

**RATLARDA SEDATİF AMAÇLA KULLANILAN
MEDETOMİDİNE HCl, XYLAZİN HCl VE PROPOFOL'ÜN
KARACİĞER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN BİYOKİMYASAL VE
HİSTOLOJİK İNCELENMESİ**

Emine Merve ÖZER

Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zafer OKUMUŞ**

Yüksek Lisans Tezi - 2013

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA SEDATİF AMAÇLA KULLANILAN
MEDETOMİDİNE HCl, XYLAZİN HCl VE PROPOFOL'ÜN
KARACİĞER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN BİYOKİMYASAL
VE HİSTOLOJİK İNCELENMESİ**

Emine Merve ÖZER

**Veteriner Cerrahi Anabilin Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zafer OKUMUŞ**

**ERZURUM
2013**

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

RATLARDA SEDATİF AMAÇLA KULLANILAN
MEDETOMİDİNE HCl, XYLAZİN HCl VE PROPOFOL'ÜN
KARACİĞER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN BİYOKİMYASAL VE
HİSTOLOJİK İNCELENMESİ

Emine Merve ÖZER

Tez Savunma Tarihi : 18.04.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zafer OKUMUŞ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Armağan ÇOLAK (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Mahir KAYA (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Medetomidine HCl	4
2.1.1. Etki Mekanizması	4
2.1.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	5
2.1.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	5
2.1.4.Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi	5
2.1.5. Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkileri	5
2.2. Xylazine HCl	6
2.2.1. Etki Mekanizması	7
2.2.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	7
2.2.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	7
2.2.4. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi	8
2.2.5. Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkileri	8
2.3. Propofol	8
2.3.1. Etki Mekanizması	10
2.3.2.Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	10
2.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	10
2.3.4. Kardioasküler Sistem Üzerine Etkisi	11
2.3.5. Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkileri	11
2.4. Karaciğer Dokusu	11
2.5. Oksidatif Stres.....	12
2.6. Serbest Radikaller	12
2.6.1 Serbest Radikal Kaynakları	13

2.6.2. Serbest Radikallerin Etkileri	13
2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	14
3. MATERYAL VE METOT	16
3.1. Materyal	16
3.2. Metot	17
3.2.1. Deney Protokolü	18
3.2.1.1. Kontrol Grubu	18
3.2.1.2. Medetomidine Grubu (Grup M)	19
3.2.1.3. Xylazine Grubu (Grup X)	19
3.2.1.4. Propofol Grubu (Grup P)	19
3.2.2. Klinik Değerlendirme	19
3.2.3. Biyokimyasal Değerlendirme	20
3.2.3.1. Doku Homojenatlarının İçerikleri	21
3.2.3.2. Parametrelerin Ölçüm Prensipleri	21
3.2.4. Histolojik Değerlendirme	23
4. BULGULAR	24
4.1. Klinik Muayene Bulguları	24
4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	27
4.3. Histolojik Analiz Sonuçları	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	55
Ek-1: ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.55
Ek-2: ETİK KURUL ONAY FORMU	56

TEŞEKKÜR

Yüksekisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Prof. Dr. Zafer OKUMUŞ'a, Tezin düzenlenmesinde katkısı olan Klinik Bilimler Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Armağan ÇOLAK'a, Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Doç. Dr. Mahir KAYA, desteğini gördüğüm Arş. Gör. Dr. Elif DOĞAN ve Yrd. Doç. Dr. Latif Emrah YANMAZ' a,

Tez bulgularımın histolojik değerlendirmesini yapan Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bünyami ÜNAL'a ve Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim elemanı Arş. Gör. Adem KARA'ya,

Tez bulgularımın biyokimyasal incelemelerini yapan başta Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU olmak üzere bölümdeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan Prof. Dr. Armağan HAYIRLI'ya,

Çalışmalarım süresince desteklerini benden esirgemeyen Veteriner Hekim Yasemin ERDOĞAN, Veteriner Hekim Yusuf İKİCAN, Veteriner Hekim Emre KORKMAZ ve Veteriner Hekim Mustafa EVRAN'a,

Hayatımın her aşamasında sürekli arkamda duran, her zaman yanımda olduklarını bildiğim annem, babam, sevgili ağabeyimle değerli eşim Levent ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Emine Merve ÖZER

ÖZET

Ratlarda Sedatif Amaçla Kullanılan Medetomidine Hcl, Xylazine Hcl ve Propofol' ün Karaciğer Üzerindeki Etkilerinin Biyokimyasal ve Histolojik İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmada, farklı sedatif maddelerin karaciğer üzerine olan etkilerinin; klinik, biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 8-10 haftalık, 180-200 gr ağırlığında 40 adet Sprague Dawley ırkı rat her grupta 5 dişi, 5 erkek olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna intraperitoneal enjeksiyonla steril %0,9 serum fizyolojik(Grup SF), diğer 3 gruba bir gün aralıklar ile 20 gün boyunca Medetomidine Hidroclorür (HCl) (Grup M), Xylazine HCl (Grup X) ve Propofol (Grup P) uygulandı. Uygulama gruplarına “anestezi derinliğinin parametreleri için skorlama sistemi” kullanılarak skorlama yapıldı. Eter anestezisi altında dekapitasyon yapılan deneklerden alınan karaciğer örnekleri histolojikve biyokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: Anestezi derinliğine ait skorlamada istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi. LPO aktivitesi dişilerde Grup M ve Grup X’de artarken, Grup P’de azaldı. SOD aktivitesi tüm grupların dişi ratlarında yükseldi. CAT ve GPx enzim düzeylerindeki artış, tüm gruplardaki dişi ve erkeklerde paralellik gösterdi. Histopatolojik incelemelerde; Grup SF dışındaki bütün gruplarda çeşitli derecelerde MNL hücre infiltrasyonu, dejenere hücre, sinüzoidal dilatasyon ve portal alanda MNL hücre adezyonları görüldü.

Sonuç: Medetomidine HCl’ in diğer iki ajana göre, Xylazine HCl’ in Propofole göre daha uzun süre sedasyon ve daha yüksek düzeyde oksidatif stres oluşturduğu, kullanılan ajanların tamamının karaciğer dokusunda histolojik olarak eşit oranda hasar meydana getirdiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Medetomidine HCl, Propofol, Rat, Xylazine HCl.

ABSTRACT

Research of Medetomidine Hcl, Xylazine Hcl and Propofol Used On Rats With Sedative Aim On Biochemical and Histological Effects On Liver

Aim. This study, the effects of different preanesthetic substances in the liver; clinical, biochemical and histolojik assessment of as it was aimed at.

Matharial and Method. In our study, 8-10 weeks old, weighing 180-200 g, 40 Sprague Dawley rats in each group including 5 females and 5 males were divided into 4 groups. Intraperitoneal injection of sterile 0.9% saline control group, the other 3 groups at intervals of a day for 20 days Medetomidine HCl (Group M), Xylazine HCl (Group X) and Propofol (Group P) were performed. Application groups "scoring system for the parameters of the depth of anesthesia" was performed by using the scoring. Liver samples from subjects were examined histologically and biochemically.

Results. Scoring of the depth of anesthesia wasn't determined to statistical significant difference. LPO activity increases of group M and group X while females decreased in Group P. Female rats in all groups increased activity of SOD. Females and males of all groups showed a parallel increase in the level of the enzyme CAT and GPx. Histopathological examination at various levels in all groups except Group SF, MNL cell infiltration, degeneration of cells, sinusoidal dilatation and MNL cell adhesions seen in the portal area.

Conclusion. According to the data collected, Medetomidine HCl sedation formed and oxidative stress created longer than the other two agents, Xylazine HCl sedation formed longer and than Propofol, close to each other anesthetic agents that formed histological damage in liver tissue.

Key word. Liver, Medetomidine HCl, Propofol, Rat, Xylazine HCl

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
CAT	: Katalaz
DNA	: Deokrisibo nükleik asit
GABA	: Gama amino butirik asit
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Gulutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
HCl	: Hidroklorür
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IM	: İnamüsküler
IP	: İnaperitoneal
IV	: İnavenöz
K	: Potasyum
LPO	: Lipid peroksidasyon
MNL	: Mononükleer
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
Na	: Sodyum
O⁻	: Süperoksit
RSH	: Sülfür merkezli radikaller
SOD	: Süperoksit dismutaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Medetomidine HCl kimyasal yapısı	4
Şekil 2.2. Xylazine HCl kimyasal yapısı	6
Şekil 2.3. Propofol kimyasal yapısı	9
Şekil 3.1. 190 gr ağırlığında bir rat.....	16
Şekil 3.2. Gruplara ayrılmış ratlar	17
Şekil 3.3. Ratta intraperitoneal enjeksiyon uygulaması.....	18
Şekil 3.4. Rat karaciğer dokusu	20
Şekil 4.1. Tüm deneklerin canlı ağırlık ortalamalarının günlere göre değişimi	24
Şekil 4.2. Grupların günlere göre canlı ağırlık değişimi.....	25
Şekil 4.3. Ratların cinsiyet-gün canlı ağırlıkdeğişimi.....	25
Şekil 4.4. Uygulama grupları arası anestezi derinliği bulgularını değişimi	27
Şekil 4.5. Grupların LPO değişimi	29
Şekil 4.6. Grupların SOD değişimi.....	29
Şekil 4.7. Grupların CAT değişimi.....	30
Şekil 4.8. Grupların GPx değişimi.....	30
Şekil 4.9. Kontrol grubundaki dişi bir rata ait karaciğer kesit görüntüsü.....	31
Şekil 4.10. Kontrol grubundaki erkek rata ait karaciğer kesit görüntüsü	32
Şekil 4.11. Medetomidin HCl grubundaki dişi ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü	32
Şekil 4.12. Medetomidin HCl grubundaki erkek ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü .	33
Şekil 4.13. Xylazine HCl grubundaki dişi ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü	34
Şekil 4.14. Xylazine HCl grubundaki erkek ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü	35
Şekil 4.15. Propofol grubundaki dişi ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü	36
Şekil 4.16. Propofol grubundaki erkek ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü	37

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Anestezi derinliği parametreleri için skOrlama sistemi.....	19
Tablo 4.1. Anestezi derinliğine ait istatistiksel parametreler	26
Tablo 4.2. Grupların LPO aktivitesine ait biyokimyasal parametreler	27
Tablo 4.3. Grupların SOD aktivitesine ait biyokimyasal parametreler.....	28
Tablo 4.4. Grupların CAT aktivitesine ait biyokimyasal parametreler.....	28
Tablo 4.5. Grupların GPx aktivitesine ait biyokimyasal parametreler.....	28
Tablo 4.6. Histopatolojik incelemeler için skOrlama sistemi	31

1.GİRİŞ

Cerrahi operasyonlarda bugüne kadar çeşitli anestezi maddeleri kullanılmıştır. Genellikle anestezi maddelerin organ ve dokulara toksik bir etki yapmamasına dikkat edilir. Bu yüzden anestezi maddenin çeşitli organ ve dokular üzerine etkileri birçok araştırmacı tarafından çeşitli yönlerden incelenmiş, bunlar arasında en çok üzerinde durulan organ ise karaciğer olmuştur.¹

Karaciğer vücudun deriden sonra en büyük organı ve en büyük bezidir. Karaciğer dolaşım sistemindeki metabolitlerin dönüştürülmesi, toksik maddelerin zararsızlaştırılması, atılımı veya biriktirilmesi görevini yapar. Organizmaya uygulanan çeşitli ilaçlar ve organizmaya alınan çeşitli maddeler oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla karaciğer tarafından metabolize edilir.²

Medetomidine HCl, XylazineHCl ve Propofol, laboratuvar hayvanlarında ve küçük hayvanlarda analjezi ve sedasyonda en çok kullanılan preanestezi ajanlardır. Medetomidine HCl laboratuvar hayvanlarında ve küçük hayvan hekimliğinde en son üretilen ve yaygın olarak kullanılan α_2 adrenoreseptör agonisti bir ilaçtır. Bu gruplar içerisinde yer alan ilaçlara göre daha güçlü ve etkilidir. α_2/α_1 reseptörlere seçicilik oranı 1620 iken, bu oran XylazineHCl'de 160 dır.^{3(s.48)-6}

Medetomidine HCl, uygulama sonrası hızla absorbe edilir. Plazmada büyük çoğunluğu plazma proteinlerine bağlı kalır(%85-90). Yağda eriyen bir madde olarak merkezi sinir sistemine kolay geçer. Organizmada yarılanma ömrü 1-2 saattir. Karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. Yalnızca ratlarda dışkı ile atıldığı bildirilmiştir.⁶

Xylazine HCl, 1962 yılında, Almanya' da insanlardaki hipertansiyon tedavisinde kullanılmıştır. Merkezi sinir sistemindeki α_2 adenoreseptörleri uyararak yüksek ağrı kesici etki oluşturur. İntramüsküler (IM) uygulamadan 10-15 dk, intravenöz

(IV)uygulamadan 3-5 dk sonra tam etkisini gösterir. Vücutta hızla biyotransformasyona uğrar ve 20 kadar metaboliti şekillenir. Xylazine HCl, vücuttan büyük oranda (yaklaşık %70) idrarla,%30'u ise dışkı ile atılır.^{3(s.43-47), 6,7(s.80), 8}

Propofol; 1977 yılında kısa etkili bir ajan olarak kullanıma giren bir alkilfenoldür. Gama amino butirik asit (GABA)'nın aracılık ettiği inhibitör nöronal iletimi kolaylaştırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Enjeksiyondan 20- 60 sn sonra arzu edilen anesteziderinliğini oluşturur. Propofolün etkisi hızlı başlar, kısa sürede karaciğerde konjugasyonla inaktif glukuronit, sülfatlara metabolize olur ve böbreklerden atılır. Yalnızca %2'si dışkı ile atılır. Plazma proteinlerine % 98 oranında bağlanır, IV verilen dozun yalnızca %20'si kanda değişmeden atılır. Anesteziye girişi takiben, solunum baskı altına alınır. Yüksek dozda ya da tekrarlayan dozlarda uygulandığında lipid metabolizmasında ve lipid peroksidasyonunda düşük düzeyde artışa neden olur.^{3(s.125-127), 9- 12}

Medetomidine HCl, Xylazine HCl ve Propofol gibi IV sedatif ajanların metabolizması karaciğerde olmaktadır.^{3(s.48-127)-12}

Çalışmamızda, Medetomidine HCl, Xylazine HCl ve Propofol' ün tekrarlayan dozlarının karaciğer üzerine etkilerinin, deneysel model olan rat üzerinde histolojik ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Geniş bir ifade ile anestezi, canlının bir bilinçsizlik içerisinde bulunmasıdır. Merkezi sinir sisteminin reversibl bir depresyonudur. Anestezi ile immobilizasyon, kaslarda relaksiyon, bilinçsizlik oluşur ve ağrı duyusu ortadan kalkar.^{7(s.85)}

Anestezik maddeler genel olarak genel ve lokal anestezikler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Lokal anestezi, vücudun sınırlı bir alanda duyu kaybıdır. Lokal anestezik ajanlar, sinir aksonu boyunca iletinin ilerlemesini irreverzibl olarak bloke ederek, hedeflenen bölgede anestezi oluşturmaktadır.^{3(s.295-296), 13,14}

Genel anestezide ise anestezik maddeler, ilk olarak cerrahi işlemler sırasında ağrının ortadan kaldırılması ve kas gevşemesi sağlamak için, ikincil olarak evcil ve vahşi hayvanlar ile laboratuvar hayvanlarında diagnostik işlemlerin gerçekleştirilmesi, hayvanların sakinleştirilmesi ve ötenazisi amacı ile uygulanmaktadır.^{3(s.59),7(s.85-88)}

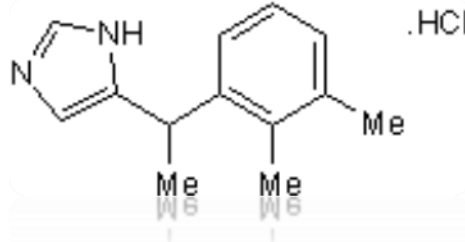
Genel anestezinin dengeli ve güvenli bir şekilde sağlanması için premedikasyon önemlidir. Premedikasyon veya preanestezi; hayvanın daha kolay bir şekilde anesteziye girmesine, anestezinin devamına, aynı zamanda anestezinin rahat ve güven içerisinde sürdürülmesine olanak sağlar. Premedikasyon amacı ile kullanılacak olan preparat, kullanılacak anestezik maddeye, yapılacak operasyonun türü ve süresine, hayvanın kondüsyon durumuna, yaşına, türüne ve sağlık durumuna bağlı olarak değişir.^{3(s.33-34),7(s.79)}

Preanestezik ilaçların kullanım amaçları:

- Hayvanda sedasyonu sağlamak,
- Metabolizmayı yavaşlatarak verilecek anestezik madde miktarını azaltmak,
- Genel anesteziye bağlı oluşabilecek etkileri azaltmak ya da elimine etmek,
- Anestezi sırasında solunum yolunda tıkanıklığa neden olan salivasyon ve bronş sekresyonunu azaltmak,

- Parasempatolitik etki ile gastrointestinal hareketleri azaltıp hastanın kusmasını önlemek,
- Hastanın anestezide sorunsuz girmesini, uygulamanın ağrısız ve eksitasyonsuz oluşmasını sağlamaktır.^{3(s.33-34),7(s.79-80)}

2.1. Medetomidine HCl



Şekil 2.1. Medetomidine HCl kimyasal yapısı

Medetomidine HCl, kimyasal formülü 4-[1-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole hydrochloride'dir (Şekil 2.1).¹⁴ Sentetik non-narkotik bir sedatif madde olan Medetomidine farmakodinamik etkisini, α_2 adreno reseptör agonisti olarak gösterir.^{4,5,15}

Medetomidine HCl ve analogu Detomidine 1970'lerde Finlandiya'da Turku, Farnos araştırma kolu içinde geliştirilmiştir. Evcil hayvanlarda kullanımının yaygınlaşmaya başlamasından sonra, evcil olmayan türlerde de Medetomidine HCl uygulamaları hızlı bir şekilde yayılmıştır.¹⁵

Medetomidine HCl, noradrenalinin arabuluculuk ettiği sinir impulslarını inhibe eden α_2 reseptör agonistidir. Merkezi sinir sistemindeki etkisi, hissi azaltması ve ağrı eşliğini yükseltmesidir. Karaciğerde biyotransformasyona uğrar.¹⁶

2.1.1. Etki Mekanizması

Medetomidine HCl merkezi ve periferal sinir sisteminde hem presinaptik hem de postsinaptik adrenerjik α_2 reseptörlerine etki eder. Bu grup içerisinde yer alan diğer ilaçlara göre daha güçlü ve etkilidir. Medetomidine HCl diğer α_2 adreno reseptör

agonistlerinden daha lipofiliktir ve reseptöre bağlanma yeteneğinin yüksekliğidaha kalıcı etki oluşturmasını sağlar. Etki gücü Xylazine HCl'ninyaklaşık 40 katıdır. Medetomidine HCl'nin α_2/α_1 reseptörlere seçiciliği oranı 1620 iken, bu oran Detomidine' de 260, Xylazine HCl'de ise 160' dır.

Medetomidine HCl, hayvanlara önerilen dozda uygulandığında sedasyon ve analjezi oluşturur. Xylazine HCl ve Detomidine' de olduğu gibi yüksek dozları daha fazla sedasyon oluşturmaz, sadece etki süresini uzatır.^{3(s.48)-5, 8, 17}

2.1.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

α_2 adrenerjik reseptörler periferik ve sentral sinir sisteminde (MSS) nörotransmitter salınımında düzenli rol oynar.¹⁸ α_2 adrenerjik agonist bir sedatif olan Medetomidine HCl, hem periferik hem de sentral sinir sistemi faaliyetleri aracılığı ile sistemik hemodinamik etkiler gösterir.¹⁹ Xylazine HCl gibi MSS' deki ara nöronlarda uyarı geçişini engeller, böylece çizgili kaslarda gevşemeye yol açar. Bazı hayvanlarda kas titremeleri ve sese karşı duyarlılık görülür. Beynin postrema bölgesinde yer alan kusma merkezini uyarabilir. Bu etkiler genelde ağırlığı 10 kg' dan düşük olan köpeklerde sık olarak görülmektedir.⁸

2.1.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

α_2 reseptör agonistlerinin solunum sistemindeki genel etkisi larinkste gevşeme ve öksürüğün baskılanması şeklindedir. MedetomidineHCl'nin mevcut arterial kan basıncında bir değişiklik olmadan solunum sayısını azalttığı bildirilmiştir.^{17,19}Yapılan bir çalışmada da maymunlarda geçici olarak solunum oranının arttığı belirtilmektedir.²⁰

2.1.4.Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

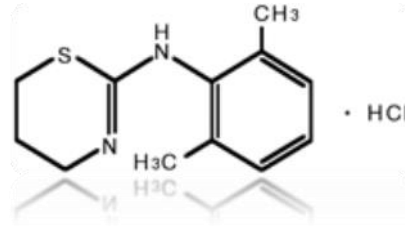
Medetomidine HCl dolaşımdaki kan oksijen konsantrasyonunu azaltıp, kan karbondioksit konsantrasyonunu artırarak kardiyak strese neden olur. Köpeklerde

sıklıkla bradikardi ve bazı hayvanlarda da atrioventriküler kalp blokajına neden olabilir. Ancak atropin ile birlikte kullanıldığında bu etkilerin azaltıldığı bildirilmiştir.²¹

2.1.5. Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkileri

Medetomidine HCl eliminasyonundan sonra serum/plazma yarılanma ömrü 1.60-0.96 saattir. Karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Uygulamanın yapıldığı her hayvan türünde idrarla atılır. Fekal ekskresyon yalnızca ratlarda görülmektedir.¹⁶

2.2. Xylazine HCl



Şekil 2.2.Xylazine HCl kimyasal yapısı

Xylazine HCl'in kimyasal formülü N-(2,6-dimethylphenyl)-5,6-dihydro-monohydrochloride'dir (Şekil 2. 2).^{22,23} Xylazine HCl bir α_2 adrenerjik agonistidir.²⁴

Veteriner hekimliği alanında α_2 adrenoreseptör agonisti olarak kullanılan ilk preanestezik madde olan Xylazine HCl, 1962 yılında Almanya'da insanlarda antihipertansif bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.²⁵ Hayvanlarda sedatif ve analjezik etkisi olduğunun saptanması üzerine 1960' lı yıllarda Avrupa'da ruminantlarda, 1970'lerin başlarında Amerika'da atlarda, 1960 sonlarından itibaren köpeklerde, 1970'lerin sonlarından itibaren de kedilerde sedasyon ve preanestezik medikasyon amacıyla kullanılmıştır.¹⁷

Ticari olarak hazırlanmış preparatlarında yaygın olarak pH 5.5' dir. Berrak, renksiz 1ml enjeksiyonluk çözelti 20,0 mg Xylazine' e eşdeğer 23,3 mg Xylazine HCl ihtiva eder.^{22, 24, 26} Xylazine HCl beyaz renkte, kristalizedir, su, alkol ve metilalkolde kolay, kloroform ve eterde çok az çözünebilir.⁸ İntramüsküler yolla uygulamadan 10 -15

dk., IV uygulamadan 3-5 dk. sonra tam olarak etkisini gösterir, emilim yarı ömrü 2.8-5.8 dk. arasında değişmektedir. Hızla biyotransformasyona uğrar ve 20 kadar metaboliti şekillenir. Yoğun bir şekilde metabolize olmasına bağlı olarak atılım yarı ömrü 30-60 dk.'dır. Tam atılma, uygulama şeklinden ve dozdan bağımsız olarak 2-3 saat içinde olur. Xylazine HCl, büyük oranda idrarla (yaklaşık %70) vücuttan atılırken bir kısmı da dışkı (%30) yoluyla vücuttan atılır.^{3(s.43-47),8,26}

2.2.1. Etki Mekanizması

Narkotik olmayansedatif, analjezik ve iyi bir kas gevşeticidir. Sedatif ve analjezik etkisi, merkezi sinir sistemindeki α_2 adrenoreseptörlerin blokajı ile merkezi sinir sistemini deprese ederek oluşur. Kas gevşetici etkisi ise, merkezi sinir sistemindeki intranöral transmisyonun önlenmesi ile meydana gelir.^{3(s.43-47), 27}

2.2.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

α_2 reseptör agonistleri, α_2 adrenoseptörlere pre vepostsinaptik olarak bağlanıp, membranda intrinsik değişikliğe yol açar ve norepinefrin salınımını engellerler.

Böylece sentral sempatik aktivitede düşüğe (hipotansiyon, sistemik vasküler dirençte artış ve bradikardi), parasempatik tonusta artışa ve periferal sempatik aktivitede(nabız, kardiak çıktı ve kan basıncında) düşüğe neden olurlar.¹⁷

Ratlarda 20mg/kg intraperitoneal (IP) uygulanmasıdenge refleksi kaybına ve ekzoftalmiye neden olur.²⁸

2.2.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Tüm α_2 reseptör agonistlerinde olduğu gibi Xylazine HCl' de solunum sisteminde larynxte gevşeme ve öksürüğün baskılanması şeklinde etki gösterir. Bazen çok az düzeyde respiratorik depresyon (bradypnoe) gözlenebilir. Arteriyel pH, O₂ ve CO₂ değerleri aynı kalmasına rağmen, solunum sayısı genelde düşer. Diğer genel

anestezik ajanlara ek olarak kullanıldıklarında ya da kombine edildiklerinde, solunum sayısı çok daha önemli oranlarda düşer.^{17,29}

2.2.4. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Xylazine HCl uygulaması ile önemli derecede depresan ve aritmojenik etkiler gözlenebilir. Bu değişiklikler; önce kısa süreli bir hipertansiyon, bunu kan basıncı, nabız ve kardiyak çıktıda uzun süreli bir düşüşün izlenmesi şeklindedir. Kan basıncındaki ilk aşamadaki yükseliş, damar çeperlerinde bulunan periferik postsinaptik adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile olur, bu da damar kasında kontraksiyona dolayısıyla vazokonstriksiyona yol açar, α_2 reseptör agonistlerinin yüksek dozda IV ya da IM uygulanması ile daha belirgin olarak gözlenir.¹⁷

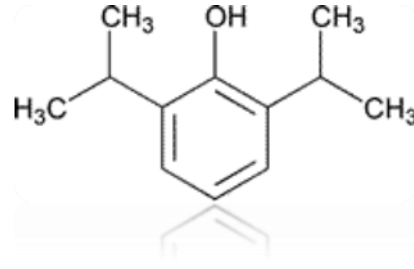
Yapılan çalışmalar, Xylazine HCl ile Ketamine HCl' in IV uygulanmasının, sol arteria carotis ve abdominal aortada vazodilatasyona ve bradikardiye neden olduğunu göstermiştir.³⁰

2.2.5. Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkileri

Xylazine HCl, uygulama dozu ve süresine bağlı olarak ürinyasyon oranı ve sodyum atılımında artışa neden olur. Ancak glomerüler filtrasyon oranı, kan basıncı ve kan akımındaki değişiklikler kısa sürelidir. Plazma glukoz konsantrasyonu ve glukoz atılım oranının arttığı belirtilmiştir.³¹

2.3. Propofol

Propofol' ün kimyasal formülü 2,6-diisopropylphenol' dür (Şekil 2.3).^{32, 33} Yüksek lipid çözünürlüğüne sahip barbitürat olmayan bir ajandır. Hazırlanmış preparatları soya yağı ve lektin emülsiyonu içerir. Açıldıktan sonra herhangi bir şekilde muhafaza edilmez, açıldıktan birkaç saat sonra bakteriyel kontaminasyon başlar.^{34,35}



Şekil2.3. Propofol kimyasal yapısı

Propofol bir anestezi ajan olmasına rağmen, pratikte pre-anestezi ve kısa süreli işlemleri gerçekleştirmek için sedatif amacı ile kullanılmaktadır.³⁴

Propofol'ün suda çözünmemesi nedeniyle, başlangıçta Cremophor EL solüsyonu içinde hazırlanmıştır. İlk klinik çalışmalar Kay ve Rol tarafından 1977' de yapılmış ve Cremophor EL solüsyonu, allerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için, 1983 yılında %10 soya yağı içindeki %1'lik emülsiyonu hazırlanmıştır. 1986' da İngiltere'de, 1989' da Amerika Birleşik Devletleri' nde de ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{36,37}

Preparatın her bir mililitresinde 10 mg propofol, 100 mg soya yağı, 22.5 mg gliserol, 12 mg yumurta lesitini bulunan beyaz renkli bir sıvıdır. Propofol yalnızca IV yolla uygulanır. Damar dışına çıkması doku hasarına neden olmaz. Tek bir doz 5-10 dk gibi kısa anestezi periyotları için yeterlidir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda kan- beyin bariyerinde yarılanma ömrü 2,9 dk.' dir. Propofolün plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %96-99'dur. Propofol, lipofilik özelliğinin fazla olması nedeniyle kandan merkezi sinir sistemine ve periferel dokulara hızlı bir şekilde dağılır. Dağılım yarı ömrü 1.8-9.5 dakika arasındadır.^{3(s.125-127), 7(s.180-181),35, 38,39}

Başlıca karaciğer ve kısmen böbrekte olmak üzere hızla metabolize olur. Metabolitleri suda çözünebilir ve böbrek yoluyla atılır. Propofol' ün %1'i değişmeden idrarla, %2'si dışkıyla atılır.⁴⁰

2.3.1. Etki Mekanizması

Propofol; primer olarak hipnotik etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, barbitüratlar gibi Gama amino butirik asit (GABA)'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Klor (Cl) kanallarının aktivasyonu ile GABA' nın alt ünitesi olan β -1 fonksiyonunu ve inhibitör sinaptik aktivasyonu artırdığı ileri sürülmektedir. Propofolün ayrıca, fenol deriveleri ve lokal anestezikler gibi Sodyum (Na) kanal bloğu yaptığı ve Potasyum (K) kanal bloğu etkisi ile vazodilatasyona neden olabileceği bildirilmektedir.

Propofol ile oluşan uyku süresinin; α_1 adrenoseptör antagonistlerle kısaldığı, α_2 agonistlerle ise uzadığı belirtilmekte ve propofol ile oluşan uykuda, santral sinir sisteminde nöroepinefrojenik nöronal aktivitenin sorumlu olabileceği belirtilmektedir.^{41,42}

2.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Propofol sedatif ve anestezi indüksiyonunda etkin bir IV ajandır. İndüksiyonu takiben intrakranial basıncı, serebral kan akımını ve serebral oksijenlenme hızını azaltır.

Ayrıca GABA reseptörlerine olan etkisiyle sempatik sinir sistemini etkiler. Uygulamayı takiben tonik- klonik nöbetlere benzer hareketler ve spontan gelişen hareketler gözlenebilir.⁴³

2.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Propofol uygulamasını takiben respiratorik sistem sıklıkla etkilenir ve uygulama dozuna ve hızına bağlı olarak solunum depresyonu, apne gelişir ve üst solunum yollarında kollaps şekillenir. Üst solunum yollarında gelişen kollaps, üst solunum yolu dilatör kaslarında depresyon ile birlikte genioglossus kasının fonksiyonunun engellenmesi ile oluşur. Genellikle sedasyon için kullanılan dozlarında solunum

refleksleri korunur. Sedasyon sırasında, propofol epiglottis ve yumuşak damakta obstruksiyona neden olabilir.⁴³

2.3.4. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Propofol IV uygulanmasını izleyen süreçte, arteriyel kan basıncını düşürür ve oluşturduğu vazodilatasyon, sistemik vasküler direncin azalmasına ve doza bağımlı olarak miyokardial kontraktilitenin depresyonuna yol açar. Venöz dilatasyonun, venöz dönüşü azalttığı, böylece kardiyak debiyi düşürdüğü bildirilmiştir.^{43,44}

Propofol indüksiyonundan sonra kalp hızı etkilenmez, baroreseptör yanıt inhibe edilir ve şekillenen hipotansiyon nedeniyle taşikardi oluşmaz. Propofolün sinoatriyal veya normal atriyoventriküler ve aksesör yollar üzerinde doğrudan etkisi yoktur.¹

2.3.5. Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkileri

Propofol, tek doz veya uzun süreli kullanımında, kortikosteroid sentezini ve/veya ACTH sentezine normal yanıtı değiştirmez. Karaciğer, böbrek veya hematolojik parametrelere olumsuz etki görülmemiştir.¹

2.4. Karaciğer Dokusu

Rat karaciğeri; büyük damarlara ve ana safra dallanma biçimine göre segmentlere ayrılır. Hepatositler karaciğerdeki hücrelerin %65'ini, karaciğer hacminin %80'ini oluşturur. Kan, arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşır, kordonlar biçiminde dizilen hepatositlerce işlendikten sonra vena centralisile karaciğeri terk eder. Safra akımı da kan akımının tersi yolu izleyerek karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder.⁴⁵

Karaciğerin yeterli oksijenlenemediği iskemik durumlarda hepatositler etkilenir. İlaçlarda olduğu gibi anestezi ve preanestezi maddelerin metabolizması da karaciğerde olur. Anestezi ve preanestezi maddeler karaciğere giden kan akımında azalmaya yol açarak karaciğer dokusunda hasara neden olurlar.⁴⁵⁻⁴⁷

2.5. Oksidatif Stres

Oksijen canlılar için yaşamsal önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretimi süreçlerinde kullanılır. Oksidatif stresi oluşturan serbest radikaller orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküllerdir. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup, yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir. Lipid, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle etkileşerek hücre yapı ve organellerinde bozukluklara neden olmaktadır.⁴⁸⁻⁵⁰

Serbest radikaller hücrelerde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere saldırarak zarar verir. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler bunları nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Böylece hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunur. Eğer bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş nötralize edilirlerse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye (oksidatif yıkıma) “oksidatif stres” denir.^{49, 51}

2.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; canlı vücudunda birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilen, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Eşleşmemiş elektron biyolojik önemi olan birçok atomda bulunabilir. Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Diatomik oksijenin iki tane eşleşmemiş elektronu olduğundan zaten kendisi de bir radikaldir. Biyolojik sistemlerde önemli serbest radikallerin çoğu oksijen kaynaklıdır. Oksijen, süperoksit grubuna (O^-) bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme

enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığında hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz (CAT), peroksidaz ve glutasyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır.⁴⁹

2.6.1 Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller hücrede endojen ve ekzojen kaynaklı etkenlere bağlı olarak oluşur. Eksojen kaynaklı etmenler arasında parakuat, alloksan gibi kimyasallar, parasetamol gibi ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon hava kirliliği yapan maddeler, sigara dumanı gibi çevresel faktörler, antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucular gibi alışkanlık yapıcı maddeler yer almaktadır.

Mitokondrial ve mikrozomal elektron transport zinciri, aktive olmuş polimorf nükleer lökositler ve makrofajlar (enfeksiyon hastalıkları, enflamatuvar hastalıklar, artrit gibi lokal enfeksiyonlar, lokal yara iyileşmeleri), iskemi, perfüzyon ve hipoksemiden sonra reoksijenasyon, damar tıkanıklığı, şok, cerrahi müdahale bölgelerindeki kansızlık ve sitokrom p450, ksantinoksidaz ve NADPH oksidazın katalizlediği reaksiyonlar da endojen kaynaklı serbest radikalleri oluştururlar.^{52, 53}

2.6.2 Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller etkilerini canlı hücreler için özellikle yaşamsal öneme sahip olan DNA, yağlar, proteinler ve karbonhidratlar üzerinde gösterirler.⁵⁴ Hücre membranının stabilizasyonunu ortadan kaldırarak, hızlı hücre ve doku bozulmalarına neden olurlar. Tüm memeli hücrelerinde milimolar konsantrasyonlarda bulunan Glutasyon (GSH) gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu tiyol ve oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir (RSH) ve proteinlerdeki

hemolitik sülfürlerin karşılıklı bağlanma reaksiyonları disülfid bağı oluşturur. Bu da proteinlerin konfigürasyonlarını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini engeller.^{51,52}

Serbest radikaller, DNA molekülü yeniden sentezlenemeyen ancak kopyalanabilen bir molekül olduğundan, DNA modifikasyonları mutasyonlara ve genetik bozukluklara neden olmaktadır. Bu yüzden DNA hasarının reaktif oksijen radikalleri ile indüklenen hücrel modifikasyonların en önemlisi olduğu düşünülmektedir. Hidroksil radikalının DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girdiği bilinmektedir. Pürin, pirimidin bazlarında ve deoksiriboz iskelette hasara yol açmaktadır. Hidroksil radikali DNA'nın çapraz bağlarına eklenebilmekte ve DNA protein çapraz bağlanmalarının çeşitliliğine yol açmaktadır. Ayrıca peroksinitrit ve nitrojen oksit gibi reaktif nitrojen türleri de DNA hasarına neden olmaktadır.^{52,53}

2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikallerdeki aşırı yüklenme vücut için tehlike oluşturur. Ancak vücudun işlevlerini görebilmesi ve hastalıklardan korunabilmesi içinde gereklidirler. Serbest radikaller vücutta çok hassas bir dengeyle kontrol edilmektedirler. Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, yok eden veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Direkt etki ile oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidan adı verilmektedir.⁵¹⁻⁵³

Antioksidanlar, ekzojen antioksidanlar ve endojen antioksidanlar olarak iki gruba ayrılırlar. Endojen antioksidanları; Süperoksitdismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon-S-Transferaz (GST) gibi enzimlerle enzim olmayan; Melatonin, Seruloplazmin, Transferrin, Miyogloblin, Hemogloblin, Ferritin, Bilirubin, Glutasyon, Sistein, Albümin oluşturur.⁵³

Süperoksitdismutaz, oksijeni katabolize eden hücreleri, süperoksit serbest radikalının zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe

eder.^{1, 53} SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO₂ artışı ile artar. SOD'ın canlılarda yaşamsal etkiye sahip olduğu bildirilmektedir.⁵⁴

Katalaz, hemen hemen bütün memeli hücrelerinde bulunur ve özellikle hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda etkilidir. Katalaz enzim aktivitesinin en yüksek olduğu dokular, karaciğer ve böbrek dokularıdır. Okside edici enzimlerin etkisiyle ortamda oluşan hidrojen peroksiti doğrudan suya dönüştürür. Bu enzimin aktivitesi, ortamdaki hidrojen peroksit konsantrasyonunun çok fazla arttığı durumlarda belirgin olarak artmaktadır.¹ Ortamdaki H₂O₂ konsantrasyonunun düşük olduğu hallerde ise hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan glutatyon peroksidaz (GSH-Px) devreye girerek hidrojen peroksiti ortamdaki uzaklaştırır. Aynı etkileri gösteren katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri, hücre içindeki yerleşim ve etki yerleri bakımından farklılık göstermektedirler. Katalaz enzimi peroksizomlarda daha etkin iken, GSH-Px enzimi başlıca sitozol ve mitokondriyonda daha etkindir.¹

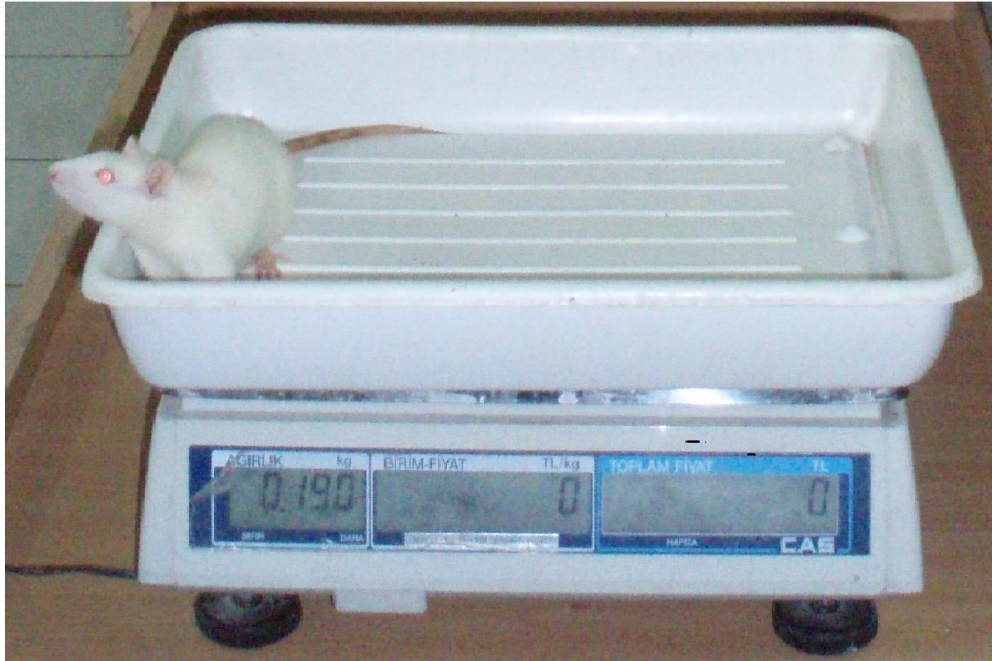
3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 22.10.2010 tarih ve 42 nolu karar ile onaylanan deneysel dizayn protokolü çerçevesinde (Ek-2), Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Çalışmanın hayvan gerecini Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden elde edilen 8-10 haftalık yaşlı, 180-200 gramlık, 40 adet Sprague Dawley ırkı rat oluşturdu (Şekil 3.1).

Histolojik incelemeler için (Nikon Eclipse 50 I, Japonya) kamera ataçmanlı ışık Trinoküler mikroskobu kullanıldı.



Şekil 3.1. 190 gr ağırlığında bir rat

3.2. Metot

Çalışmanın materyalini oluşturan 8-10 haftalık yaşlı, 180-200 gram 40 adet rat, her grupta 5 dişi 5 erkek olmak üzere 4 ayrı gruba ayrıldı (Şekil 3.2). Kontrol grubuna (Grup SF) steril %0,9 serum fizyolojik (İzo-Fleks®, Eczacıbaşı-Baxter, Türkiye) diğer 3 gruba bir gün aralıklarla ile 20 gün boyunca Medetomidine HCl 0,03ml/100gr (Grup M), Xylazine HCl 0,05ml/100gr (Grup X) ve Propofol 0,2ml/100gr (Grup P) olacak şekilde kanlı ağırlıklarına göre doz hesaplaması yapılarak tüm gruplarda IP yolla uygulandı. (Şekil 3.3)

Denekler 21. günde eter inhalasyonu ile anestezide alındıktan sonra, dekapitasyon yapılarak 5 gr ağırlığındaki karaciğer örnekleri alındı ve histolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonu içinde saklandı. Biyokimyasal analiz için alınan 5gr ağırlığındaki karaciğer doku örnekleri -196°C'lik sıvı azot ile mermer bir havan içinde dövülerek toz hale getirildi ve -80°C'lik (Sanyo MDF-U4086S, Japonya) derin dondurucuda saklandı.



Şekil 3.2. Gruplara ayrılmış ratlar



Şekil 3.3: Ratta intraperitoneal enjeksiyon uygulaması

3.2.1. Deney Protokolü

Denekler 5 dişi ve 5 erkek olmak üzere dört gruba ayrıldı. Medetomine HCl, Xylazine HCl ve Propofol uygulamasında kullanılan sedatif maddeler kusma refleksini uyardığından ve mide boş değilse akciğerlere aspirasyon riski oluşturabileceğinden, deneklerde 24 saat önce gıda alımı ve 12 saat önce de su alımı engellendi. Her gruba deneyin 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerinde preanestezik maddeler uygulandı. Deneklerin sedasyon süresince kalp atımları ve solunumlarında düzensizlik olup olmadığı kontrol edildi. Deneklerin sedasyondan çıkmalarını takiben 2. saatin sonunda gıda ve su alımına izin verildi. Deneyin 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 ve 20. günlerinde yalnızca canlı ağırlık ölçümleri yapıldı.

3.2.1.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna (Grup SF) 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerde IP olarak 1ml steril %0,9 serum fizyolojik (İzo-Fleks®, Eczacıbaşı-Baxter, Türkiye) uygulandı.

3.2.1.2. Medetomidine Grubu (Grup M)

İkinci grup (Grup M)' a 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerde 30µ/100gr dozunda IP yolla Medetomidine HCl (Domitor® , Pfizer, Finlandiya) uygulandı.

3.2.1.3. Xylazine Grubu (Grup X)

Bu gruptaki deneklere 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerde IP yolla 0,05ml/100gr dozunda Xylazine HCl (Xylazin Bio %2, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) uygulandı.

3.2.1.4. Propofol Grubu (Grup P)

Bu gruptaki deneklere 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerde, IP olarak 0,2ml/100gr dozunda Propofol (Propofol %1, Fresenius Kabi, İsviçre) uygulandı.

3.2.2. Klinik Değerlendirme

Uygulamadan önce ve uygulama günü olmayan 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 ve 20. günlerde tüm gruplardaki deneklerin canlı ağırlık ölçümleri yapıldı.

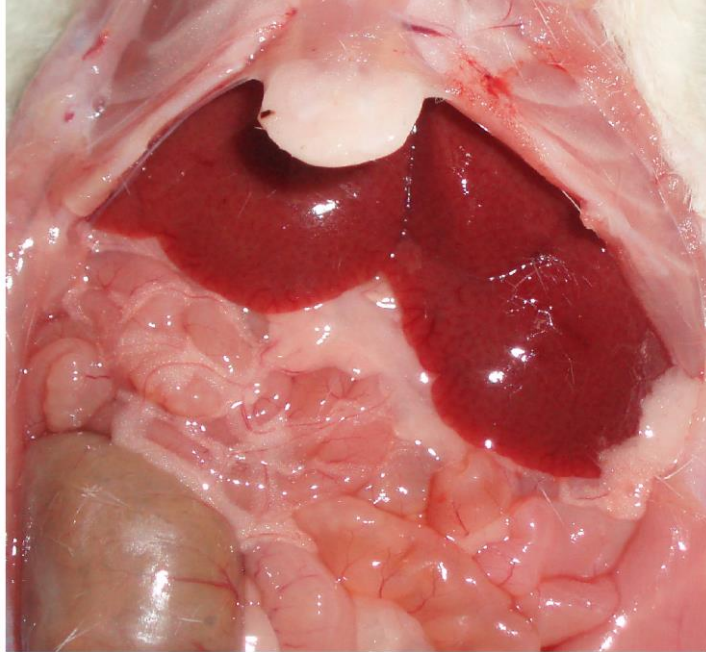
Deneklere 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerde preanestezik maddeler uygulandıktan sonra, “anestezi derinliğinin parametreleri için skorlama sistemi”⁵⁵ (Tablo3.1) kullanılarak klinik değerlendirme yapıldı.

Tablo 3.1.Anestezi Derinliği Parametreleri İçin Skorlama Sistemi

Skor	Spontan Hareket	Pedal Refleks	Palpebral Refleks	Çene Tonusu	Bacak Manipulasyonu
1	Bütün vücut hareketi	Kuvvetli çekme	Göz kırpma ve diğer vücut hareketleri(kafa döndürme gibi)	Artmış tonus	Bacak ve diğer vücut kısımlarının hareketi
2	Bacak, el ya da ayak hareketi	Zayıf çekme (hemen)	Normal göz kırpma	Normal tonus	Manipüle edildiğinde hemen çekme
3	Yüz hareketi	Zayıf çekme (gecikmiş)	Zayıf göz kırpma (hemen)	Azalmış tonus	Zayıf çekme
4	Ellerde veya ayaklarda seğirme	Parmakların extension veya fleksiyonu	Zayıf göz kırpma (gecikmiş)	Minimal tonus	Parmakların extension veya fleksiyonu
5	Hareket yok	Hareket yok	Hareket yok	Tonus yok	Cevap yok

3.2.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Deney protokolünün 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerinde sedatif maddelerin uygulandığı gruplar ve kontrol grubundaki tüm deneklerde 20. gün sonunda gerçekleştirilen sakrifikasyondan sonra 0,5 gr ağırlığında karaciğer dokusu alındı (Şekil3.4) ve biyokimyasal incelemeler için bir havan içinde -196°C'lik sıvı azot ile oğtlerek toz haline getirildi. Toz haline getirilen karaciğer dokuları -80°C'de (Sanyo MDF-U4086S, Japonya) derin dondurucuda saklandı. Her bir rat grubu dokularından 0,5 gr tartıldı, üzerlerine 4,5 ml tampon zltilerden (her parametre için farklı bir tampon sistemi kullanılarak) ilave edilerek 1/10 oranında seyreltildi. Dokular analize alındı. Karaciğer dokusu homojenatlarından elde edilen süpernatantlarda, Katalaz (CAT), Süperoksit dismutaz (SOD), Glutatyon Peroksidaz (GPx) ve Lipid peroksidasyon (LPO) seviyeleri lld.



Şekil 3.4. Rat karaciğer dokusu

3.2.3.1. Doku Homojenatlarının İçerikleri

Doku homojenatlarının hazırlanmasında kullanılan fosfat tamponu çözeltilerinin bileşimi birbirinden farklı ve yapılan enzimatik parametreye uygun olarak hazırlandı.

LPO Homojenat Tamponu; %10 KCl, SOD Homojenat Tamponu; 50 mM, pH 7.8, 10 mM EDTA içeren Fosfat Tamponu, CAT Homojenat Tamponu; 50 mM, pH 7.8, %1 Triton X-100 içeren Fosfat Tamponu, GPx Homojenat Tamponu; 50 mM, pH 7.8, 30 mM KCl içeren fosfat tamponu Őekinde hazırlanarak kullanıldı.

Homojenatlar homojenizatörde 10 dakika süreyle buz üzerinde homojenize edildi. Homojenatlar bir süzgeç kağıdından süzöldükten sonra, soğutmalı santrifüj kullanılarak her enzim için literatürlerde belirtilen hızlarda 4°C’de santrifüj edildi ve hazırlanan bu süpernatantlarda biyokimyasal ölçümler gerçekleştirildi.

3.2.3.2. Parametrelerin Ölçüm Teknikleri

Lipid Peroksidasyon (LPO) Miktarı Ölçümü

Lipid peroksidasyon ölçümü, Ohkawa ve arkadaşlarının⁵⁶ metoduna göre yapıldı. 0,5 g doku üzerine 4,5 ml %10 KCl ilave edilerek homojenize edildi. Homojenatlar, 5000 g 4°C’de 20 dakika santrifüj edildi ve bu süpernatantlar, LPO miktarının belirlenmesinde kullanıldı. Kapaklı deney tüpleri içerisine 250 µl homojenat, 100 µl %8 sodium lauril sulfat (SLS), 750 µl %20 asetik asit, 750 µl %0,08 TBA ve 150 µl distile su pipetlenerek vortekslendi. Karışım 100°C’ de 60 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra üzerine 2,5 ml *n*-bütanol ilave edildi ve ölçüm yapıldı.

Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü

Süperoksit dismutaz aktivitesi Sun ve arkadaşları⁵⁷ tarafından tanımlanan yöntemeye göre ölçöldü. 0,5 gr ağırlığındaki kas dokuları homojenize edildikten sonra 18.000 devirde 1 saat santrifüj edildi. Cam bir spektrofotometre küvetine 2450 µl ölçüm

karışımı (0,3 mM ksantin, 0,6 mM EDTA, 150 µM NBT, 0,4 M Na₂CO₃, 1,2 g/L BSA), 500 µl supernatant, 50 µl ksantin oksidaz eklendikten sonra karıştırılarak, yaklaşık 20 dakika inkubasyona bırakıldı ve 100 µl 0,8 mM CuCl₂ ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı.

Katalaz (CAT) Aktivitesinin Ölçümü

Katalaz aktivitesi, Aebi'nin⁵⁸ bildirdiği yöntem kullanılarak ölçüldü. 0,5 gr doku alınarak üzerine 4,5 ml 50 mM K-fosfat tamponu (pH 7,8) ilave edilerek homojenize edildi. Oluşan homojenat 18.000 devirde 4°C'ta 60 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar katalaz aktivitesi ölçümünde enzim kaynağı olarak kullanıldı. Kuvartz spektrofotometre küveti içerisine son konsantrasyonu 20 mM olacak şekilde H₂O₂ çözeltisinden 1,5 ml konularak, numune çözeltisinden 1,5 ml ilave edildiği anda kronometre çalıştırıldı. Kuvartz küvet alt üst etme sonrası spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda 15 saniye aralıklar ile 3 dakika süreyle ölçülerek absorban azalması kaydedildi.

Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin ölçümü:

GPx aktivitesi, Lawrence ve Burk⁵⁹, un belirttiği metot kullanılarak ölçüldü. 0,5 g doku üzerine 4,5 ml 50 mM K-fosfat tamponu (30 mM KCl içerir ve pH 7,8) ilave edilerek homojenize edildi. Homojenatlar, 18.000 devirde 20 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar GPx aktivitesi ölçümünde enzim kaynağı olarak kullanıldı. Kuvartz spektrofotometre küveti içerisine 2400 µl ölçüm karışımı (son konsantrasyonlar 50 mM KH₂PO₄, 1 mM EDTA, 1 mM GSH, 0,2 mM β-NADPH, 1 mM NaN₃ ve 1 EU/ml GR olacak şekilde) ve 300 µl supernatant konularak birkaç dakika inkubasyona bırakıldı ve sonra 300 µl 0,25 mM H₂O₂ konulur konulmaz kronometre çalıştırıldı. Alt üst etme sonrası spektrofotometrede 340 nm dalga boyundaki absorban azalması, 15 saniye aralıklar ile 5 dakika süreyle, köre karşı kaydedildi.

3.2.4. Histolojik Değerlendirme

Deney protokolünde 20. günün sonunda ratlardan alınan 5gr ağırlığındaki karaciğer dokularına GRUP kod numaraları verilerek % 10 'luk formaldehit solüsyonunda korundu. Gün boyu süren yıkama periyodu sonrasında dehidratasyon (dereceli alkol serilerinden geğirme), saydamlaştırma(ksilen serilerinden geğirme) ve infiltrasyon (parafin serilerinden geğirme) işlemlerinden sonra karaciğer dokuları parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardanmikrotom (Leica, RM2125RT,Çin) ile 5 µm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyandı ve kamera ataçmanlı ışık mikroskobu (Nikon Eclipse, 50 I, Japonya) altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi.

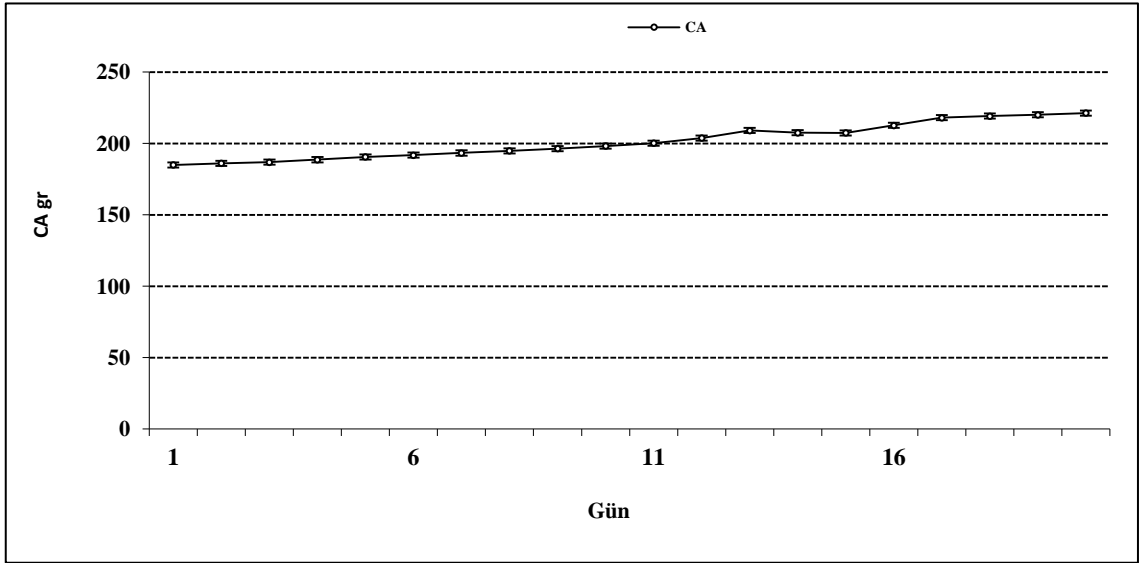
Histolojik değerlendirme için ele alınan karaciğer dokuları mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidal dilatasyon ve dejeneratif hücrelerin yoğunluklarına bakılarak skorlandı. (+++); şiddetli, (++); orta dereceli, (+); hafif ve (-) ise; görülmedi olarak adlandırılarak değerlendirmeleri yapıldı. Histolojik değerlendirme için ışık mikroskobu altında her bir hayvana ait kesit görüntüsü üzerinde x40' lık büyütmede rastgele seçilen 20 alandaki hücreler sayılarak skora yapıldı.

4. BULGULAR

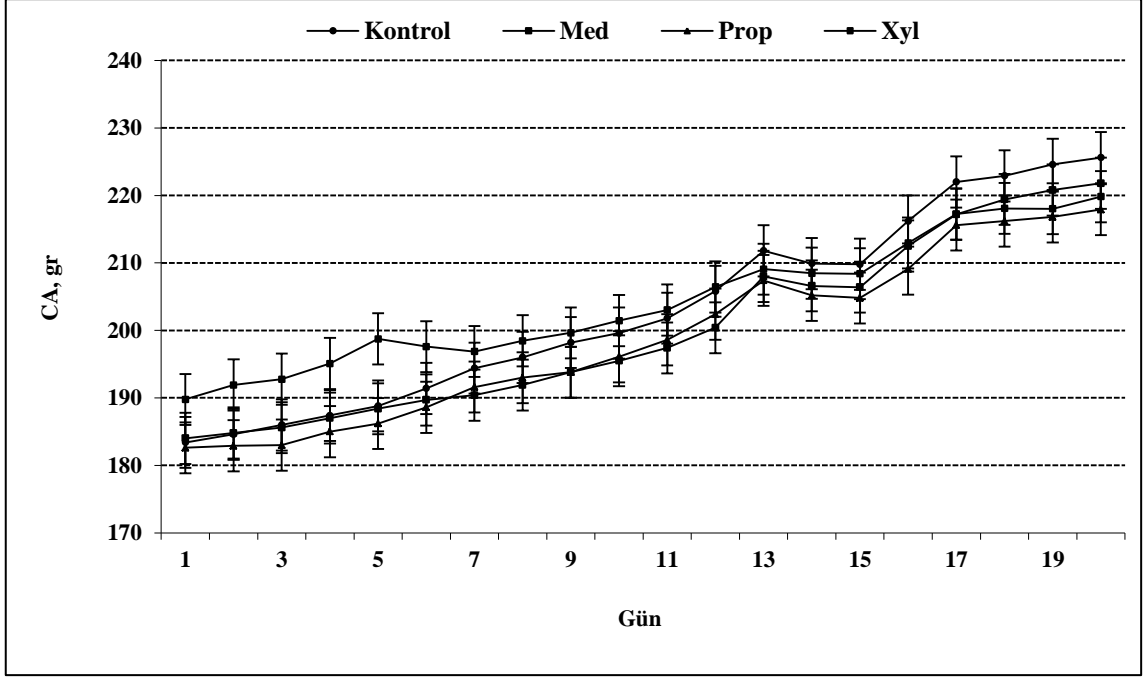
4.1. Klinik Muayene Bulguları

Uygulamadan önce ve uygulama yapılmayan 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 ve 20. günlerde tüm grupların canlı ağırlık ölçümleri yapıldı. Medetomidine HCl uygulanan Grup M' de 2. uygulama gününden sonra dişi ratlardan birinde koordinasyon bozukluğu ile birlikte sinirsel semptomlar ve anormal hareketler görüldü. Semptom gösteren dişi rat gruptan çıkarıldı. Sağlıklı bir rat ile çalışmaya devam edildi.

Uygulama günleri ile canlı ağırlık arasında etkileşimi saptamak için yapılan değerlendirmede gruplar arasında bir fark olmadığı (Şekil 4.1), deneklerin günlere göre canlı ağırlık değişiminin tüm gruplarda birbirlerine paralel olarak arttığı görüldü (Şekil 4.2).

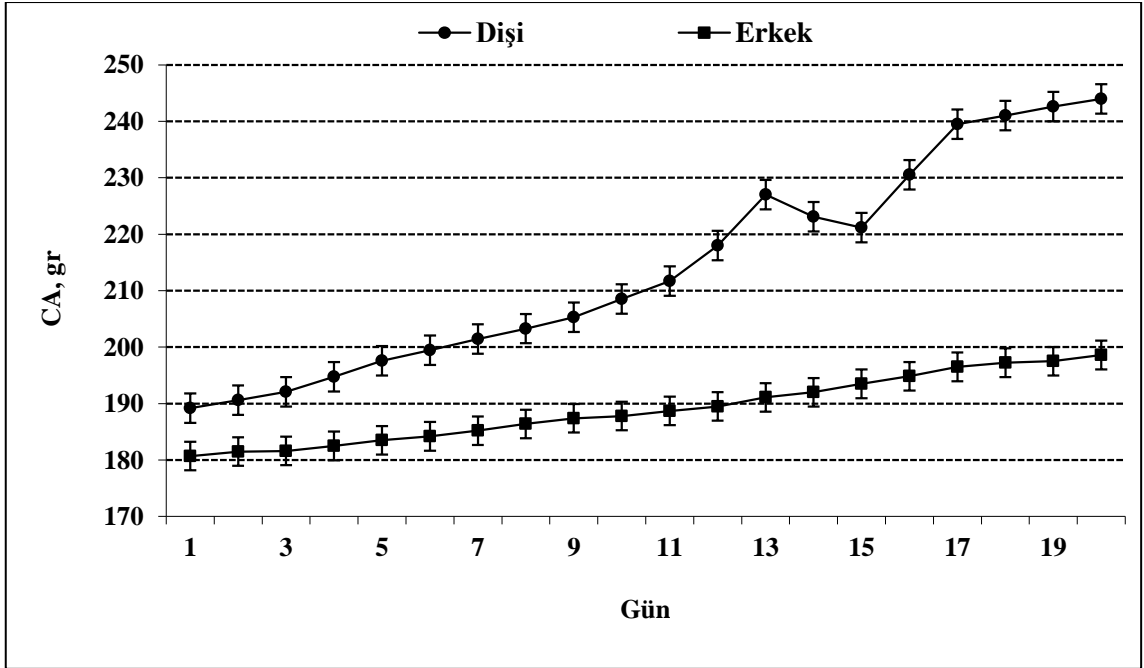


Şekil 4.1. Tüm deneklerin canlı ağırlık ortalamalarının günlere göre değişimi



Şekil 4.2. Tüm gruplarda günlere göre canlı ağırlık değişimi

Deney süresince canlı ağırlık artışı açısından cinsiyetler arasında yapılan değerlendirmede; dişilerin erkeklere göre daha fazla canlı ağırlığa ulaştığı ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Ratların cinsiyet-gün canlı ağırlık değişimi

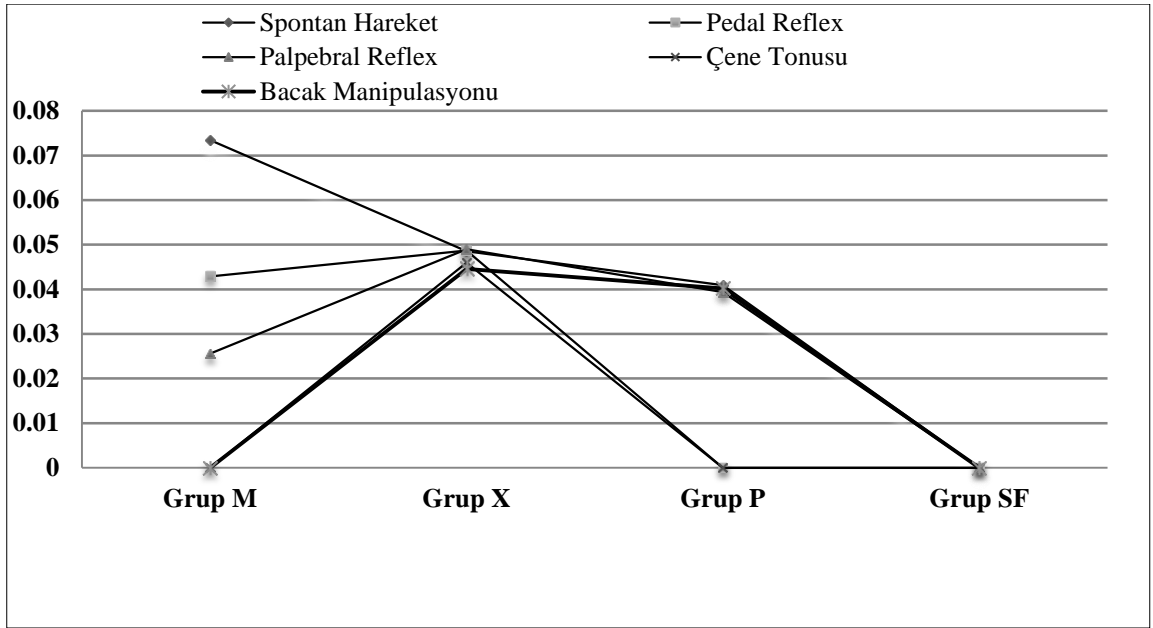
Uygulama grupları, sedasyona alınan ratların uyanma süreleri açısından değerlendirildi. Medetomidine HCl uygulanan gruptaki hayvanların sedasyon süresinin yaklaşık 40 dk. olduğu ve bu sürenin diğer iki gruba göre daha uzun olduğu, Xylazine HCl uygulanan grubun sedasyon süresinin Grup M' den yaklaşık 15 dk. daha kısa sürdüğü, Propofol uygulama grubunda ise sedasyon süresinin birkaç dk. ile sınırlı olduğu görüldü.

Sedatif maddeler tüm gruplara uygulandıktan sonra “anestezi derinliğinin parametreleri için skorlama sistemi”⁵⁵ kullanılarak klinik değerlendirme yapıldı. Skorlama sistemine göre uygulama gruplarının spontan hareket, pedal refleks, palpebral refleks, çene tonusuna ve bacak manipülasyonuna (çekip bırakarak) bakıldı. Hayvanların uyarılara verdikleri tepkilere göre 1 ile 5 arasında skorlama yapıldı(Tablo 3.1).

MedetomidineHCl uygulanan grubun, Xylazine HCl uygulanan gruba göre, Xylazine HCl grubunun da Propofol uygulanan gruba göre daha derin bir sedasyon oluşturduğu tespit edildi. Ancak sedasyon derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi(Tablo 4.1, Şekil 4.4). Gruplar arası istatistiksel değişimi gösteren grafik hazırlandı.

Tablo 4.1. Anestezi Derinliğine Ait İstatistiksel Parametreler

	Spontan Hareket	Pedal Refleks	Palpebral refleks	Çene Tonusu	Bacak Manipülasyonu
Grup M	0.734±4.19	0.042±4.62	0.025±4.93	0±5.0	0±5.0
Grup X	0.485±3.63	0.048±3.62	0.049±4.61	0.046±4.3	0.04±4.27
Grup P	0.04±1.21	0±1.0	0.039±1.19	0±2.0	0.04±1.2
Grup SF	0±1.0	0±1.0	0±1.0	0±2.0	0±1.0



Şekil 4.4. Uygulama grupları arası anestezi derinliği bulgularının değişimi

4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Deney protokolününün 20. günü sonunda ratlardan alınan karaciğer örneklerinde Lipid peroksidasyon (LPO) (Tablo 4.2), Süperoksit dismutaz (SOD) (Tablo 4.3), Katalaz (CAT) (Tablo 4.4) ve Glutasyon peroksidaz (GPx) (Tablo 4.5) enzim aktiviteleri analiz edildi.

Tablo 4.2. Grupların LPO Aktivitesine Ait Biyokimyasal Parametreler

Örnekler		LPO AKTİVİTESİ (nmol/g DOKU)
Madetomidine	Dişi	109.9±0.4
Xylazine		95.3±0.2
Profofol		79.9±0.4
Kontrol		85.0±0.1
Medetomidine	Erkek	71.9±0.3
Xylazine		75.1±0.2
Profofol		68.2±0.1
Kontrol		70.3±0.4

Tablo 4.3. Grupların SOD Aktivitesine Ait Biyokimyasal Parametreler

Örnekler		SOD Aktivitesi (mmol/min/ mg DOKU)
Medetomidine	Dişi	230.1±0.4
Xylazine		189.6±0.5
Profofol		148.0±0.2
Kontrol		118.9±0.3
Medetomidine	Erkek	109.8±0.3
Xylazine		121.7±0.3
Profofol		113.1±0.1
Kontrol		125.1±0.1

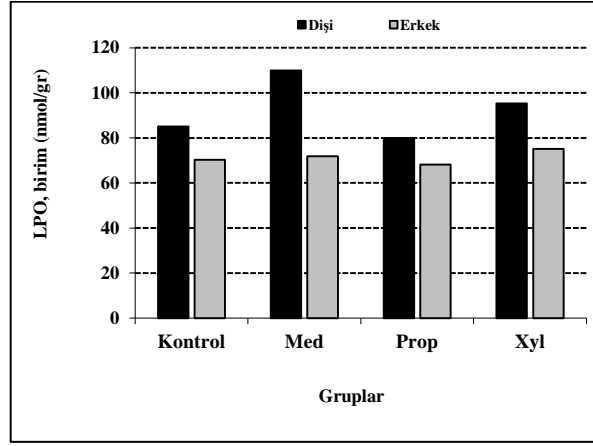
Tablo 4.4. Grupların CAT Aktivitesine Ait Biyokimyasal Parametreler

Örnekler		CAT Aktivitesi (mmol/min/ mg DOKU)
Medetomidine	Dişi	139.9±0.3
Xylazine		109.9±0.5
Profofol		115.0±0.3
Kontrol		99.6±0.7
Medetomidine	Erkek	130.1±0.3
Xylazine		104.9±0.2
Profofol		109.7±0.5
Kontrol		100.3±0.5

Tablo 4.5. Grupların GPx Aktivitesine Ait Biyokimyasal Parametreler

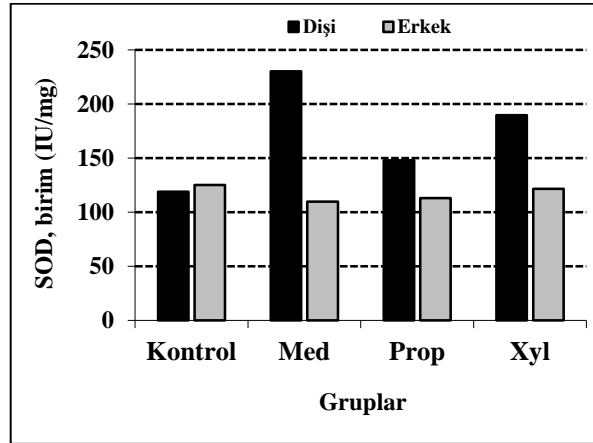
Örnekler		GPx Aktivitesi (µmol/min/mg tissue)
Medetomidine	Dişi	7.03±0.04
Xylazine		8.0±0.05
Profofol		8.6±0.08
Kontrol		9.1±0.05
Medetomidine	Erkek	7.0±0.03
Xylazine		9.1±0.03
Profofol		8.2±0.1
Kontrol		10.0±0.03

Lipidperoksidasyon aktivitesi MedetomidineHCl ve Xylazine HCl dişi gruplarında artarken, Propofol grubunda azaldı. Erkek ratlarda önemli bir fark olmadığı belirlendi (Şekil 4.5).



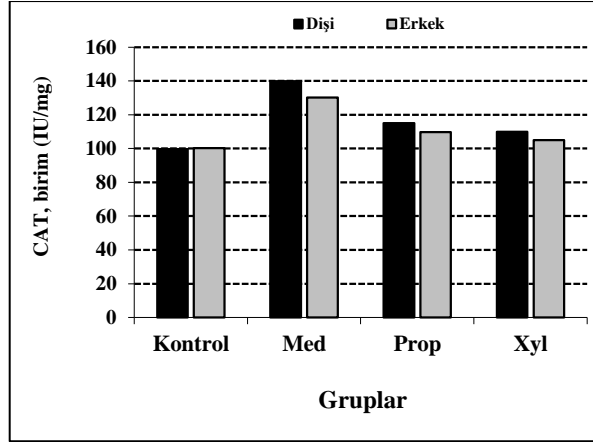
Şekil 4.5. Grupların LPO değişimi

Süperoksit dismutaz aktivitesi tüm grupların dişi ratlarında arttı. En yüksek orandaki artışın Medetomidine HCl grubunda olduğu, erkek ratlarda kontrol grubuna oranla bir fark olmadığı görüldü (Şekil 4.6).



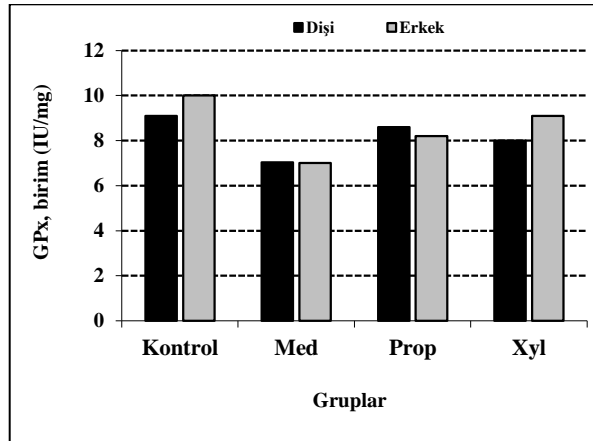
Şekil 4.6. Grupların SOD değişimi

Katalaz enzim seviyesindeki artış dişi ve erkeklerde paralellik gösterdi, ancak dişilerde daha yüksek seviyelerde olduğu belirlendi (şekil 4.7).



Şekil 4.7. Grupların CAT değişimi

GPx seviyesi ise tüm gruplarda paralellik gösterdi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Grupların GPx değişimi

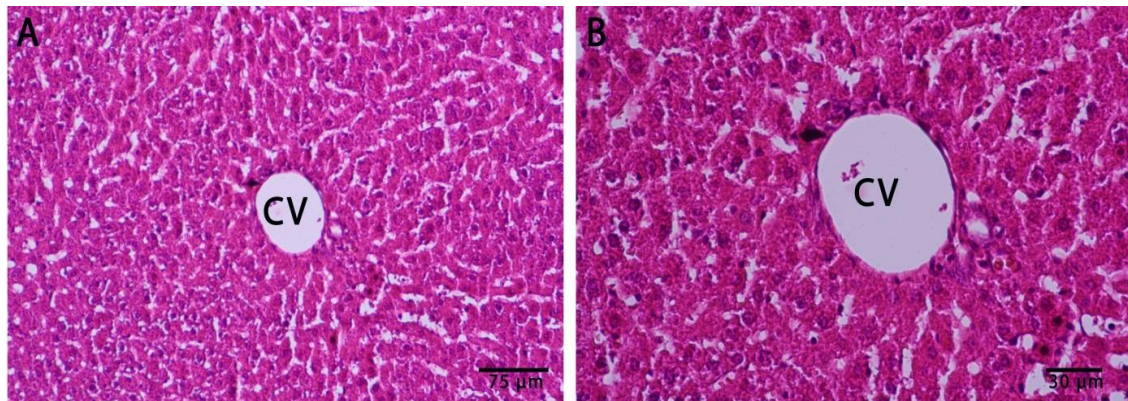
4.3. Histolojik Analiz Sonuçları

Deney protokolününün 20. gününde ratlardan alınan karaciğer örnekleri histopatolojik incelemeler için Haematoksilen Eosine ile boyandı. Örneklerde Sinüzoidal Dilatasyon, Dejeneratif Hücre ve MNL hücre yoğunluğu kriterlerine göre (+++); şiddetli, (++) orta, (+);hafif ve (-); görülmedi, dereceleri ile skorlama yapıldı (Tablo4.6).

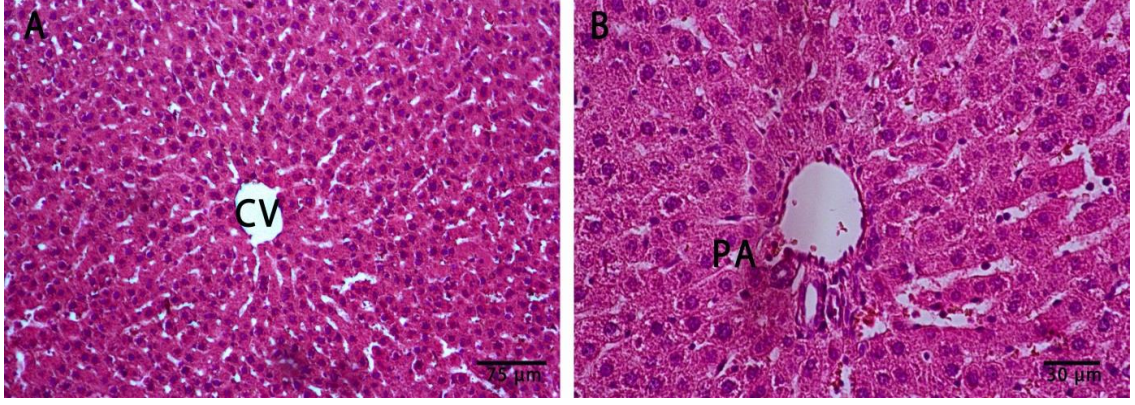
Tablo 4.6.Karaciğer dokusunda histopatolojik incelemeler için skorlama sistemi

	Gruplar	MNL hücre yoğunluğu	Dejeneratif Hücre	Sinüzoidal Dilatasyon
Dişi	Grup SF	-	-	-
	Grup M	++	+++	+++
	Grup P	+++	++	+++
	Grup X	++	+++	++
Erkek	Grup SF	-	-	-
	Grup M	++	+++	+++
	Grup P	+++	+++	++
	Grup X	+++	+++	++

Kontrol grubu örneklerinde, karaciğer dokusunun normal histolojik yapıya sahip olduğu saptandı. Mononükleer (MNL) infiltrasyona, dejenere hücrelere ve patolojik boyutlardaki sinüzoidal dilatasyonlara rastlanmadı (Şekil 4.9,Şekil 4.10).

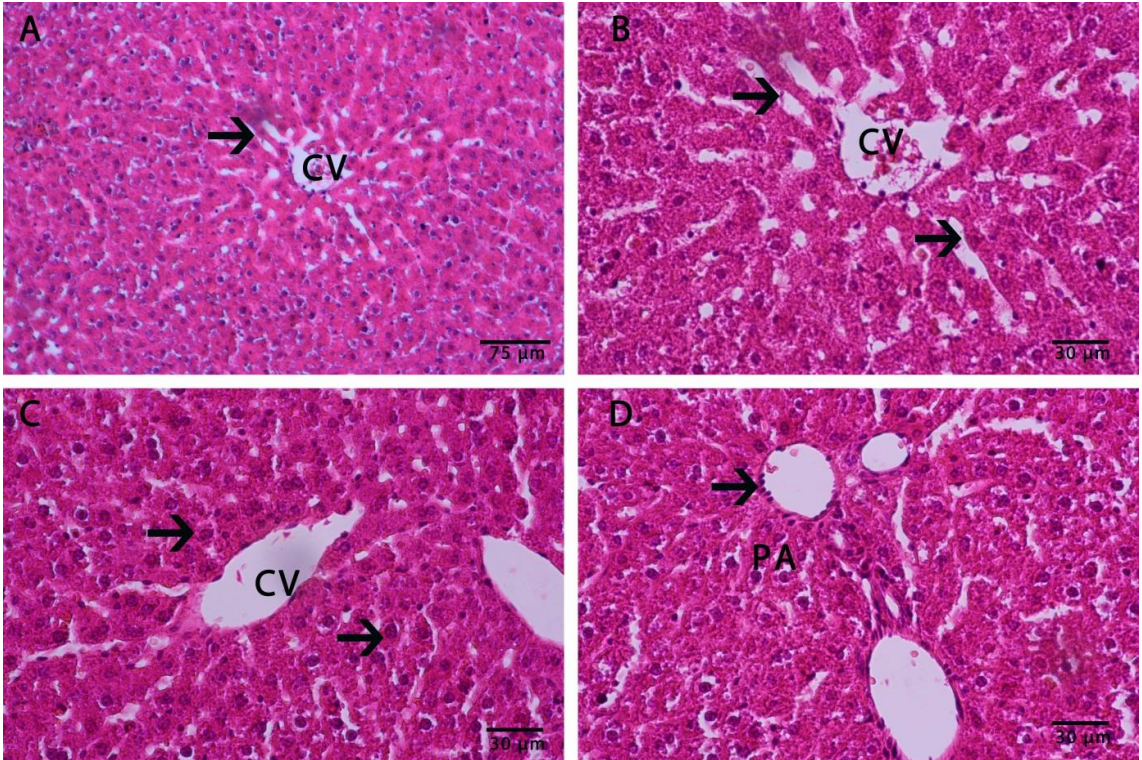


Şekil 4.9.Kontrol grubundaki dişi bir rata ait karaciğer kesit görüntüsü; CV; Sentral Vena, Hematoksilen-Eozin boyaması.(HEx40) Karaciğer normal görünümüne sahiptir.



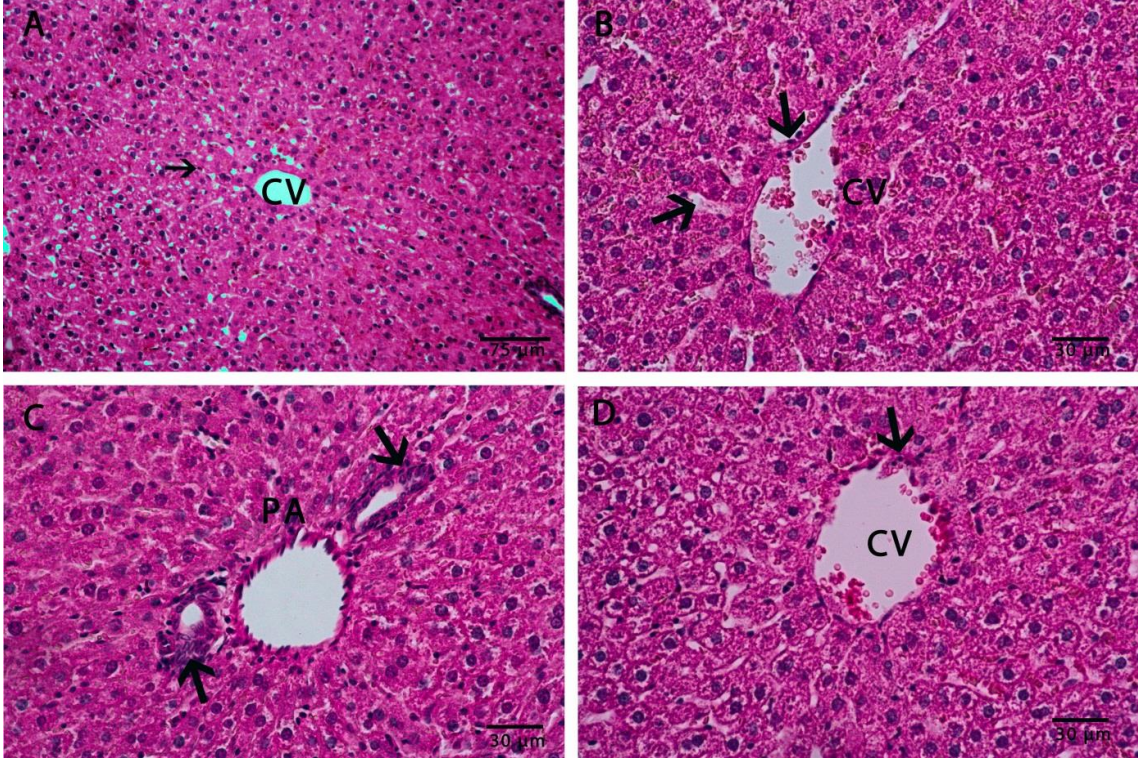
Şekil 4.10.Kontrol grubundaki erkek rata ait karaciğer kesit görüntüsü; **PA**; Portal Alan, **CV**; Central Vena (HEx40). Karaciğer dokusu normal görünümündedir.

Grup M' deki, dişi ratların karaciğer dokularının histopatolojik incelemelerinde; MNL hücre infiltrasyonu ve çok sayıda dejenere hücreye rastlanırken, sinüzoidal dilatasyon ve portal alanda MNL hücre adezyonları da görüldü(Şekil 4.11).



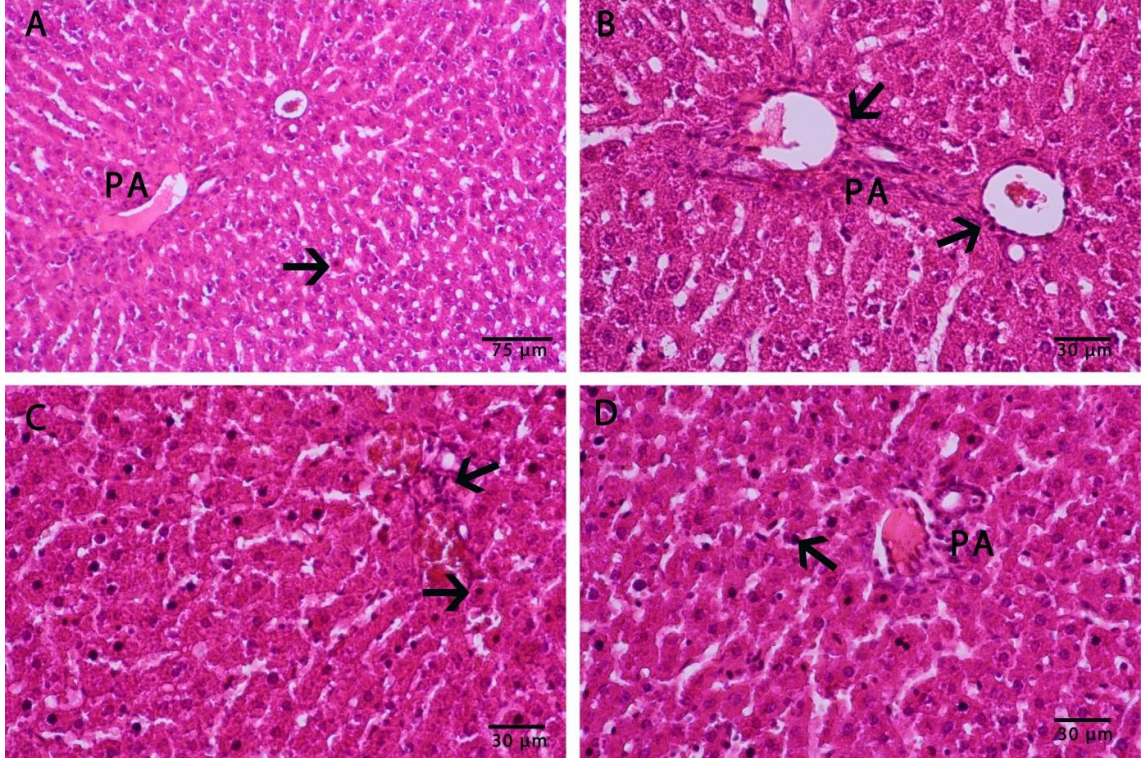
Şekil 4.11.Medetomidin HCl grubundakidişi ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü; **CV**; Sentral Vena, **PA**; Portal Alan, **A, B, C oklar**; sinüzoidal dilatasyon ve dejeneratif hücreleri, **D ok**;MNL hücre adezyonu ve infiltrasyonu göstermektedir.

Aynı gruptaki erkek ratların karaciğer dokusunda yapılan incelemede, portal alanda (PA) orta şiddette MNL infiltrasyonuna rastlanırken, dejeneratif ve sinüzoidal dilatasyonun şiddetli olduğu belirlendi (Şekil 4.12).



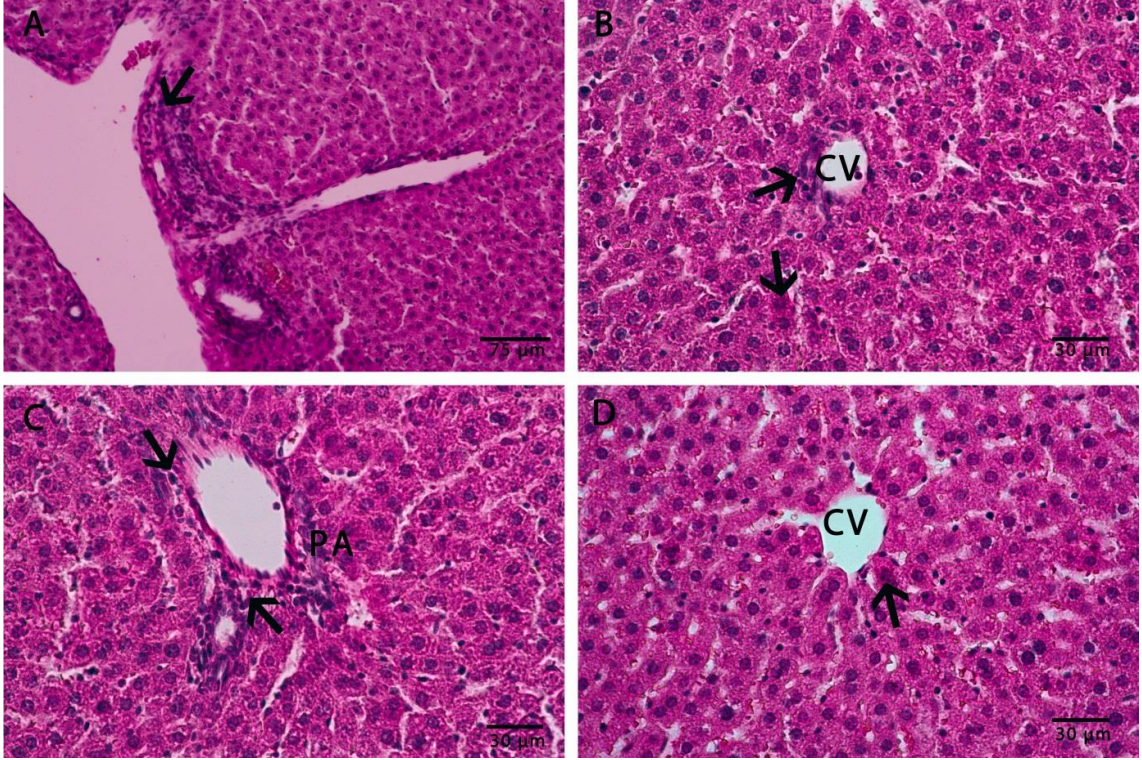
Şekil 4.12. Medetomidin HCl grubundaki erkek ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü; **CV**; Sentral Vena, **PA**; Portal Alan, **A ok**; Kuffer hücreleri, **B oklar**; Sinüzoidal dilatasyon ve dejeneratif hücreleri, **C, D, oklar**; MNL hücre infiltrasyonu ve adezyonu göstermektedir.

Grup X' deki dişi ratların karaciğer dokusu incelemelerinde; dejeneratif ya da apoptotik hücrelerin yoğunluğu fazla iken, orta şiddette MLN infiltrasyonu ve sinüzoidal dilatasyon belirlendi (Şekil 4.13).



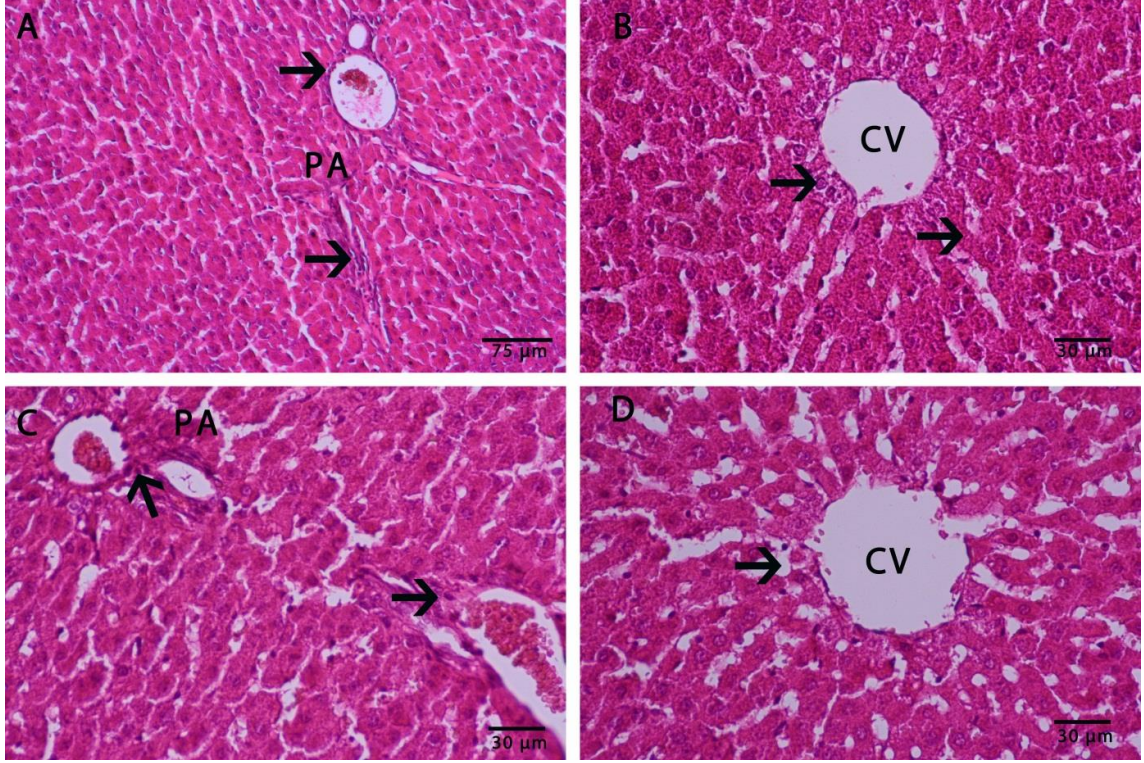
Şekil 4.13.Xylazine HCl grubundaki dişi ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü; **PA**; Portal Alan, **CV**; Sentral Vena, **A, B, C oklar**;MNL hücre adezyonu, **D ok**;Kuffer hücrelerini göstermektedir.

Bu grupta bulunan erkek ratların karaciğer dokularında, şiddetli MNL hücre infiltrasyonu, yüksek oranda hücre dejenerasyonları ve MNL adezyonlarının varlığı damar duvarında görülürken, sinüzoidal dilatasyonun orta şiddette olduğu gözlemlendi (Şekil 4.14).



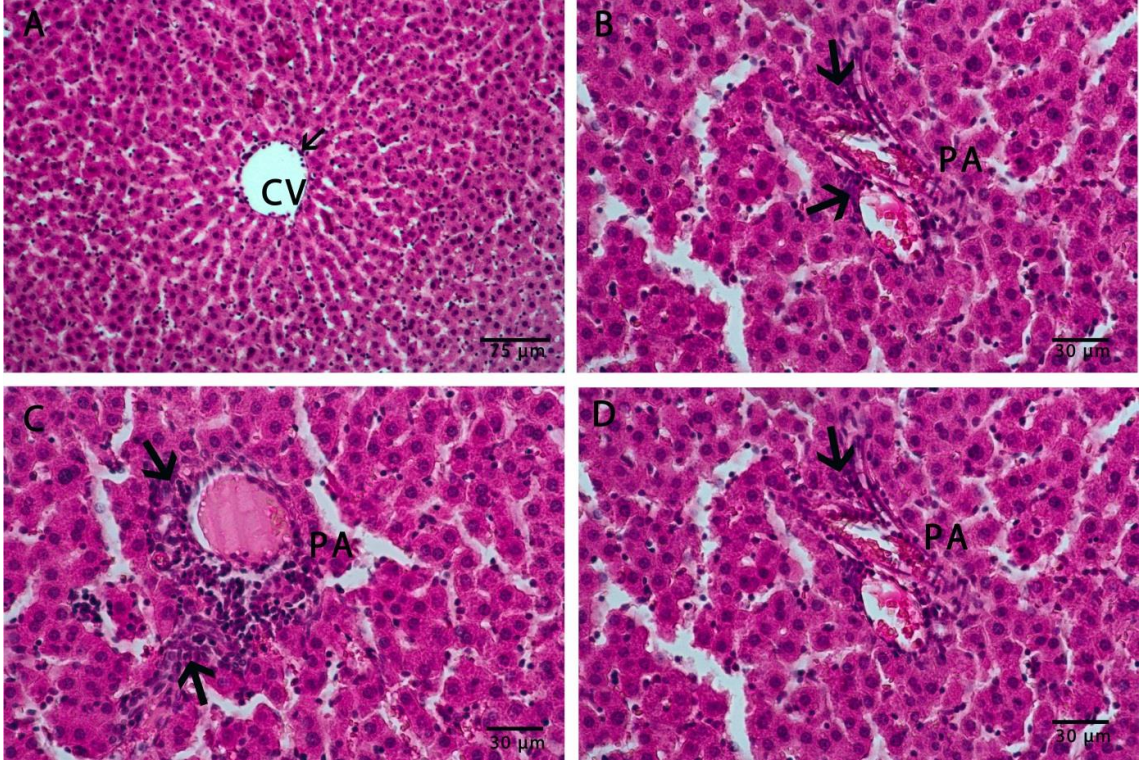
Şekil 4.14. Xylazine HCl grubundaki erkek ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü; **PA**; Portal Alan, **CV**; Sentral Vena, **A, B, C oklar**; MNL hücre infiltrasyonunu ve **D ok**;degeneratif hücreleri göstermektedir.

Grup P' de bulunan dişi ratların karaciğer dokuları histopatolojik incelemelerinde, yoğun MNL hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal dilatasyon gözlenirken, orta şiddette dejenere hücrelere rastlandı (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Propofol grubundaki dişi ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü;. **PA**; Portal Alan, **CV**; Sentral Vena, **A, C, D oklar**; MNL hücre infiltrasyonu, **B oklar**; sinüzoidal dilatasyonu göstermektedir.

Bu gruptaki erkek ratların karaciğer dokularında ise özellikle portal alanda MNL hücrelerinin yoğun olduğu ve damar duvarında adeziv MNL hücreler yoğun olarak belirlenirken, şiddetli dejeneratif hücreler ve orta şiddetli sinüzoidal dilatasyon saptandı (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Propofol grubundaki erkek ratlara ait karaciğer kesit görüntüsü; **PA;** Portal Alan, **CV;** Central Vena, **A, B, C, D oklar:** MNL hücreleri ve dejeneratif hücreleri göstermektedir.

5. TARTIŞMA

İdeal bir anestezi ajanının cerrahi operasyonlarda etkisini çabuk göstermesi, organ ve dokulara toksik etki göstermemesi, kullanılan anestezi ajanının güvenaralığının geniş olması ve anestezi uygulaması kesilir kesilmez hızlı uyanma oluşturması istenir. Son yıllarda IV yolla kullanılan anestezi ve preanestezi ajanlarının kullanımıyla ilgili büyük gelişme olmasına rağmen, halen bu ajanların toksik etkileri gözlenebilmekte ve araştırmalar ajan-doku-organ etkileşimleri üzerine yoğunlaşmaktadır.¹

Ratlar biyolojik ve tıbbi araştırmaların hemen hemen her alanında olduğu gibi anestezi madde kullanılarak gerçekleştirilen araştırmalarda da, uygun büyüklükte olmaları, göreceli olarak yumuşak tabiatlı olmaları, yaşam süresinin çalışmalara uygun olması, metabolik yönden insanlara olan benzerlikleri ve gebelik süresinin kısalığı nedenleriyle tercih edilirler.^{60,61} Saha ve ark.⁶² yaptıkları çalışmada 200- 250 gr'lık Sprague- Dawley ırkı ratlarda Xylazine/Ketamine anestezi altında belirli zamanlarda kan glukoz seviyelerini belirlemişlerdir. Murphy ve ark.⁶³ Midazolam ile Propofol anestezi uygulanmış ratların karaciğer mikrozomalarındaki lipid peroksidasyon düzeyini değerlendirmişlerdir. Zhao ve ark.⁶⁴ Medetomidine HCl sedasyonu ile 220-340gr'lık ratların nöral aktivite ve kan oksijen değerlerini araştırmışlardır. Sumitra ve ark.⁶⁵ intraperitoneal enjeksiyon ile Xylazine HCl/ Ketamine, Diazepam/ Ketamin uygulamış ve çeşitli kardiovasküler ve respiratorik ölçümler yapmış, Alves H N C ve ark.⁶⁶ yine IP enjeksiyon ile Propofol, Medetomidine HCl, Fentanyl uygulamasını 8- 9 haftalık erkek ratlarda gerçekleştirmişler ve anestezi derinliğini, pedal refleks kaybını, solunum oranını, anestezi süresini ve kalitesini değerlendirmişlerdir. Watanabe ve ark.⁶⁷ ergin erkek ratlarda gün aşırı dört gün boyunca Phenobarbital uygulayarak karaciğerde hepatositlerin immunohistokimyasal kalite ölçümlerini yapmıştır. Yapılan literatür taramalarının paralel olarak preanestezi maddelerin karaciğer dokusunda

etkilerini gözlemleyebilmemiz için çalışmamızda da 8- 10 haftalık yaşlı, 180-200 gr ağırlığındaki ratlar kullanıldı.

Gerçekleştirilen deneysel araştırmalar özellikle anestejik maddenin çeşitli organ ve dokular üzerindeki etkileri üzerine yoğunlaşmıştır ve bunlar arasında en çok üzerinde durulan organ ise karaciğer olmuştur. Çünkü karaciğerin dolaşım sistemindeki konumu, metabolitlerin bir araya getirilmesi, dönüştürülmesi, biriktirilmesi ve toksik maddelerin elimine edilmesi için uygundur. Karaciğerde çeşitli ilaçlar ve maddeler oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla zararsız hale getirilir.¹ Çalışmamızda kullandığımız Medetomidine HCl, Xylazine HCl ve Propofol; Veteriner klinikte sıklıkla kullanılan preanestejik ajanlardır. Bu ajanların tamamı karaciğerde metabolize edilmekte, hepatik kan akımını azaltmakta ve karaciğerin yetersiz oksijenlenmesi sonucunda hepatik hipoksi olmaktadır.^{3,6, 9-12, 46, 68} Yaptığımız çalışmada kullanılan ajanların karaciğer dokusunda oluşturdukları etkileri belirlemek amacıyla LPO, SOD, CAT, GPx enzim aktiviteleri ölçüldü. Medetomidine HCl uygulaması yapılan ratlardan alınan karaciğer örneklerinde LPO (Grup M dişi; 109.9, erkek;71.9, Kontrol dişi; 85.0, erkek; 70.3), CAT (Grup M dişi; 139.9, erkek; 130.1, Kontrol dişi; 99.6, erkek; 100.3), SOD (Grup M dişi; 230.1, erkek;109.8, Kontrol dişi; 118.9, erkek; 125.1), Xylazine HCl uygulaması yapılan ratlardan alınan karaciğer örneklerinde LPO (Grup X dişi;95.3, erkek;75.1, Kontrol dişi; 85.0, erkek; 70.3), CAT (Grup X dişi;109.9, erkek;104.9, Kontrol dişi; 99.6, erkek; 100.3), SOD (Grup X dişi;189.6, erkek;121.7, Kontrol dişi; 118.9, erkek; 125.1) ve Propofol uygulaması yapılan ratlardan alınan karaciğer örneklerinde LPO (Grup P dişi; 79.9, erkek; 68.2, Kontrol dişi; 85.0, erkek; 70.3) CAT (Grup P dişi; 115.0, erkek; 109.7, Kontrol dişi; 99.6, erkek; 100.3), SOD (Grup P dişi; 148.0, erkek; 113.1, Kontrol dişi; 118.9, erkek; 125.1) bulguları eşliğinde biyokimyasal olarak değerlendirme yapıldı. LPO aktivitesi dişilerde Grup M ve Grup X' de artarken, Grup

P' de azaldı. Tüm grupların erkek ratlarında LPO aktivitesinde önemli bir fark olmadığı belirlendi. SOD aktivitesi tüm grupların dişi ratlarında arttı. En yüksek orandaki artışın Grup M' de olduğu görüldü. Tüm gruplardaki dişilerde erkeklere oranla CAT enzim seviyesindeki artışın daha yüksek düzeyde olduğu belirlendi ve GPx aktivitesi tüm gruplarda paralellik gösterdi. Histolojik değerlendirmede sinüzoidal dilatasyon, dejeneratif hücre ve MNL hücre yoğunluğu kriterlerine göre Grup M' de, dişi ratların karaciğer dokularının MNL hücre infiltrasyonu, dejenere hücre, sinüzoidal dilatasyon aynı gruptaki erkek ratlarda portal alanda (PA) orta şiddette MNL infiltrasyonu, Grup X' de dişi ratlarda dejeneratif, apoptotik hücreler, orta şiddette MNL infiltrasyonu ve sinüzoidal dilatasyon, Grup X' de bulunan erkek ratlarda MNL hücre infiltrasyonu, hücre dejenerasyonları, Grup P' de bulunan dişi ve erkek ratlarda MNL hücre infiltrasyonu, sinüzoidal dilatasyon, dejenere hücre bulguları eşliğinde değerlendirme yapıldı ve bu bulgular (+++); şiddetli, (++) ; orta dereceli, (+); hafif ve (-); bulgu yok şeklinde skorlandı. Elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik veriler doğrultusunda kullandığımız sedatif ajanlar arasındakaraciğerde daha fazla hasarı Medetomidine HCl' in oluşturduğu saptandı.

Toğal ve ark ⁶⁹ tekrarlayan dozlarda 20 gün süre ile gün aşırı uygulama dönemleri şeklinde propofol uygulamasının karaciğer fonksiyonuna olan etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmışlardır. Rat karaciğeri üzerine tiyopental sodyum, propofol, etomidate ve midazolam etkisini ışık mikroskopik düzeyde inceleyen bir araştırmada¹ 20 gün boyunca gün aşırı uygulamalar ile anestezi madde uygulaması yapılmıştır. Literatür bilgiye paralel olarak karaciğer hasarını biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirebilmek için çalışmamızda 20 gün boyunca birer gün aralıklarla anestezi maddelerin uygulaması tercih edildi.

Kaya ve ark.⁷⁰ tavşanlarda xylazine-tiletamine-zolazepam ve xylazine-ketamine anesteziilerinin kardiyovasküler ve respiratorik etkilerini karşılaştırmışlardır. Xylazine HCl - Tiletamine/Zolazepam grubunda ağrı; kulak ve parmak sıkıştırma 20. 30. ve 40. dakikalarda + olarak belirlenmiştir. Patellar refleks bütün olgularda + - +++ arası, palpebral refleks ise + - ++ arası gözlenmiş, Xylazine HCl - Ketamine grubunda ise, ağrı bulgularında bütün zaman dilimlerinde (20.,30.,40. dk) pozitif bulgular ve düzeyi artmış olarak belirlenmiştir (+ - +++). Patella ve palpebral refleksler bu grupta da “+” veya “+++” olarak izlenmiştir. Lee ve ark.⁵⁵ maymunlarda Ketamine, Ketamine-Medetomidine HCl, Ketamin- Midazolam uygulamalarının anestezi indüksiyon stresini ve fizyolojik parametrelerini incelemişler, anestezi derinliği parametreleri için skorlama sistemi kullanmışlardır. Yapılan çalışmada, çene tonusu, spontan hareketler, palpebral refleks ve bacak maniplasyonu Ketamin- Medetomidine HCl grubunda diğer iki gruba göre önemli derecede yüksek, pedal refleks skoru Ketamin Medetomidine HCl grubunda Ketamine- Midazolam grubuna göre önemli derecede yüksek, Ketamine HCl grubuna göre de yüksek olduğu ancak sonucun anlamlı derecede olmadığını bildirmişlerdir. Ewen ve ark.⁷¹ ratlarda Thiopentone - Pentobarbitone ve Methohexitone, Thiopentone - Propofol uygulayarak anesteziik maddelerin kan plazma seviyesini değerlendirmişlerdir ve sedasyonu baş hareketine göre uyanık (0), hafif uykulu (1), uykulu (2), cevap yok (3) şeklinde skorlamış ve tüm çalışma gruplarında sedasyon skorunu hafif uykulu (1) olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda sedasyon derinliğini belirleyebilmek amacıyla spontan hareket, pedal refleks, palpebral refleks, çene tonusu, bacak manüplasyonu kriterlerine göre skorlama yapıldı. Medetomidine HCl uyguladığımız grubun sedasyon derinliği bulguları en alt seviyede iken, Xylazine HCl uyguladığımız grupta ön ve arka ayaklarda tremorlar, parmaklarda ekstensiyon - fleksiyon hareketi ve çene minimal tonus olduğu görüldü. Propofol uygulama grubuna

normal palpebral refleksi, bacak maniplasyonunda hemen çekme hareketleri belirlendi. Medetomidine HCl uygulanan gruptaki sedasyon derinliğinin, Xylazine HCl ve Propofol uygulama gruplarına göre daha fazla olduğu, ancak uygulama grupları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı saptandı. Örnek verilen ilk iki çalışma ile çalışmamız arasındaki farklılıkların, kullanılan deneklerin farklı olmasından, örnek verilen son çalışma ile çalışmamız arasındaki farklılıkların ise farklı sedatif maddeler kullanılmasıyla kaynaklanabileceği kanısına varıldı.

Serbest radikaller etkilerini özellikle canlı hücreler için yaşamsal öneme sahip olan DNA, yağlar, proteinler ve karbonhidratlara saldırarak gösterirler. Mitokondride oksijenli solunum sonucunda meydana gelen serbest radikallerin alveoler epitel tabakada ve DNA'ya zarar vererek yapısal ve metabolik çeşitli lezyonların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.⁷² Tüm anestezi ve preanestezi ajanlarının karaciğer kan akımını azalttığı ve karaciğer hücrelerinde intoksikasyona neden olduğu bildirilmiştir.^{1,73} Bu maddeler karaciğerde serbest radikal oluşumuna neden olur.⁷² Oluşan bu serbest radikaller lipid peroksidasyonunu başlatarak, başlangıçtaki etki alanlarından difüzyonla diğer bölümlerde yayılır, böylece hücre hasarı tüm dokulara yayılmaya başlar.^{74, 75}

Çalışmamızda 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerde sedatif uygulaması yapılan ratlarda 20. gün sonunda alınan karaciğer örneklerindeki oksidatif reaksiyonları belirlemek amacıyla; LPO, SOD, CAT, GPx enzim aktiviteleri biyokimyasal olarak ölçülerek değerlendirildi.

Allaouchiche ve ark.⁷⁶ Propofol, Sevoflurane ve Desflurane uygulaması sonrasında kan örneklerinde ve bronkoalveolar lavaj sıvısında oksidatif aktivitenin ölçümü için LPO, SOD ve GPx enzim seviyelerini değerlendirmişlerdir. Desflurane uygulamasında alveolar ve plazma LPO seviyesinin önemli derecede yükseldiği,

propofol anestezisinde alveolar ve plazma LPO seviyesinin azaldığı, sevoflurane kullanımında değişiklik olmadığı ve tüm anesteziiklerde SOD ve GPx seviyesinde önemli değişiklikler olmadığını gözlemlenmişlerdir. Yaptığımız çalışmada alınan karaciğer örneklerinde Propofol uygulaması yapılan ratlarda LPO (Grup P dişi; 79.9, erkek; 68.2, Kontrol dişi; 85.0, erkek; 70.3) ve GPx (Grup P dişi; 8.6, erkek; 8.2, Kontrol dişi; 9.1, erkek; 10.0) düzeylerinde azalma, SOD (Grup P dişi; 148.0, erkek; 113.1, Kontrol dişi; 118.9, erkek; 125.1) enzim seviyesinde dişi ratlarda artış belirlenirken, erkek ratlarda azalma görüldü. SOD seviyesindeki bu farklılığın, örnek çalışmada kan ve lavaj sıvısı değerlendirilmesine, çalışmamızda ise karaciğer dokusu kullanılmasından kaynaklanmış olabileceği kanısına varıldı.

Cruz ve ark.⁷⁷ erkek ratlar kullanarak, beyin, karaciğer, akciğer, kalp ve aorta dokularında oksidatif strese propofolün etkisini araştırmışlardır. Propofolün hem karaciğer hem de beyin dokusunda GPx aktivitesini azalttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda propofol uygulaması yaptığımız ratların karaciğer dokularında literatür bilgiye paralel olarak GPx (Grup P dişi; 8.6, erkek; 8.2, Kontrol dişi; 9.1, erkek; 10.0) enzim aktivitesinin azaldığı tespit edildi. GPx seviyesindeki bu azalmanın, propofolün karaciğer dokusunda düşük oranda oksidatif stres oluşturmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Sarıtaş ve ark.⁴⁴, erkek köpeklerde propofolün kardiovasküler sistem üzerine antioksidan etkilerini araştırmış, Propofol infüzyonunun 15. ve 120. dakikalarında plazma SOD ve LPO aktivitelerinin ölçümlerini yapmışlar ve sonuç olarak SOD ve LPO enzim aktivitelerinin azaldığını belirlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada alınan karaciğer örneklerinde Propofol uygulaması yapılan ratlarda LPO (Grup P dişi; 79.9, erkek; 68.2, Kontrol dişi; 85.0, erkek; 70.3) enzim aktivitesinde azalma, SOD (Grup P dişi; 148.0, erkek; 113.1, Kontrol dişi; 118.9, erkek; 125.1) enzim seviyesinde dişi

ratlarda artış belirlenirken, erkek ratlarda azalma görüldü. Kaynak çalışma ile çalışmamızdaki enzim aktivitesindeki farkın, hem çalışmalarda kullanılan hayvan türlerinin ve metabolizma hızlarının farklı olmasından, hem de biyokimyasal incelemelerde kullanılan örneklerin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Murphy ve ark.⁶³ Midazolam ile Propofol anestezisi uygulanmış ratların karaciğer mikrozomalarındaki LPO düzeyini değerlendirmişlerdir. Propofol uygulaması yapılan ratlarda, Midazolam uygulaması yapılan ratlara oranla karaciğer dokusunda LPO direncinin önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. Çalışmamızda da Propofol uygulaması yapılan ratlardan alınan karaciğer örneklerinde LPO (Grup P dişi;79.9, erkek; 68.2, Kontrol dişi; 85.0, erkek; 70.3) aktivitesinde azalma olduğu belirlendi. Literatür bilgiyle paralellik gösteren bulguların, aynı sedatif maddenin kullanılması ve aynı tür hayvanda çalışma yapılmasındankaynaklandığı kanısına varıldı.

Pekcan ve ark.⁴⁸, keçilerde Propofol ve İzoflurane uygulamasının plazma LPO ve eritrosit SOD ve CAT aktivitelerini değerlendirmişler, Propofol uygulaması sonrası LPO enzim seviyesinde azalma, SOD ve CAT seviyelerinde artma tespit etmişlerdir. Çalışmamızda Propofol uygulaması yapılan ratlardan alınan karaciğer örneklerinde LPO (Grup P dişi;79.9, erkek; 68.2, Kontrol dişi; 85.0, erkek; 70.3)aktivitesinde azalma, CAT (Grup P dişi; 115.0, erkek;109.7, Kontrol dişi; 99.6, erkek; 100.3) aktivitesinde grubun tüm deneklerinde artma ve SOD (Grup P dişi; 148.0, erkek; 113.1, Kontrol dişi; 118.9, erkek; 125.1) enzim aktivitesinde dişi ratlarda artış belirlenirken, erkek ratlarda azalma görüldü. Enzim aktivitelerindeki bu farklılığın çalışmalarda kullanılan hayvan türlerinin farklılığından ve literatür bilgide kan, çalışmamızda ise karaciğer dokusu kullanmamızdankaynaklanabileceği kanısına varıldı.

Toğal ve ark.⁶⁹ tekrarlayan dozlarda propofol uygulamasının karaciğer fonksiyonuna histopatolojik etkilerini araştırmışlardır. Kontrol ve propofol grubundaki

histopatolojik değişiklikleri fokal nekrozu, hidropik dejenerasyonu, fibrozisi, granülom oluşumunu 1, 2, 3 şeklinde skorlayarak belirlemişlerdir. Propofol grubunda fibrozis ve granülom oluşumunun kontrol grubuna göre bir derece daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bayram¹ rat karaciğeri üzerine tiyopental sodyum, propofol, etomidate ve midazolam etkisini ışık mikroskopik düzeyde incelemiştir. Propofol uygulanan rat grubunun karaciğer doku kesitleri histolojik olarak incelemiş; hepatositlerde granüler dejenerasyon, nekroza giden hücre grupları, vasküler konjesyon, hepatositlerde piknotik çekirdek, parankimde, perivasküler ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları ve safra kanalı proliferasyonu tespit etmiştir. Yaptığımız çalışmada tekrarlayan dozlarda Propofol uygulanan ratlardan aldığımız karaciğer dokularının histopatolojik incelemesinde, portal alanda ve damar duvarında MNL hücre yoğunluğu belirlendi, şiddetli dejeneratif hücrelere ve orta şiddetli sinüzoidal dilatasyona rastlandı. Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bulguların literatür bilgilerle benzer olduğu gözlemlendi.

Gopalan ve ark.⁷⁸ Sprague-Dawley ırkı ratlarda Tribromoethanol–Medetomidine HCl kombinasyonunun güvenliğini ve geri dönüşümlü anestezi etkisini araştırmışlardır. Karaciğerin mikroskopik muayenesinde; Tribromoethanol-Medetomidine HCl grubu ve kontrol grubunda normal histolojik durum korunmuşken, Tribromoethanol grubunda yaygın sentrilobular konjesyon gözlemlenmiştir. Çalışmamızda Medetomidine HCl uyguladığımız grupta çok sayıda MNL hücre infiltrasyonu ve dejenere hücreye rastlanmıştır. Histolojik bulgular arasındaki bu farklılığın literatür bilgide anestezi kombinasyonunun uygulanmasından, çalışmamızda her grupta sadece bir ajan kullanılmasından kaynaklanabileceği kanısına varıldı.

6. SONUÇ

Günümüze kadar birçok anesteziik madde geliştirilmiş ve kullanılmıştır, ideal özellikte anesteziik madde geliştirilmesi çalışmaları halen sürdürölmektedir. Geliştirilen ve kullanıma sunulan anesteziik maddelerin organ ve dokulara yaptığı etkiler farklı hayvan türlerinde çok yönlü araştırmalarla ortaya konulmuş ve konulmaya devam etmektedir. Günümüze kadar kullanılan ve halen kullanılmakta olan birçok anesteziik ajan ile gerçekteşirilen tüm araştırmalar, ajanların etki mekanizmaları ve doku-organ ve sistemik etkilerinin bilimsel veriler eşliğinde değerlendirilmesini sağlamış, böylece anesteziik ajan kullanımının yol açtığı avantaj ve dezavantajlar ortaya konulmuştur. řu ana kadar gerçekteşirilen, halen sürdürölen ve gelecekte de yapılacak araştırmaların ortak hedefi, ideal özellikteki anesteziik madde elde edilmesi olacaktır.

Birçok araştırıcı anesteziik ajanların farklı organlarda oluşturduğu etkileri ve doku hasarını belirlemek için araştırmalar gerçekteşirmiş ve bunlar arasında en çok üzerinde durulan organ karaciğer olmuştur. Bu bilgiler ışığında ve literatür veriler doğrultusunda dizayn edilen ve ratlarda gerçekteşirilen çalışmamızda, preanesteziik ajan olarak gúnařırı tekrarlayan dozlarda 20 gün boyunca Propofol, Medetomidine HCl ve Xylazine HCl kullanıldı. Ratlara 20. gün sonunda ötenazi yapılarak, Propofol, Medetomidine HCl ve Xylazine HCl'nin oluşturduğu etkileri belirlemek amacıyla karaciğerde biyokimyasal ve histolojik olarak incelemeler yapıldı. Elde ettiğimiz verilerle, Medetomidine HCl'nin diğer iki ajana göre ve Xylazine HCl' nin Propofole göre, daha uzun süre sedasyon ve daha yüksek seviyede oksidatif stres oluşturduğu ve çalışmamızda kullandığımız tüm anesteziik ajanların karaciğer dokusunda histolojik olarak eşit oranda hasar meydana getirdiği saptandı.

KAYNAKLAR

1. Bayram D. Sıçan Karaciğeri Üzerine Tiyopental Sodyum, Propofol, Etomidate ve Midazolam İsimli Anestezik Maddelerin Etkisinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2005.
2. Dundee LW. *Intravenous Anesthesia*. 2 nd Ed. Hong Kong, Longman Group 1988: 160-183
3. Topal A. *Veteriner Anestezi*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
4. Scheinin H, Virtanen R, Macdonald E, Lammintausta R, Scheinin M. Medetomidine — a novel α_2 -adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1989, 13: 635-651.
5. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 1988, 150: 9-14.
6. Rular Area Veterinary Services. Anesthetic Agents. http://www.ruralareavet.org/PDF/Anesthesia-Anesthetic_Drugs.pdf. 3 Ağustos 2011
7. Koç B, Sarıtaş ZK. *Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon*, 1. Baskı. Malatya: Medipres Matbaa Yayıncılık Ltd. Şti, 2004.
8. Kaya S. Narkotik Olmayan Ağrı Kesiciler. İçinde: Kaya S (editör). *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji Cilt 1*,. Ankara, Medisan Yayınevi, 2002: 394-398
9. Kaya S. Genel Anestezikler. İçinde: Kaya S (editör). *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji Cilt 1*, Ankara, Medisan Yayınevi, 2002: 285-287
10. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. Elsevier inc, 2005:317-326
11. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. İstanbul, Logos yayıncılık, 1997: 83-108
12. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*, 11. Baskı. Ankara, Feryal Matbaa, 2005:672-677

13. Çukurova Üni. Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi. Anestezikler, Trankilizanlar, Analjezikler ve Nöromusküler Blokan Ajanlar. <http://lokman.cu.edu.tr/tibdam/anestezikler.html>. 26 Temmuz 2011
14. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *European journal of Pharmacology*. 1988, 150(1-2): 9-14
15. Applications in Veterinary Medicine and Wildlife Management. Medetomidine hydrochloride. <http://www.zoopharm.net/drugs/medetomidine.php>. 1 Ağustos 2011
16. Salonen JS. Pharmacokinetics of Medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1989: 49-54.
17. Okumuş Z. Köpeklerde α_2 adrenoseptör agonistleri ve antagonistlerinin etkileri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 2003, 9: 68-73.
18. Altman JD, Trendelenburg AU, MacMillan L, Bernstein D, Limbird L, Starke K, Kobilka BK, Hein L. Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in α_2 -adrenergic receptor knockout mice. *Molecular Pharmacology*, 1999, 56: 154-161.
19. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC. The effects of the stereoisomers of the [alpha]2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology*, 1991, 75: 499-511.
20. Capuano SV, Lerche NW, Valverde CR. Cardiovascular, respiratory, thermoregulatory, sedative, and analgesic effects of intravenous administration of medetomidine in rhesus macaques (*macaca mulatta*). *Laboratory animal science*, 1999, 49: 537-544.
21. Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. *Journal of the British Veterinary Association*, 1991, 129: 310-313.

22. Soback S. Xylazine. <http://www.fao.org/docrep/W4601E/w4601e0f.htm>. 13 Augustos 2011.
23. Liaison S. Xylazine Hydrochloride. *Veterinary Drugs*, 2005, 29: 2040
24. Cheeran JV, Chandrasekharan K, Radhakrishnan K. Tranquilization and translocation of elephants. *Journal of Indian Veterinary Association Kerala*, 2002, 7: 42-46
25. John CT, Ragenia S, Joseph WD. Xylazine Sedation Antagonized with Tolazoline. *Food Animal*, 1999, 20: 1-9
26. Drug Information Online. Xylazine HCl Injection. <http://www.drugs.com/vet/xylazine-HCl-injection.html>. 18 Augustos 2011
27. The Canadian Council on Animal Care. Xylazine. http://www.ccac.ca/en/_/education/niaut/vivaria/analgesia/xylazine. 18 Augustos 2011.
28. Colpaert FC. Effects of putative α -adrenoceptor antagonists and of other compounds on the loss of the righting reflex and on exophthalmia induced by xylazine in the rat. *Drug Development Research*, 1986, 7: 125–140.
29. Fontanini A, Spano PF, Bower JM. Ketamine–xylazine-induced slow (1.5 hz) oscillations in the rat piriform (olfactory) cortex are functionally correlated with respiration. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23: 7993– 8001.
30. Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, Laacke-Singer L, Schuster T, Erhardt W. Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2010, 74: 200–208.
31. Miller JH, McCoy KD, Coleman AS. Renal actions of the alpha2-adrenoceptor agonist, xylazine, in the anaesthetised rat. *New Zealand Veterinary Journal*, 2001, 49: 173-180.

32. Karen AR. Propofol. *Pharmacopeial Forum*, 1996, 30: 1645.
33. Aartsa L, Heeb R, Dekkerb I, Jongb J, Langemeijera H, Bastb A. The widely used anesthetic agent propofol can replace α -tocopherol as an antioxidant. *Febs Letters*, 1995, 357: 83–85.
34. Proceedings of The North American Veterinary Conference. Propofol: The Good and Bad. Florida, 2006;20: 123
35. Dutta S, Matsumoto Y, Gothgen NU, Ebling WF. Concentration–EEG effect relationship of propofol in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997, 86: 37–43.
36. St. Bonaventure University. Propofol. http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/anesthesia/site/content/v02/020268r00.HTM, 22 Ağustos 2011
37. Daniel D. Propofol. *Gastroenterology Nursing*, 2006, 29: 176- 178.
38. Aydın T, Güleç S. Sedation for esophagogastroduodenal endoscopy. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2011, 2: 61-67
39. Eroğlu A. Subanesteziik Dozlarda Ketaminin Desfluran, Sevofluran ve Propofol Anestezisi Sonrasında Postoperatif Derlenme ve Kognitif Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, 2007.
40. Demirel CB. Propofol ve Desfluran Anestezisinin Asetaminofen ile Hasar Oluşturulmuş Rat Karaciğeri ve Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. <http://projeler.gazi.edu.tr/index.php?process=SUMMARY&rid=3754>. 20 Ağustos 2011.
41. Aun CST. New intravenous agents. *British Journal of Anaesthesia*, 1999, 83: 29-41.
42. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H. Alpha-2 adrenoreceptor activity affects propofol- induced sleep time. *Anesthesia and Analgesia*, 2002; 201-206.
43. Daniel DM. Propofol. *Gastroenterology Nursing*. 2006, 29; 176-178

44. Sarıtaş ZK, Apaydın N, Zorlutuna A, Ulus F, Koç B. Köpeklerde propofol anestezisinin kardiyovasküler sisteme etkileri ve antioksidan özelliği. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 2006, 12: 24-28.
45. Patoloji. Karaciğer Hastalıkları http://www.patoloji.gen.tr/karaciger_hast_2004.htm. 21.06.2012
46. Proceedings of the European Veterinary Conference - Voorjaarsdagen, Anesthesia of Geriatric Patients With Mitral Insufficiency. Amsterdam,2010: 46-47
47. Proceedings of the European Veterinary Conference- Voorjaarsdagen. What Analgesic, When and Why? Amsterdam, 2009;1-2
48. Pekcan Z, Çınar M, Gürkan M, Kumandaş A. Ankara keçilerinde propofol ve izofluran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2011, 6: 217-222.
49. Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis. *Androloji Bülteni*, 2009, 37; 131-136.
50. Akkuş T. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 1995: 1-80.
51. Kurt N. Yaşa Bağlı Olarak Antioksidan Enzimlerinin Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) Aktivitelerinin ve Malondialdehit (MDA) Seviyesinin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2008
52. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2004, 15: 91-96.
53. Delibaş N, Özcankaya R. Serbest radikaller. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1995, 2: 11-17.
54. Doğan E. Farklı Kemik Greftlerinin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Klinik, Radyolojik, Biyokimyasal ve Histolojik Olarak Araştırılması. Sağlık Bilimleri

Enstitüsü Cerrahi (Veteriner) Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2012

55. Lee VK, Flynt KS, Haag LM, Taylor DK. Comparison of the effects of ketamine, ketamine–medetomidine HCl, and ketamine–midazolam on physiologic parameters and anesthesia-induced stress in rhesus (*macaca mulatta*) and cynomolgus (*macaca fascicularis*) macaques. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2010, 49: 57–63.

56. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351–358.

57. Sun Y, Larry WO, Ying LA. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497–500.

58. Aebi H. Catalase. *Method Enzymol* 1984; 105: 121-126.

59. Baccanari DP. Coupled oxidation of NADPH with thiols at neutral pH. *Biochem and Biophys* 1978; 191: 351-357.

60. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In: Fox JG, Anderson LC, Lowe FM (eds). *Laboratory Animal Medicine*, 2nd ed. New York, Academic Press, 2002; 121-167.

61. Hetherington CM, Doe B, Hay D. Mouse Care and Husbandry. In: Jackson JJ, Abbott CM (eds). *Mouse Genetics and Transgenics: A Practical Approach*. Oxford: University Press, 2000; 22-23.

62. Saha JK, Xia J, Grondin JM, Engle SK, Jakubowski JA. Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for preclinical models. *Experimental Biology and Medicine*, 2005, 230: 777-784.

- 63.** Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, Davies MJ, Jones JG. The effect of propofol anaesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes. *European Journal of Anaesthesiology*, 1993, 10:261-266.
- 64.** Zhao F, Zhao T, Zhou L, Wu Q, Hu X. Bold study of stimulation-induced neural activity and resting-state connectivity in medetomidine-sedated rat. *Neuro Image*, 2008, 39: 248-260
- 65.** Sumitraa M, Manikandana P, Raob KVK, Nayeemc M, Manohard BM, Puvanakrishnan R. Cardiorespiratory effects of diazepam-ketamine, xylazine-ketamine and thiopentone anesthesia in male wistar rats- a comparative analysis. *Life Sciences*, 2004, 7: 1887–1896.
- 66.** Alves HNC, Silva ALM, Olsson IAS, Orden JMG, Antunes LM. Anesthesia with intraperitoneal propofol, medetomidine, and fentanyl in rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2010, 49: 454–459
- 67.** Watanabea J, Mondoa H, Takamoria Y, Takedaa K, Kanamuraa S. Effect of phenobarbital on intralobular expression of CYP2B1/2 in livers of rats: Difference in the expression between single and repetitive administrations. *Biochemical Pharmacology*, 2000, 60: 285–291
- 68.** Güneş Y. Yeni inhalasyon ajanları ve hepatotoksisite. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2011, 20: 270-277.
- 69.** Toğal T, Göğüş N, Erk G, Kanbak O. Tekrarlayan dozlarda propofol uygulamasının karaciğer fonksiyonuna biyokimyasal ve histopatolojik etkileri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 1998, 5: 7- 10.
- 70.** Kaya Ü, Apaydın N, Kaya A, Koç B. Tavşanlarda xylazine- tiletamine-zolazepam ve xylazine-ketamine anesteziyelerinin kardiyovasküler ve respiratorik etkilerinin karşılaştırılması. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 2002, 8: 63-68

- 71.** Alastair E P, Naaznin S, Sheldon H. During sedation: effects of barbiturates and propofol in the rat. *Canadian Journal of Anesthesia*, 1995, 42: 532-540
- 72.** Schmassmann A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 1998, 104: 43–51.
- 73.** Karadal EA. SIRS ve Sepsis Hastalarında Deksmetomidin ve Propofolün İmmün Sistem Üzerine Etkileri. Tıp Fakültesi Anestezi Ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2009.
- 74.** Yılmaz S, Bahçecioğlu Hİ. Karbontetraklorür ile siroz oluşturulmuş ratlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzim ve pirüvat kinaz aktiviteleri. *Turkish Journal Of Veterinary And Animal Sciences*, 2000, 24, 25–28.
- 75.** Blázovics A. Oxidative stress and liver disease. *Orv Hetil*, 2004, 145(38):1937-1942.
- 76.** Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesthesia & Analgesia*, 2001, 93: 981-985.
- 77.** Cruz JP, Sedeño G, Carmona JA, Cuesta FS. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesthesia & Analgesia*, 1998, 87: 1141- 1146
- 78.** Gopalan C, Hegade GM, Bay TN, Brown SR, Talcott MR. Tribromoethanol-medetomidine combination provides a safe and reversible anesthetic effect in sprague-dawley rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2005, 44: 7-10

EKLER

Ek-1: ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Emine Merve ÖZER
Doğum tarihi	: 29.10.1985
Doğum yeri	: Ordu
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel	:04422360880
Faks	:04422360881
E- mail	: emerve.vet@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Trabzon Lisesi (2002)
Lisans	: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2003-2008)
Yüksek lisans	: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı (2009-2012)

Ek-2: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRÜ ÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-76
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

22.10.2010
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA


25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 21.10.2010 tarih ve 1844 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Zafer OKUMUŞ'un yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Sedatif Amaçla Kullanılan Medetomidine, Ksilazin ve Propofol'ün Karaciğer Üzerindeki Biyokimyasal ve Histolojik Etkileri" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 22.10.2010 tarih ve 9 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 42 no'lu karar ile araştırmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

T.C. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ Veteriner Fakültesi Dekanlığı	
Gelen Evrak	1882 22.10.2010


Prof. Dr. Mustafa ATASEVER
Başkan

Toplantı Tarihi : 22.10.2010

Toplantı Sayısı : 9

KARAR NO : 42- Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Zafer OKUMUŞ'un yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Sedatif Amaçla Kullanılan Medetomidine, Ksilazin ve Propofol'ün Karaciğer Üzerindeki Biyokimyasal ve Histolojik Etkileri" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 21.10.2010 tarih ve 1844 sayılı yazıları ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; Karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Kampus/ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr