sonucunda olduğunu düşündürmüştür. Karaciğer histopatolojik bulguları (Şekil 28, 32) bu durumu desteklemektedir.

Çalışmalarda bir sefer zolazepam-tiletamin anesteziisi uygulanan hayvanlarda serum alkalin fosfataz seviyelerinde bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir (Peinado ve

ark., 1993; Bougherara ve Bouaziz, 2014). Çalışmamızda benzer şekilde ZT gruplarının 1, 2 ve 3. uygulamalarında serum ALP seviyelerinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda KO4, KK4 ve ZT4 gruplarına ait ortalama serum ALP seviyeleri sırasıyla 241.67, 259.83 ve 364.00 U/L olarak tespit edilmiştir. Dördüncü uygulamanın ardından serum ALP seviyesi KO4 ve KK4 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum alkalin fosfataz seviyesinin yükselmesinin sebebinin karaciğer hasarına ve safra kanalı tıkanıklıklarına bağlı olabileceği bildirilmektedir (Kaplan ve Righetti, 1970; Fernandes ve ark., 2011). Tiletamin ve ketamin, her ikisi de fensiklidin derivatlarıdır (Gürsoy ve ark., 2005; Lee ve ark., 2009). Benzer yapıdadırlar ve bu sebeple benzer histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklere sebep olabilirler. Daha önceden bahsedildiği gibi ketamin uzun süreli kullanımı intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında periduktal fibrosis gözlemlendiği bildirilmiştir (Turkish ve ark., 2013; Hasan ve ark., 2018). Çalışmamızda ZT gruplarında gözlemlenen serum ALP seviyelerinin yükselişi karaciğerde meydana gelen değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki histopatolojik bulgularda (Şekil 28, 32) bunu desteklemektedir.

Çeşitli hayvan türleri üzerinde yapılan çalışmalarda ksilazin ketamin anesteziinden sonra serum alanin amino transferaz (ALT) seviyelerinde bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir (Çamkerten ve ark., 2013; Bougherara ve Bouaziz, 2014). Bazı araştırmacılar ise ketamin anestezi uygulandıktan sonra ketaminin serum ALT seviyesini değiştirdiğini belirtmektedir (Bennett ve ark., 1992). Bir kez zolazepam-tiletamin ile anesteziye alınan hayvanların serum ALT seviyelerinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Peinado ve ark., 1993; Bougherara ve Bouaziz, 2014). Çalışmamızda birinci uygulamadan sonra KO1, ZT1, ve KK1 gruplarının ortalama ALT seviyeleri sırasıyla 44.83, 39.17 ve 30.17 U/L olarak tespit edilmiştir. İstatistiki olarak KK1 grubuna ait ortalama anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bennett ve ark. (1992) belirttiği gibi çalışmamızda KK grubunda ilk uygulamanın ardından ALT seviyesinde düşüş görülmüştür. İlerleyen uygulamalarda ALT seviyesi normal seviyesine dönmüştür. Ayrıca KK1 grubunda kontrol grubuna göre ortalama serum ALT seviyesi düşük olsa da referans aralıklarında olduğu belirlenmiştir (Elijah Kolawole ve ark., 2015). Çalışmamızda dördüncü uygulamadan sonra KO4, ZT4, ve KK4 gruplarının ortalama ALT seviyeleri sırasıyla 36.33, 46.67 ve 33.5 U/L olarak tespit edilmiştir. İstatistiki olarak ZT4 grubuna ait ortalama anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda

diğer literatür bilgilerine benzer olarak dördüncü zolazepam-tiletamin uygulamasına kadar ALT seviyelerinde bir değişiklik görülmemiştir. Ancak dördüncü uygulamadan sonra ALT seviyesinin yükselmesi karaciğerde meydana gelen değişikliklerden meydana geldiği düşünölmüştür (Hasan ve ark., 2018).

Çalışmamızda ortalama total protein (TP) seviyeleri KO4, ZT4, KK4 gruplarında sırasıyla 68.5, 62.66 ve 62.66 g/L olarak belirlenmiştir. İstatistiki olarak ZT4 ve KK4 gruplarının ortalama TP seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ketamin anestesizinden sonra total protein seviyelerinde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir (Yoshida ve ark., 1986; Bennett ve ark., 1992; Popilskis ve ark., 2008; Kurtz ve Travlos, 2017). Zolazepam-tiletamin anestezi kullanılan bazı çalışmalarda serum TP seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (Khokhlova ve ark., 2017). Total protein seviyesindeki azalmanın sebebi hepatik disfonksiyon veya kötü beslenme sonucu olabilmektedir ve (Ekam ve Udosen, 2012). Ayrıca anestezi uygulamalarında düşük kardiyak çıkış yüzünden büyük miktarda sıvının dolaşıma sokulmasının sebep olabileceği bildirilmiştir (Khokhlova ve ark., 2017). Ketaminin iştah kaybına neden olduğu ve gıda alımını azalttığı belirtilmiştir (Popilskis ve ark., 2008; Pan ve ark., 2016). Çalışmamızda KK ve ZT gruplarının düşük TP seviyelerinin göstermelerinin sebebi olarak karaciğer hasarı, gıda alımındaki azalma ve anestezi sonrası dolaşıma sıvı hücumu gibi nedenlerin olabileceği düşünöldü.

Bazı çalışmalarda ksilazin ve zolazepam-tiletamin anestesizinden sonra serum üre seviyelerinde artış gözlemlendiği belirtilmiştir (Bougherara ve Bouaziz, 2014). Keçilerde tek doz zolazepam-tiletamin yapıldığı bir çalışmada serum üre seviyesinde bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (Peinado ve ark., 1993). Ratlarda psikoaktif dozlarda 28 gün boyunca uygulanan ketaminin serum üre seviyesinde bir değişikliğe yol açmadığı belirtilmiştir (Mendes ve ark., 2017). Çalışmamızda diğer araştırmacıların bulgularına benzer biçimde tüm KK gruplarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ancak ZT grubuna ait ortalama üre seviyeleri ilk uygulamadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Düşük protein diyetleriyle beslenen ratlarda üre seviyelerinde düşmeler yaşandığı bildirilmiştir (Isozaki ve ark., 1993). Ayrıca karaciğer bozukluklarında üre sentezinin azaldığı bildirilmektedir (Mezey, 1982). Çalışmamızda anestezi uygulamaları sonrasında hayvanların gıda alımındaki azalmaya bağlı olarak benzer bir durum şekillenmiş olabilir.

Laktat Dehidrogenaz (LDH) enzimi karaciğer, kan, kalp kası gibi dokularda bulunmaktadır. Doku hasarının belirteçlerinden birisi olarak görülmektedir. Spesifik olmamakla birlikte karaciğer hücrelerinde hasara bağlı olabileceğine bildirilmiştir (Gil ve ark., 2004; Tsompos ve ark., 2014). Çalışmamızda KO1, ZT1 ve KK1 seviyeleri sırasıyla 1689, 880.83 ve 532 olarak tespit edilmiştir. KK1 grubundaki ratların serum LDH seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Histopatolojik bulgular da göz önünde bulundurulduğunda serum LDH seviyesinin yükselmesinin karaciğer hasarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın sonucunda ksilazin-ketamin ve zolazepam-tiletaminin tekrarlayan dozlarda uygulanmasının serum Albümin, ALP, ALT, TP, LDH, üre seviyelerinde çeşitli değişiklikler ve karaciğer histopatolojisinde, belirgin dejenerasyonlara sebep olduğu görülmüştür. Tekrarlayan dozlarda anestezi uygulaması gerektiren hastalarda biyokimyasal parametreler değerlendirilmek istendiğinde çalışmamızda belirtilen değişikliklerin göz önünde bulundurulması hastanın daha doğru değerlendirilmesinde faydalı olacaktır. Ayrıca ratlarda tekrarlayan dozlarda anestezi uygulamasının anestezi süresi ve derinliği açısından belirgin biçimde tolerans oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç göz önünde bulundurulduğunda, klinik pratikte, anesteziye alınan hayvanların kısalan anestezi süresi ve derinliği dolayı operasyonlar esnasında problemler oluşturabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Abrahamsen EJ. Chemical Restraint in Ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2008;24(2): 227-43.
- Abrahamsen EJ. Ruminant Field Anesthesia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2008;24(3): 429-41.
- Adamowicz P, Kala M. Urinary Excretion Rates of Ketamine and Norketamine Following Therapeutic Ketamine Administration: Method and Detection Window Considerations. *J Anal Toxicol.* 2005;29(5): 376-82.
- Azlan CA, Siti Suri A, Latiffah H, Bahaman AR, Mat Naim R. Anaesthesia of the Malayan Sun Bear (*Helarctos Maiayanus*) Using Tiletamine-Zolazepam-Xylazine Combination. *J Vet Malaysia.* 2010;22(1,2): 19-22.
- Baukema J, Okerholm R, Glazko A. The Comparative Metabolism of Zolazepam in Rat, Dog and Monkey. *Res Commun Chem Path.* 1975;10(2): 227-38.
- Bennett JS, Gossett KA, Mccarthy MP, Simpson ED. Effects of Ketamine Hydrochloride on Serum Biochemical and Hematologic Variables in Rhesus Monkeys (*Macaca Mulatta*). *Vet Clin Path.* 1992;21(1): 15-18.
- Bennett RA, Kuzma AB. Fracture Management in Birds. *J Zoo Wildl Med.* 1992;23(1): 5-38.
- Bey T, Patel A. Phencyclidine Intoxication and Adverse Effects: A Clinical and Pharmacological Review of an Illicit Drug. *Cal J Emerg Med.* 2007;8(1): 9-14.
- Bilgili A, Altıntaş L, Şahindokuyucu F. Kedi ve Köpeklerde Yatıştırıcı ve Hareketsiz Kılıcı İlaçların Kullanımı. *Van Vet J.* 2003;14(1): 77-82.
- Bley CR, Roos M, Price J, Ruess-Melzer K, Buchholz J, Poirier V ve ark. Clinical Assessment of Repeated Propofol-Associated Anesthesia in Cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231(9): 1347-53.
- Bougherara H, Bouaziz O. Effects of the Anaesthetic/Tranquillizer Treatments (Ketamine, Ketamine+ Acepromazine, Zoletil) on Selected Plasma Biochemical Parameters in Laboratory Rats. *Eur J Exp Biol.* 2014;3: 1-5.
- Buitrago S, Martin TE, Tetens-Woodring J, Belicha-Villanueva A, Wilding GE. Safety and Efficacy of Various Combinations of Injectable Anesthetics in Balb/C Mice. *JAALAS.* 2008;47(1): 11-17.
- Cattet MR, Caulkett NA, Polischuk SC, Ramsay MA. Reversible Immobilization of Free-Ranging Polar Bears with Medetomidine-Zolazepam-Tiletamine and Atipamezole. *J Wildlife Dis.* 1997;33(3): 611-17.
- Clarke KW, Trim CM. *Veterinary Anaesthesia E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2013.



Coetzee JF. A Review of Analgesic Compounds Used in Food Animals in the United States. *Vet Clin N Am-Food A*. 2013;29(1): 11-28.

Corssen G, Domino EF. Dissociative Anesthesia: Further Pharmacologic Studies and First Clinical Experience with the Phencyclidine Derivative CI-581. *Anesth Analg*. 1966;45(1): 29-40.

Çamkerten İ, Şindak N, Özkurt G, Hüdai İ, Biricik HS, Şahin T. Bozova Tazılarında Ketamin-Ksilazin Anestezisinin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. *Harran Üniv Vet Fak Derg*. 2013;2(1): 27-31.

Çok OY, Eker HE, Aribögan A. Ketamine Dosing for Sedation During Repeated Radiotherapy Sessions in Children. *Turk J Med Sci*. 2018;48(2018): 851-55.

Dettmer MR, Dellinger RP. The Use of Etomidate for Rapid Sequence Induction in Septic Patients. *J Thorac Dis*. 2015;7(10): 1684.

Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and Metabolomics of Ketamine: A Toxicological Approach. *Forensic Sci Res*. 2017;2(1): 2-10.

Douglas BG, Dagirmanjian R. The Effects of Magnesium Deficiency of Ketamine Sleeping Times in the Rat. *Br J Anaesth*. 1975;47(3): 336-40.

Dugdale A. *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice*. John Wiley & Sons; 2011.

Ekam V, Udosen E. Total Protein, Albumin and Globulin Levels Following the Administration of Activity Directed Fractions of *Vernonia Amygdalina* During Acetaminophen Induced Hepatotoxicity in Wistar Albino Rats. *Global J Pure Appl Sci*. 2012;18(1/2): 25.

Elijah Kolawole O, Afolabi AY, Iyabo O, Oloke J, Awoyelu EH. Histological and Biochemical Markers of the Liver of Male Wistar Rats on Oral Administration of Nevirapine Suspension. *Afr J Clin Exp Microbiol*. 2015;17: 53.

Fernandes MDS, Iano FG, Rocia V, Yanai MM, Leite ADL, Furlani TA ve ark. Alkaline Phosphatase Activity in Plasma and Liver of Rats Submitted to Chronic Exposure to Fluoride. *Braz Arch Biol Techn*. 2011;54: 1187-92.

Flecknell P. *Laboratory Animal Anaesthesia (Fourth Edition)*. Boston: Academic Press; 2016. Chapter 1 - Basic Principles of Anaesthesia; 1-75.

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): 468-72.

Gil AG, Silván G, Illera M, Illera JC. The Effects of Anesthesia on the Clinical Chemistry of New Zealand White Rabbits. *JAALAS*. 2004;43(3): 25-29.

Giroux M-C, Santamaria R, Hélie P, Burns P, Beaudry F, Vachon P. Physiological, Pharmacokinetic and Liver Metabolism Comparisons between 3-, 6-, 12- and 18-Month-

Old Male Sprague Dawley Rats under Ketamine-Xylazine Anesthesia. *Exp Anim Tokyo*. 2016;65(1): 63-75.

Glowaski MM, Wetmore LA. Propofol: Application in Veterinary Sedation and Anesthesia. *Clin Tech Small An P*. 1999;14(1): 1-9.

Gogarten W, Van Aken H. A Century of Regional Analgesia in Obstetrics. *Anesth Analg*. 2000;91(4): 773-75.

Goodman LS. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 12<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill Medical; 2011. Section II, Neuropharmacology; 171-649.

Gunkel C, Lafortune M. Current Techniques in Avian Anesthesia. *Semin Avian Exot Pe*. 2005;14(4): 263-76.

Gürsoy S, Kaygusuz K, Aldemir B, Öztürk H, Kafalı H, Mimaroglu C. Aksiller Brakiyal Pleksus Bloğunda Lidokaine İlave Edilen Ketaminin İntraoperatif ve Postoperatif Etkileri. *Cukurova Med J*. 2005;27: 147-52.

Hasan KMM, Tamanna N, Haque MA. Biochemical and Histopathological Profiling of Wistar Rat Treated with Brassica Napus as a Supplementary Feed. *Food Sci Hum Wellness*. 2018;7(1): 77-82.

Hedenqvist P, Roughan J, Flecknell PA. Effects of Repeated Anaesthesia with Ketamine/Medetomidine and of Pre-Anaesthetic Administration of Buprenorphine in Rats. *Lab Anim*. 2000;34(2): 207-11.

Ho SM, Waite PM. Effects of Different Anesthetics on the Paired-Pulse Depression of the H Reflex in Adult Rat. *Exp Neurol*. 2002;177(2): 494-502.

Hohlbaum K, Bert B, Dietze S, Palme R, Fink H, Thöne-Reineke C. Impact of Repeated Anesthesia with Ketamine and Xylazine on the Well-Being of C57bl/6j Mice. *Plos One*. 2018;13(9): e0203559.

Holloway FA, Peirce JM. *Comprehensive Clinical Psychology*. Oxford: Pergamon; 1998. *Fundamental Psychopharmacology*; 173-206.

Isozaki T, Verlander JW, Sands JM. Low Protein Diet Alters Urea Transport and Cell Structure in Rat Initial Inner Medullary Collecting Duct. *J Clin Invest*. 1993;92(5): 2448-57.

Kaplan MM, Righetti A. Induction of Rat Liver Alkaline Phosphatase: The Mechanism of the Serum Elevation in Bile Duct Obstruction. *J Clin Invest*. 1970;49(3): 508-16.

Karas AZ. Sedation and Chemical Restraint in the Dog and Cat. *Clin Tech Small An P*. 1999;14(1): 15-26.

Karasu A, Altug N, Aslan L, Bakir B, Yuksek N. Evaluation of the Anesthetic Effects of Xylazine-Ketamine, Xylazine-Tiletamine-Zolazepam and Tiletamine-Zolazepam Using Clinical and Laboratory Parameters in Rabbits. *Med Weter*. 2018;74(10): 646-52.

- Karasu A, Gencelep 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): 831-36.
- Khan MS, Bhatti AH. Ketamine Tolerance. *Postgrad Med J.* 1988;64(756): 833-34.
- Khokhlova ON, Tukhovskaya EA, Kravchenko IN, Sadovnikova ES, Pakhomova IA, Kalabina EA ve ark. Using Tiletamine-Zolazepam-Xylazine Anesthesia Compared to Co2-Inhalation for Terminal Clinical Chemistry, Hematology, and Coagulation Analysis in Mice. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2017;84: 11-19.
- Kim CY, Lee HS, Han SC, Heo JD, Kwon MS, Ha CS ve ark. Hematological and Serum Biochemical Values in Cynomolgus Monkeys Anesthetized with Ketamine Hydrochloride. *J Med Primatol.* 2005;34(2): 96-100.
- Klingler S (2012). Small Ruminant Anesthesia. *ACVS Veterinary Symposium 2012, Whitesboro, Texas, American College of Veterinary Surgeons ( ACVS ).*
- Klockgether T, Turski L, Schwarz M, Sontag K-H, Lehmann J. Paradoxical Convulsant Action of a Novel Non-Competitive-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Antagonist, Tiletamine. *Brain Res.* 1988;461(2): 343-48.
- Koltun M, Nikolovski J, Strong K, Nikolic-Paterson D, Comper WD. Mechanism of Hypoalbuminemia in Rodents. *Am J Physiol-Heart C.* 2005;288(4): H1604-H110.
- Krähenbühl S, Marti U, Grant I, Garlick PJ, Ballmer PE. Characterization of Mechanisms Causing Hypoalbuminemia in Rats with Long-Term Bile Duct Ligation. *J Hepatol.* 1995;23(1): 79-86.
- Kumar A, Mann HJ, Remmel RP. Pharmacokinetics of Tiletamine and Zolazepam (Telazol®) in Anesthetized Pigs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006;29(6): 587-89.
- Kurtz DM, Travlos GS. *The Clinical Chemistry of Laboratory Animals.* CRC Press; 2017.
- Lee C-C, Lin Y-Y, Hsu C-W, Chu S-J, Tsai S-H. Movement Disorder Caused by Abuse of Veterinary Anesthesia Containing Tiletamine. *Am J Emerg Med.* 2009;27(8): 1022.e5-22. e6.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ, Tranquilli WJ. Review: Telazol – a Review of Its Pharmacology and Use in Veterinary Medicine. *J Vet Pharmacol Ther.* 1993;16(4): 383-418.
- Lipman NS, Marini RP, Flecknell PA. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition).* San Diego: Academic Press; 2008. Chapter 11 - Anesthesia and Analgesia in Rabbits; 299-333.
- Livingston A, Waterman AE. The Development of Tolerance to Ketamine in Rats and the Significance of Hepatic Metabolism. *Br J Pharmacol.* 1978;64(1): 63-9.

- Lu D-Z, Feng X-J, Hu K, Jiang S, Li L, Ma X-W ve ark. Inductive Effect of Zoletil on Cystathionine B-Synthase Expression in the Rat Brain. *Int J Biol Macromol.* 2018;117: 1211-15.
- Marquis K, Moreton J. Animal Models of Intravenous Phencyclidinoid Self-Administration. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987;27(2): 385-89.
- Mendes FP, Simon K, Hueza MI. Toxic and Immunotoxic Evaluation of Ketamine and/or Ethanol in Rats During 28 Days. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017;9: 205.
- Meyer RE, Fish RE. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals.* 2 ed. San Diego: Academic Press; 2008. Chapter 2 - Pharmacology of Injectable Anesthetics, Sedatives, and Tranquilizers; 27-82.
- Mezey E. Liver Disease and Protein Needs. *Annu Rev Nutr.* 1982;2(1): 21-50.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons.* Pharmaceutical press London; 2011.
- Nelson L, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
- Neuhauser D. Oliver Wendell Holmes Md 1809–94 and the Logic of Medicine. *Qual Saf Health Care.* 2006;15(4): 302-04.
- Pan X, Zeng X, Hong J, Yuan C, Cui L, Ma J ve ark. Effects of Ketamine on Metabolomics of Serum and Urine in Cynomolgus Macaques (*Macaca Fascicularis*). *JAALAS.* 2016;55(5): 558-64.
- Pawson P, Forsyth S. *Small Animal Clinical Pharmacology.* 2<sup>th</sup> ed. Edinburgh: W.B. Saunders; 2008. Chapter 5 - Anesthetic Agents; 83-112.
- Peinado VI, Fernandez-Arias A, Viscor G, Palomeque J. Haematology of Spanish Ibex (*Capra Pyrenaica Hispanica*) Restrained by Physical or Chemical Means. *Vet Rec.* 1993;132(23): 580-3.
- Perk CE, Gülanber GE. *Anesteziyoloji ve Reanimasyon.* İstanbul: Teknik Yayınları; 1999.
- Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* 6 ed. Stockholm, Wisconsin: PharmaVet Inc.; 2008.
- Popilskis SJ, Lee DR, Elmore DB. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition).* San Diego: Academic Press; 2008. Chapter 12 - Anesthesia and Analgesia in Nonhuman Primates; 335-63.
- Pouget P, Wattiez N, Rivaud-Pechoux S, Gaymard B. Rapid Development of Tolerance to Sub-Anaesthetic Dose of Ketamine: An Oculomotor Study in Macaque Monkeys. *Psychopharmacology.* 2010;209(4): 313-8.

- Richardson CA, Flecknell PA. Anaesthesia and Post-Operative Analgesia Following Experimental Surgery in Laboratory Rodents: Are We Making Progress? Alternatives to laboratory animals : ATLA. 2005;33(2): 119-27.
- Robinson DH, Toledo AH. Historical Development of Modern Anesthesia. J Invest Surg. 2012;25(3): 141-49.
- Sleeman JM, Cameron K, Mudakikwa AB, Nizeyi JB, Anderson S, Cooper JE ve ark. Field Anesthesia of Free-Living Mountain Gorillas (*Gorilla Gorilla Beringei*) from the Virunga Volcano Region, Central Africa. J Zoo Wildl Med. 2000;31(1): 9-14.
- Smith W. Responses of Laboratory Animals to Some Injectable Anaesthetics. Lab Anim. 1993;27: 30-39.
- Spelman LH, Sumner PW, Karesh WB, Stoskopf MK. Tiletamine-Zolazepam Anesthesia in North American River Otters (*Lutra Canadensis*) and Its Partial Antagonism with Flumazenil. J Zoo Wildl Med. 1997: 418-23.
- Struck MB, Andrutis KA, Ramirez HE, Battles AH. Effect of a Short-Term Fast on Ketamine–Xylazine Anesthesia in Rats. JAALAS. 2011;50(3): 344-48.
- Thomas J, Lerche P. Anesthesia and Analgesia for Veterinary Technicians-E-Book. 5 ed. Elsevier Health Sciences; 2017.
- Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4 ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007.
- Tsompos C, Panoulis C, Toutouzas K, Zografos G, Papalois A. The Effect of Erythropoietin on Lactate Dehydrogenase Levels During Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. GMJ. 2014;25(1).
- Turkish A, Luo JJ, Lefkowitz JH. Ketamine Abuse, Biliary Tract Disease, and Secondary Sclerosing Cholangitis. Hepatology. 2013;58(2): 825-27.
- Ukwueze CO, Eze AC, Ona JA. Biochemical Effects of Xylazine, Propofol, and Ketamine in West African Dwarf Goats. J Vet Med. 2014;2014: 4.
- Ünsaldı S. Veteriner Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011.
- Valverde A, Doherty TJ, Dyson D, Valliant AE. Evaluation of Pentobarbital as a Drug for Standing Sedation in Cattle. Vet Surg. 1989;18(3): 235-38.
- Veilleux-Lemieux D, Castel A, Carrier D, Beaudry F, Vachon P. Pharmacokinetics of Ketamine and Xylazine in Young and Old Sprague–Dawley Rats. JAALAS. 2013;52(5): 567-70.
- Vogler GA. The Laboratory Rat. 2th ed. Burlington: Academic Press; 2006. Anesthesia and Analgesia; 627-64.

Wan PY, Trim CM, Mueller POE. Xylazine-Ketamine and Detomidine-Tiletamine-Zolazepam Anesthesia in Horses. *Vet Surg.* 1992;21(4): 312-18.

Winters WD, Ferrar-Allado T, Guzman-Flores C, Alcaraz M. The Cataleptic State Induced by Ketamine: A Review of the Neuropharmacology of Anesthesia. *Neuropharmacology.* 1972;11(3): 303-15.

Winters WD, Hance AJ, Cadd GC, Lakin ML. Seasonal and Sex Influences on Ketamine-Induced Analgesia and Catalepsy in the Rat; a Possible Role for Melatonin. *Neuropharmacology.* 1986;25(10): 1095-101.

Wong A (1996). Effects of Telazol®, Tiletamine, and Zolazepam on Hepatic Cytochrome P450 Expression in Rats. *Pharmaceutical Chemistry, University of British Columbia.*

Wu J, Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F. Nox-Concentrations in the Rat Hippocampus and Striatum Have No Direct Relationship to Anaesthesia Induced by Ketamine. *Brit J Anaesth.* 2000;84(2): 183-89.

Yeung LY, Rudd JA, Lam WP, Mak YT, Yew DT. Mice Are Prone to Kidney Pathology after Prolonged Ketamine Addiction. *Toxicol Lett.* 2009;191(2): 275-78.

Yoshida T, Suzuki K, Shimizu T, Cho F, Honjo S. The Effects of Ketamine Anesthesia on Hematological and Serum Biochemical Values in Female Cynomolgus Monkeys (*Macaca Fascicularis*). *Exp Anim.* 1986;35(4): 455-61.

Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P ve ark. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3): 621-60.

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Bursa’da doğdu. İlk ve orta öğretimini Kastamonu’da tamamladı. 2006 yılında Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne girdi ve 2011 yılında mezun oldu. 2013 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı ve hala eğitime devam etmektedir. 2013 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı ve halen görevine burada devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.



## EKLER

### 5.1. EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ


VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)  
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE  
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE



Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Ratlarda sabit dozlarla tekrarlanan disosiyatif anestezinin histopatolojik ve biyokimyasal değerlere etkisi Effects of repeated fixed dose dissociative anesthesia on biochemical and histopathological parameters in rats	
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Prof. Dr. Musa GENÇCELEP Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Arş. Gör. Caner KAYIKCI	
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i>	01.05.2017	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i>	01.09.2018	
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i>	24 Ay	
Proje No / <i>Project Number</i>	Etik kurulun TDK-2017-6161	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i>	BAP, ÖYP	
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i>	: Tez Projesi, Doktora	
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 29/11/2018 tarih ve 2018/11 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 29/11/2018 (decision number 2018/11.).		
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. N. Tügba BİNGÖL	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Siddik KESKİN	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Suphi DENİZ
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN
<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR
<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Hacer SAHİN AYDINYURT	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN	<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK
<b>ÜYE</b> Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	<b>ÜYE</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	



## 5.2. EK 2. Tez Orijinallik Raporu

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

<b>Tarih:</b> 11/12/2018
<p>Tez Başlığı / Konusu:</p> <p>Ratlarda Sabit Dozlarda Tekrarlanan Disosiyatif Anestezinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Değerlere Etkisi</p> <p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 50 sayfalık kısmına ilişkin, 11/12/2018 tarihinde şahsım ve tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %1 (bir) dir.</p> <p><u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayımlar hariç,</li><li>- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p> <p style="text-align: right;"> Caner KAYIKCI</p>

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	Caner KAYIKCI
<b>Anabilim Dalı</b>	: Cerrahi
<b>Öğrenci No</b>	13930001004
<b>Statüsü</b>	: <input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR  Prof. Dr. Musa GENÇCELEP	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR  Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT