

Köpeklerde midazolam ve acepromazine'nin ketamin HCL ile kombine anestezisinin kardiyopulmoner etkileri ve bu etkilerinin flumezanil ile geri döndürülmesi

İsmail Alkan^a Zafer Okumuş^b Burhanettin Baydaş^c Loğman Aslan^a
Musa Gençcelep^a Bahtiyar Bakır^a Tuncer Çakmak^a

^aYüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE
^bAtatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE
^cYüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Özet: Bu çalışma, Y.Y.Ü Veteriner Fakültesi Cerrahi Kliniğinde değişik yaşta 10 adet melez köpek üzerinde gerçekleştirildi. Midazolam, acepromazine, ketamin HCL ve flumezanil uygulamalarından sonra kalp grafisi, klinik semptomlar, vücut ısısı, respirasyon ve pulzasyon düzenli aralıklarla kontrol edildi. Uygulamalarda her hangi bir komplikasyon gözlenmedi. Flumezanil ile anesteziden çıkış süresi her iki grupta ortalama 30 dakika olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Midazolam, Acepromazine, Ketalar, Flumezanil, Anestezi.

Cardiopulmonar effects of midazolam and acetpromazine and ketamin HCL anesthesia in dogs, and recovering after flumezanil injection

Abstract: This study was performed in ten cross-bred dogs which were at different ages at the University of Yuzuncu Yil, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Surgery. Clinical symptoms, rectal temperature, respiration, pulsation and ECG were taken at regular intervals after midazolam, acepromazine, ketamin HCL and flumezanil application to the dogs. Otherwise complications did not develop after applications of these drugs. Recovering from the anesthesia after flumezanil injection took about 30 minutes in both groups.

Keywords: Midazolam, Acepromazine, Flumezanil, Ketamin HCL, Anesthesia, dogs.

GİRİŞ

Midazolam; insan, laboratuvar hayvanları, tavşan ve domuzlarda anksiyolitik, hipnotik, antikonvulzant ve muskuloöleksan amaçla kullanılan bir benzodiazepine trunkilizandır (1-7). Kanada kazları ve güvercinlerde minimal düzeyde kardiyopulmoner değişiklikler oluşturarak harika diye tanımlanan sedasyon sağladığı belirtilmektedir (3, 4). Suda diazepam'dan daha fazla erimesi güvenilirliğini artırmakta, ayrıca vücuttan hızla elimine olması da diğer bir avantajı olarak göze çarpmaktadır (1, 8). İnsanlarda, primer indüksiyon ajan olarak kullanıldığı gibi, subanestezik dozu da sedatif ve hipnotik amaçlı olmak üzere üç önemli seçenek için kullanılmasının yanısıra diğer opioid kombinasyonlarla birlikte de uygulanabilmektedir (1, 9).

Sağlıklı küçük hayvanlarda, midazolamın yalnız başına İ.V. veya İ.M. verilmesi anesteziyi indüklemeye.

Bu nedenle ketamin, thiamylal ya da thiopental ile kombine biçimde uygulanmaktadır (6, 7).

Benzodiazepinler, Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) bir çok alanda nöyrotansmitter Gamma Amino Butirik Asit'in (GABA) etkilerini engelleyerek allosterik etki göstermektedir. Bunu da postsinaptik klor kanalını açarak gerçekleştirmekte, ancak barbitüratlar gibi her açılma sırasında değil, hücrenin hiperpolarizasyonuna neden olarak yapmaktadır. Benzodiazepin reseptörleri barbitürat, GABA ve spesifik klor kanal reseptörlerinden ayrıdır. Bunlar; postsinaptik ve presinaptik olarak 2'ye ayrılırlar (9).

Midazolam, alfentanyl'le kombine olarak yaklaşık aynı dozda 4-5 mg/kg/dk dozunda köpeklerde akciğer transplantasyonu için uygun anestezik indüksiyon şartlarını sağlamaktadır (9). Acepromazine yaygın kullanılmasına rağmen halen farmakokinetiği ve metabolizması üzerinde çözümlenemeyen noktalar

olduğu vurgulanan bir fenothiazin türevidir (10, 11). Sedatif ve tranklizan özellikleri vardır. Ancak bu etkileri tek başına yeterli olmadığı için özellikle zayıf hayvanlarda (at, kedi, köpek) tavsiye edilmez. Bu nedenle de ketamin, tiletamine+zolezepam gibi disosiyatiflerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Dozu 0.55-1.1 mg/kg İ.M.-İ.V. 'dür. Analjezik etkisi zayıf olduğu için travmatik yaralarda kullanılmamaktadır (9-12).

Ketamin HCl; tek başına kullanıldığında beklenilmeyen taşikardi, hipertansiyon ve MSS 'ni uyarıcı etki gösterir. Barbitüratlara benzer biçimde membran iyon kanallarının açılmasını bloke eder ve GABA'nın sinaptik transmisyonunu kolaylaştırır. Ketamin HCl'nin reseptörleri, opioidlerin sigma reseptörlerine benzer etki göstererek, MSS'de eksitasyon, anksiyete, taşipnea, taşikardi, delirium, disfori ve midriazise neden olur. Muskuloröleksan etkisi zayıf olduğundan xylazin, acepromazine, droperidol ve benzodizepinlerle kombine biçimde kullanılmaktadır. Premedikasyon amacıyla dozu 2.4-3 mg/kg/saat'tir (9) .

Köpeklerde nadiren, kedilerde ise oldukça fazla gözlenen Hipertrofik Kardiomyopati'de, acepromazine, ketamin ve midazolam kullanılmaktadır. Ancak acepromazine'nin yüksek dozları vazodilatasyona neden olmakta ve kalp vuruş sayısını düşürmekte, bu nedenle de düşük dozları tercih edilmektedir. Bunun yararı myokardial oksijen tüketiminin azalmasıdır. Ketaminin yüksek dozları da benzer etki göstermektedir. Ketamin aynı zamanda kalp aritmisinde kateşolamin girişini düşürmektedir. Midazolam'la kombine oxymorphone ya da butarphanol gibi neuroleptanaljezikler de bu amaçla kullanılabilir (9).

Flumezanil; midazolam'ın sedatif etkisini bütünüyle geri çeviren bir benzodiazepine antagonistidir (13, 14, 15). Bilindiği gibi benzodiazepine'ler MSS üzerinde amnestik, sedatif, muskulo-relaksan ve anksiyolitik etkiler göstermektedir. İşte bütün bu etkileri flumezanil tersine çevirmektedir (9, 13). Kedi ve köpeklerde önerilen dozu 0.1 mg/kg İ.V. dür. Bu doz 5 mg/kg ketamin HCl ve 0.5 mg/kg'lık midazolamın etkisini tamamen tersine çevirmektedir (9,15) .

Bu çalışmanın amacı, süratli biçimde gelişen ve modernizasyonu alabildiğince hızlanan klinik veteriner hekimliği hizmetlerinin, özellikle anesteziyelerden kaynaklanan, postoperatif sürenin uzaması, bekleme, rehabilitasyon ve ölüm gibi risklerin ortadan kaldırılabilmesi dolayısıyla anestezi olanakların daha güvenilir biçimde geliştirilmesine katkı sağlamaktır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Kliniği' nde değişik yaşta 10 adet

melez köpek üzerinde gerçekleştirildi. Olgulara ait kan örnekleri Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D. 'nda, kalp grafileri Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dahiliye A.B.D. 'nda çekildi. Elektrokardiyograf cihazı 1mV=10 mm ve yazdırma hızı 25mm/sn olacak şekilde ayarlandı. Dalgaların süre ve amplitüdlerinin değerlendirilmesi II. derivasyonda yapıldı. Olgular 5'erli 2 gruba ayrıldı. 1. Gruba Midazolam 0.2 mg/kg İ.V., 2. Gruba acepromazine 0.05 mg/kg İ.V. uygulandı. İki grupta da 3. ve 5. Dakikalarda kalp grafileri düzenli olarak çekildi. Aynı anda yeteri oranda kan, V. Cephalica Antebrachii ve V. Cephana Parva'dan alındı. Yine olguların vücut ısısı (T), solunum sayısı (R) ve kalp atım sayısı (P) saptandı.

İkinci gruba da 10. dakikada ketamin HCl 10 mg/kg İ.V. uygulandı. Kalp grafisi, R, P, T bulguları, anesteziyeye giriş süreleri, 3 dakika sonra takip edildi. Şirurjikal anestezisi dönemi'nde, değişik bölgelere ensizyonlar yapıldı. Yara dudakları dikildikten sonra, anestezinin tam 20. dakikasında 0.015mg/kg İ.V. dozunda flumezanil uygulanarak, anesteziden geri dönüş süresi tespit edildi (Tablo 3).

BULGULAR

Midazolam, acepromazine, ketamin HCl ve flumezanil uygulamalarından sonra saptanan klinik bulgular tablo1, tablo 2 ve tablo 3'de sunulmuştur.

Buna göre;

Midazolam uygulamasından 30-40 sn sonra, eksitasyon ve pupilla dilatasyonu gözlemlendi.

T: 38,4 C, P: 96, R: 44 idi. 10-15 dakika sonraki ketamin HCl enjeksiyonundan sonra bütün olgular bir dakika içinde derin anesteziyeye girdiler. Beş dakika sonra ise; T:38.6 °C, R: 40, P: 124 idi. Birinci grupta flumezanil enjeksiyonundan dokuz dakika sonra çabalama, ekstremitelerini hareket ettirme, 10-11 dakika da sternal pozisyon alma ve 35-40 dakika sonra 4 ayak üstünde ve dengesini kaybetmeden yürüme gelişti. Ayrıca kalp grafileri enjeksiyondan beş dakika sonra alınmıştır. İkinci grupta ise flumezanil uygulamasından 4-5 dakika sonra çabalama, hareketlerde artma, 8-10 dakika sonra sternal pozisyon alma ve yatma, 25-30 dakika sonra 4 ayak üstünde durma ve rahat yürüme gözlemlendi. Bu grupta da kalp grafileri periyodik biçimde alınmıştır.

İkinci grup değerlendirildiğinde acepromazine + ketalar uygulamalarında flumezanil'in 10-15 dakika daha erken bir süre etki gösterdiği anlaşılmıştır. Acepromazine uygulamasından 1,5 dakika sonra sedasyon gelişti, beş dakika sonra T: 38, P: 120, R: 44 idi. Bu gruba 15 dakika sonra ketamin HCl enjekte edildi. Bütün olgular bu grupta da bir dakikada derin anesteziyeye girdiler ve üç dakika sonra şirurjikal anestezisi dönemi gelişti. On dakika sonra; T:38,6, R: 40, P: 124 idi.

Kandaki parametrelere dair bulgular Tablo-4'de sunulmuştur. Bu parametrelere bakıldığında, kan glikoz seviyesi hariç önemli sayılabilecek bir değişiklik gözlenmemiştir.

E.K.G. ile ilgili değişiklikler ise şekil 1, 2, 3, 4, 5 ve 6'da sunulmuştur. Buna göre; midazolam uygulamasını takiben 5 dakika sonra T dalgasında çentiklenme, ketamin HCL ile kombine uygulanmasından 3 dakika sonra sinüzal taşikardi görüldü.

Acepromazine enjeksiyonundan 5 dakika sonra sino-atriyal blok, I.derecede atriyoventriküler blok, sinüs aritmi ve T dalgasında çentiklenme görüldü. Ketamin HCL uygulamasını takiben 3. dakikadan sonra sinüs taşikardi saptandı. Flumezanil uygulamasını takiben 15. dakikada kalp atım sayıları 115 ancak, P-Q

aralığında kısmen uzama, buna mukabil QRS kompleksinde ve T-P aralığında ise kısalma saptandı.

Tablo 1. Acepromazine ve midazolam uygulaması sonrası klinik bulgular.

	Acepromazine		Midazolam	
	Enjeksiyon		Enjeksiyon	
	Öncesi	5 dk sonra	Öncesi	5 dk sonra
T	38.2°C	38 °C	38.4 °C	38.4 °C
P	96	120	100	96
R	30	44	38	44

Tablo 2. Acepromazine + ketamin HCl (10 mg/kg) ve midazolam + ketamin HCl enjeksiyonundan 5 dakika sonra klinik bulgular.

	Acepromazine+Ketamin HCl	Midazolam+Ketamin HCl
T	38.6°C	38.6°C
P	124	124
R	40	124
Derin Anesteziye Giriş Süresi	1 Dak.	1 Dak.
Ş.A.D. Giriş Süresi	3 Dak.	3 Dak.
Anestezi Süresi	35-40 Dak.	20 Dak.

Tablo 3. Flumezanil Uygulama Sonrası Klinik Bulgular.

Enjeksiyon Sonrası	Klinik Bulgular	Enjeksiyon Süresi	Klinik Bulgular
4-5 Dakika Sonra	↔Çabalama Hareketlerde artma	9-10 Dakika Sonra	↔Çabalama
8-10 Dakika Sonra	↔Sternal Pozisyon	10-11 Dakika Sonra	↔Sternal Pozisyon
25-30 Dakika Sonra	↔Dört Ayak Üzerinde Durma, Dengele Hafif İnkoordinasyon	35-40 Dakika Sonra	↔Dört Ayak Üstü Basış
35-40 Dakika	↔Tam Yürüme Taburcu Olma	45-50 Dakika	↔Tam Yürüme Taburcu Olma

TARTIŞMA VE SONUÇ

Midazolam kanatlılarda minimal seviyede kan ve kardiopulmoner değişiklikler oluşturmaktadır. Ayrıca konjestif kardiyomyopati köpek ve kedilerde 0.1 mg/kg i.m. dozunda bradikardiyi indüklemek amacıyla kullanılmaktadır (1,2,3,9). Çalışma sırasında gerek kan, gerekse de kardiopulmoner bulgularda anormal bir gelişim izlenmedi. Ketalar enjeksiyonunu takiben bir dakika içinde derin anesteziye giriş saptanması ve flumezanil uygulamasından 45 dakika sonra uyanmanın risksiz şekillenmesi metabolizmanın kontrollü olduğunun kanıtı olarak değerlendirildi.

Acepromazine+ketamin HCl grubunda ise, önemli kabul edilmeyen EKG ve kan bulgularının

belirlenmesinin yanısıra, 3 dakika içinde şirurjikal anestezi dönemi şekillenmesi 1. grupta bu dönemin 2 dakika erken, uyanma sırasında ise 2. grupta anesteziye geriye dönüş, 1. gruba göre 10-15 dakika daha hızlı olması da, flumezanil'in antagonist etkisinin 2. grupta daha hızlı olduğunun kanıtıdır.

Acepromazine'nin uygulamasından 1.5 dakika sonra olgular sedasyona girdiler. Ketamin HCl ilavesinden 3 dakika sonra şirurjikal anestezi dönemi'nin gelişmesi önemli bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Buna bağlı olarak acepromazine ile ketamin kombinasyonunda enjeksiyon aralıkları düşürülmeli, ancak, 1. ve 2. devre kalp bloğu oluşturması nedeniyle monitörizasyon düzenli olmalı ve anestezi süresince yakın ilgi gösterilmelidir.

Yetersiz analjezik etkisi olduğu belirtilen acepromazine'nin bu özelliğinin tekrar saptanması ve metabolizmasının ortaya konulmaya çalışılması önemli bir bakış açısı oluşturmaktadır. Uygulamalar sırasında

risk oluşturabilecek kalp, solunum ve ısı değişikliğinin gözlenmemesi, gerek midazolam+ketamin HCL, gerekse de acepromazine+ketamin HCL anestezisinin tavsiye edilebilir olduğunu kanıtlamıştır.

Tablo 4. Acepromazin, Midazolam ve Flumezanil Uygulamalarından 5 dk. Sonraki Venöz Kan Parametreleri.

		Acepromazin	Midazolam	Flumezanil
PH		7.373	7.414	7.403
PCO ₂	mmHg	32.7	31.0	28.9
PO ₂	mmHg	52.4	46.8	61.7
Hematokrit	%	35	41	54
Na ⁺	mmol/L	144	143	141
K ⁺	mmol/L	3.7	3.5	3.8
Ca ⁺⁺	mg/dl	9.07	9.81	9.35
Glikoz	mg/dl	172	211	234
Laktoz	mg/dl	10	15	17
BUN	mg/dl	12	11	10
Standart Bikarb. Konsant.	mmol/L	20.4	21.7	21
HCO ₃	mmol/L	19.2	20.0	17.9
TCO ₂	mmol/L	20.2	21.0	8.8
O ₂ saturasyonu	%	86.2	83.6	89.9
O ₂ içeriği	ml/dl	14.1	16.1	22.5
A	(Alveolar oksijen) mmHg	80.8	82.8	84.5
a/A	(Arteriyel O ₂ / Alveolar O ₂)	0.6	0.6	0.7
Hb	g/dl	11.7	13.7	17.9

Bu çalışmanın kayda değer olan yanı ise, flumezanil uygulamasından sonra, olguların birbirine yakın olan, 2. grupta anesteziden çıkış süresinin daha hızlı olmasıdır. Buna ilave olarak bu anestezi seçeneklerinin diğer bir avantajı da ketamin HCL'nin ilave uygulamalarıyla anestezi süresinin uzatılabilmesidir.

Özellikle hipertrofik kardiomyopati olgularda düşük dozda uygulanabilen acepromazine, midazolam ve ketamin HCL myokardial oksijen tüketimini azaltmakta aynı zamanda kalbin vurum gücünü ve kontraksiyonunu da düşürmektedir (5, 8, 9). Bu anestezinin benzer olgularda kullanılabilmesinin yorumlanmasının yanısıra, Flumezanil'in cerrahi operasyonlarda hazır bulundurulması yararlı olacaktır. Diğer taraftan herhangi bir riskin gözlemlenmemiş olması da çok önemli bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Kan parametrelerinde glikoz hariç önemli bir değişikliğin görülmemesi beklenen bir sonuç olarak

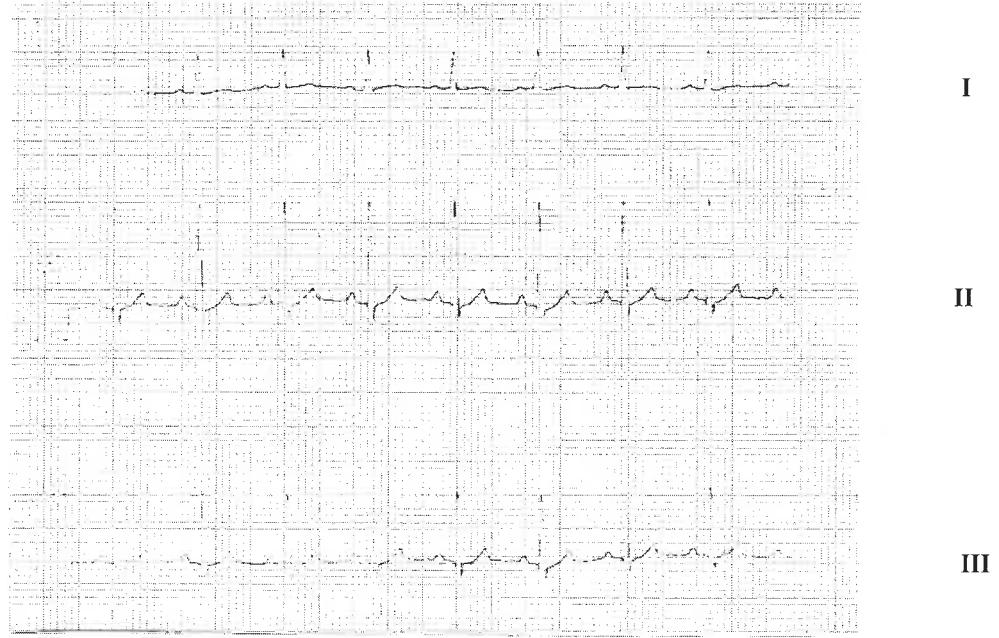
değerlendirilirken, glikoz değerlerindeki artışın da somatotropin ve glukagon artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir(16 -18).

Midazolam uygulanmasını takiben EKG'de önemli bir değişiklik görülmedi ancak, Midazolam + ketamin HCL ve Acepromazine + Ketamin HCL uygulamaları sonucu sinüzal taşikardi görülmesi ketamin HCL'nin etkisine bağlanmaktadır. Aynı zamanda Acepromazine enjeksiyonuna bağlı olarak kalp bloğu ve aritmi görülmesi de daha önceki çalışmaları destekler mahiyet taşımaktadır (9, 11, 12, 19).

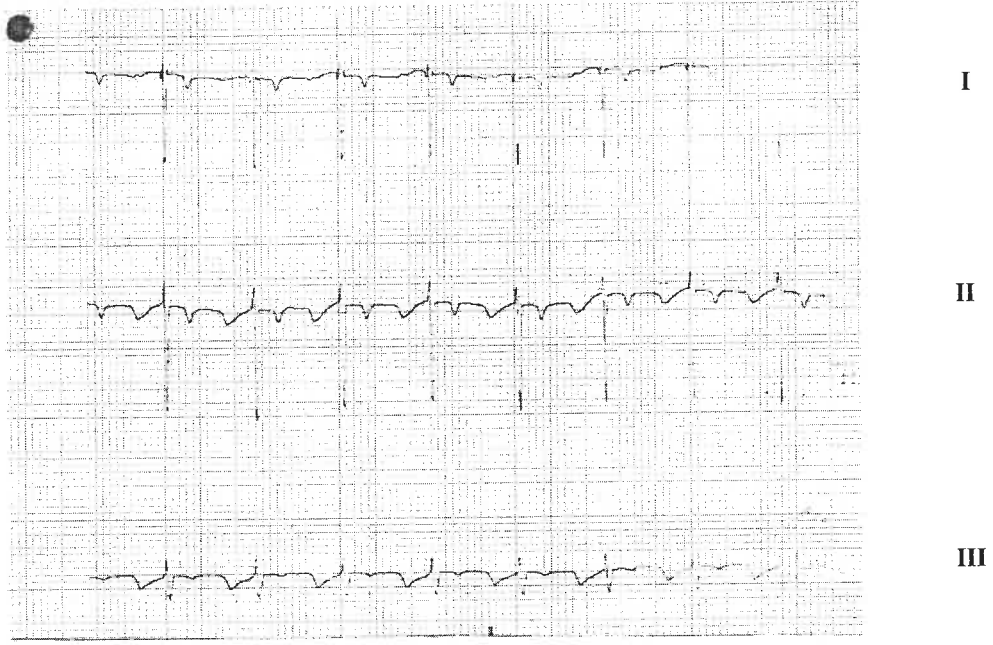
Sonuç olarak; midazolam ve acepromazinin ketamin HCL ile kombine anestezisinin herhangi bir riske yol açmadığı, bu nedenle tavsiye edilir bir anestezi seçeneği olduğu ortaya konulmuştur. Buna ilave olarak flumezanilin geri döndürücü etkisinin mükemmel olması nedeniyle rutin kullanım için veteriner hekim kliniklerinde bulundurulması yararlı olacaktır.



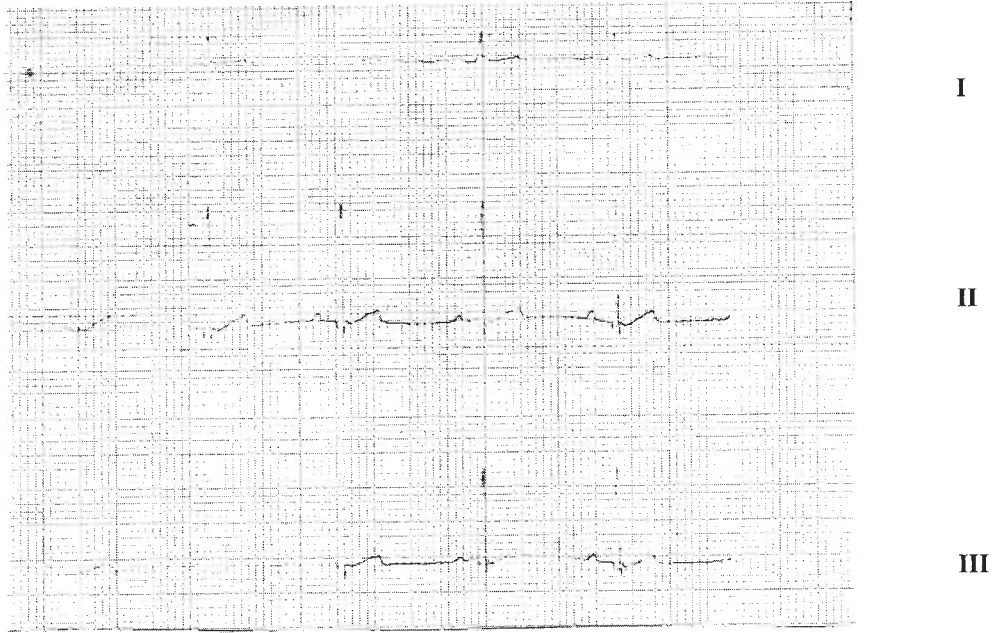
Şekil 1. Acepromazin Uygulamasından 5 dk. Sonraki E.K.G. Bulguları.



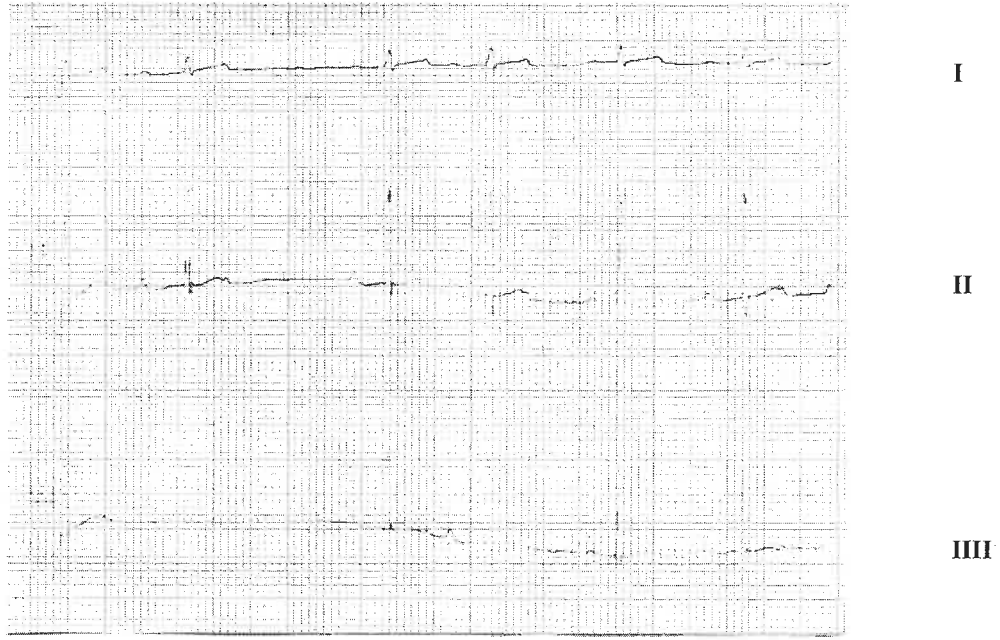
Şekil 2. Midazolam Uygulamasından 5 dk. Sonraki E.K.G. Bulguları.



Şekil 3. Acepromazin + Ketalar Uygulamasından 3 dk. Sonraki E.K.G. Bulguları.



Şekil 4. Midazolam + Ketalar Uygulamasından 3 dk. Sonraki E.K.G. Bulguları.



Şekil 5. Flumezanil Uygulamasından 15 dk. Sonraki E.K.G. Bulguları (Acepromazin Grubu).



Şekil 6. Flumezanil Uygulamasından 15 dk. Sonraki E.K.G. Bulguları (Midazolam Grubu).

KAYNAKLAR

1. Reves JG, Fragen RJ, Vinik R : Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62: 310-324, 1985.
2. Bustamante B, Valverde A, Kaminsky D: Determination of a sedative dose and cardiorespiratory effects of droperidol and midazolam in pigs. *Vet. Surg.* 22: 85, 86, (1993)
3. Valverde A, Honeyman VL, Dyson DH : Determination of a sedative dose and influence of midazolam on cardiopulmonary function in Canada geese. *Am J Vet Res* 51: 1071, 1074, (1990).
4. Smith J, Muir WW : Cardiopulmonary effects of midazolam and flumazenil in racing pigeons. *Vet surg* 21: 499, (1992).
5. Chambers JP, Dopson JM : A midazolam and ketamine combination as a sedative in cats.. *J. Assoc. Vet. Anaesth.* 16: 53, (1989).
6. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Benson GJ : Midazolam premedication decreases thiamylal induction requirement in dogs. In proceedings of the Sixth Annual VMAC Urbana IL (1990).
7. Tranquilli WJ, Gross ME, Thurman JC : Evaluation of three midazolam-xylazine mixtures: Preliminary trials in dogs. *Vet. Surg.* 19:168, (1990).
8. Ikiw JE, Suter C, McNeal D : Behavioral effects of midazolam following intravenous and intramuscular administration in healthy awake cats. In Proceedings of the Annual Meeting of ACVA Las Vegas, NV, p 17, (1990).
9. Haskins Steve C, Alan M: Opinions in Small Animal Anesthesia. *The Veterinary Clinics of North America.*, V:22, N: 2. Philadelphia March. (1992).
10. Lenexa, Kan. *Veterinary pharmaceuticals and biologicals*, 6th ed, Veterinary Medical Publishing Co; 858, (1989).
11. Ballard S, Sholts T, Kownaski AA: The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavior effects of acepromazine in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 5:21, 31, (1982).
12. Miller PJ, Martin ICA, Khonke JR.: Responder of horses to acepromazine maleate administered orally in a paste. *Res Vet Sci*, 42:318-325, (1987).
13. Haefely W. : The preclinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol (Suppl 2)*: 25, (1988).
14. Robertson SA, Eberhart S : Efficacy of the intranasal route for administration of Anaesthetic agents to adult rabbits. *Lab Anim Sci* 44: 159-165, (1994).
15. Smith J, Muir WW: Cardiopulmonary effects of midazolam and flumazenil in racing pigeons. *Vet Surg* 21: 499, (1992).
16. Rumelin A, Nietgen G, Pirlich M, Thum P, Bischoff S, Schafers HJ, Von zur Muhlen A, Kirchner : Postoperative pattern of various hormonal and metabolic variables. A pilot study in patients without complications following cardiac surgery. *Curr Med Res* 15 (4):339,48, (1999).
17. Sourgiadaki A, Konstantopoulos K, Raggou D, Mpairaktari E, Moretis K: A comparative study of conventional inhalation anesthesia and total intravenous anesthesia (TNA) performed with midazolam and alfentanil. *Minerva Anesthesiol The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice.* 60 (12): 715, 718, (1994).
18. Yılmaz, B.: Fizioloji, Feryal Matbaacılık, 2.Baskı, Ankara, (2000).
19. Başoğlu A. Veteriner Kardiyoloji. S.Ü. Veteriner Fakültesi, Konya, (1992).

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. İsmail Alkan
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Van, TÜRKİYE