



Kedilerde Medetomidin/Ketamin ve Ksilazin/Ketamin Anestezisinin Kardiyovasküler Fonksiyonlar Üzerindeki Etkilerinin ve Atipamezol ile Geri Dönüşümünün Karşılaştırılması

Murat KİBAR^{1,*} Aidai ZHUNUSHOVA² Zeynep ÖZTÜRK³

¹ Artvin Çoruh University, Artvin Vocational School, Hunting and Wild Life Medicine Programme, 08100, Artvin, Turkey

² Kyrgyzstan Turkish Manas University, Faculty of Veterinary Medicine, Small Animal Clinic, 720038, Bishkek, Kyrgyzstan

³ Artvin Çoruh University, Hopa Faculty of Economics and Administrative Sciences, Department of Business, 08600, Artvin, Turkey

Received: 03.08.2022

Accepted: 18.11.2022

ÖZ

Bu çalışmanın amacı, medetomidin/ketamin (MED-KET) ve ksilazin/ketamin (KSZ-KET) anestezisindeki kedilerde kısa süreli kardiyovasküler etkilerini ve atipamezol ile bu etkilerinin geri dönüşümünü ekokardiyografi tekniği ile araştırmaktır. Erişkin 20 dişi kedi (ağırlığı 2.2-3.6 kg ve yaşı 0.5-5.5 arasında) ovariohisterektomi için getirildi. Elektrokardiyogram, invaziv olmayan kan basıncı ölçümü, solunum sayısı, kalp atımı ve periferik oksijen düzeyi anestezisi süresince izlendi. Her iki grup anestezisi induksiyonundan sonra sol ventrikül çapı (%LVD) ve sol ventrikül fırlatma fraksiyonu (EF) azalması (T0'a karşı T1, $p < 0.05$) göstermiştir. Bununla birlikte azalma ve başlangıç değerlerine dönüş gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı. Sonuç olarak, MED-KET ve KSZ-KET ile anestezisi sonrası ekokardiyografik değerlerin anlamlı düzeyde etkilendiği ve atipamezolün, ovariohisterektomi gibi abdominal cerrahiler sonrasında kedilerde hızlı ve güvenli bir şekilde başlangıç değerlerine dönüş için faydalı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Antagonist, Atipamezol, Ekokardiyografi, Kalp.

ABSTRACT

Comparison of the Effects of Medetomidine/Ketamine and Xylazine/Ketamine Anesthesia and Its Reversal by Atipamezole on Cardiovascular Functions in Cats

The aim of this study was to investigate the short-term cardiovascular effects of medetomidine/ketamine (MED-KET) and xylazine/ketamine (XYZ-KET) anesthesia regimes and its reversal (atipamezole) in cats through using echocardiography. Twenty sexually intact female cats (weighing between 2.2 and 3.6 kg, and between 0.5 and 5.5 years of age) referred for ovariohysterectomy procedure. Electrocardiogram, non-invasive blood pressure, respiratory rate, heart rate and pulse oximetry were monitored throughout the anesthesia. Both groups showed declines in left ventricular diameter (LVD%) and left ventricular ejection fraction (EF) after anesthesia induction (T0 vs. T1, all, $p < 0.05$); nevertheless, the reduction and starting pattern of LVD% and left ventricular EF presented important intergroup distinction. In conclusion, echocardiographic values effected significantly after anesthesia with MED-KET and XYZ-KET; and atipamezole can be useful for return to baseline values quickly and safely in cats after abdominal surgery such as ovariohysterectomy.

Keywords: Antagonized, Atipamezole, Echocardiography, Heart.

GİRİŞ

Hem deneysel modeller hem de tedavi işlemleri için hayvanlar tıbbi müdahaleler sırasında anestezide sıklıkla ihtiyaç duyulur. Kardiyovasküler sistemin anesteziklere tepkisi, doza, deneysel modele ve ajan seçimine bağlı olarak çok farklı olabilir (Wessler ve ark. 2011; Vilar ve ark. 2018; Simonini ve ark. 2022). En çok kullanılan idame ve induksiyon anestezisi prosedürlerinin parasempatik ve sempatik sinir sistemlerini, miyokardın kasılma özelliklerini ve damar tonusunu etkilediği bilinir (Wessler ve ark. 2011; Lin ve ark. 2021; O'Gara ve ark. 2022).

Medetomidin, güçlü kas gevşetici özelliklere sahiptir. Aynı zamanda sakinleştirici bir analjeziktir. Medetomidin genellikle hayvanları radyografi veya oral muayene gibi cerrahi olmayan prosedürler için hareketsiz hale getirmek için genel anestezisi öncesi premedikasyon amacıyla kullanılır. Son derece spesifik bir α_2 adrenerejik agonistidir (Kılıç ve ark. 2004). Medetomidin başlangıçta sedasyon ve primer hipertansiyona neden olur, daha sonra artan damar içi uygulama ile bradikardiye yol açar ve kan basıncını normale veya hafif altına düşürür (Salla ve ark. 2017;



Hollis ve ark. 2020).

Xylazine, α_2 adrenerjik reseptör agonist özelliklerine sahip sakinleştirici bir ajandır. 1962'de Almanya'da antihipertansif olarak kullanılmak üzere sentezlendi. Ancak sonrasında hayvanlarda güçlü yatıştırıcı etkileri olduğu tespit edildi (Kılıç 2004; Anandmay ve ark. 2016). İlaç, köpeklerde intravenöz uygulamadan sonra aort akışında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, kalp hızında azalma, periferik dirençte artış ve kan basıncında başlangıçta artış ve ardından bir düşüş gerçekleştirir (Anandmay ve ark. 2016; Hopster ve ark. 2017). Köpeklere ksilazin enjeksiyonunun kusmaya neden olabileceği, göz içi basıncının belirgin şekilde yükseldiği fark edilmiştir (Anandmay ve ark. 2016).

Bir fensiklidin ve sikloheksam türevi olan ketamin sıklıkla anestezi başlatmakta kullanılan N-metil-D-aspartat antagonistidir. Limbik, retiküler aktive edici ve talamokortikal sistemler üzerinde etkilidir (Erhard ve ark. 2001; Kılıç ve ark. 2001; Lee and Jones 2018). Ketaminin kullanımı kısıtlandırılan artan kalp debisi, damar direnci ve kalp hızı gibi değişik kardiyovasküler etkileri mevcuttur.

Her biri atipamezol ile antagonize olabilen medetomidin/ketamin (MED-KET) ve ksilazin/ketamin (KSZ-KET) kombinasyonu ile anestezi, hayvanlar için yararlı bir anestezi tekniği olarak tanımlanmıştır (Astner 1998; Henke ve ark. 2005; Baumgartner 2010). Bu ilaç kombinasyonlarının bariz faydaları, tüm bileşenler için atipamezolün rekabete dayalı tersine çevrilebilirliği ile ilgilidir, bu da anestezik derinliğin kontrolünde bir iyileşmeye, daha kısa bir uyanma evresine ve daha az hipotermi oluşumuna yol açar (Astner 1998; Henke ve ark. 2005; Baumgartner 2010).

Anesteziklerin doğrudan vasküler etkilerinin incelenmesi için ultrasonografi gibi görüntüleme teknikleri uygulanabilir (Lee ve ark. 1990; Baumgartner ve ark. 2008; Baumgartner ve ark. 2010). Anestezik ilaçların, kardiyovasküler sistemin çeşitli verileri (örneğin, kan basıncı, ventriküler kasılma ve kalp hızı) üzerinde farklı etkiler oluşturduğu iyi bilinmektedir ve çoğu hastada görünür bir doz-yanıt ilişkisi vardır (Smith 2009; Rıha ve ark. 2012).

Prospektif çalışmaları değerlendiren son zamanlardaki literatür bilgileri, insanlarla karşılaştırıldığında (Lunn ve Mushin 1982; Rasis ve ark. 2005) köpeklerde ve kedilerde (Dyson ve Maxie 1999; Rasis ve ark. 2005) anestezi ile birlikte intraoperatif morbidite ve mortalitenin daha fazla olduğunu göstermektedir. Çeşitli anestezik ajanların köpek kardiyovasküler fonksiyonu üzerindeki etkileri ve bunların intraoperatif ölümlere katkıları konusunda çalışmalar yapılmıştır (Dyson ve Maxie 1999; Rasis ve ark. 2005).

Kediler için kardiyak morfoloji ve fonksiyonun normal değerleri yayınlanmıştır (Allen 1982). Bununla birlikte, değişik anestezik prosedürlerin uygulandığı kedilerde kardiyak fonksiyon ve morfoloji ile ilgili makaleler eksiktir. Derin kardiyovasküler etkilerin belirlenmesi geçmiş araştırmalarda istikrarlı bir bulgu olmuştur. Bununla birlikte, kedilerde MED-KET ve KSZ-KET anestezi prosedürlerinin doğrudan kardiyovasküler etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmanın hipotezi, kardiyak fonksiyon ve morfolojinin hem medetomidin/ketamin hem de ksilazin/ketamin anestezisinden etkilendiğidir.

Bu çalışmanın amacı, MED-KET ve KSZ-KET anestezisindeki kedilerde kısa süreli kardiyovasküler etkilerini ve atipamazol ile bu etkilerinin geri dönüşümünü ekokardiyografi tekniği ile araştırmaktır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Manas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 17.03.2016 tarihinde 2016-03/2 sayılı izin alınarak yapılmıştır.

Çalışmaya canlı ağırlıkları 2.2 ile 3.6 kg; yaşları 0.5 ile 5.5 arasında olan 20 dişi kedi dahil edildi. Bu kediler 4 aylık bir süre içerisinde kliniğimize ovariohisterektomi operasyonu için getirilmiştir.

Anestezi

Kediler, her grupta on kedi olacak şekilde iki gruptan birine rastlantısal olarak dahil edildi (T0, başlangıç). Grup 1'de (T1: premedikasyondan sonraki 10. dk) kedilere medetomidin 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kasiçi (Kİ (Tomidin, Provet, Türkiye) ve 2 mg/kg Kİ ketamin hidroklorür (Alfamin, Egevet, Türkiye) ile karıştırılarak tek enjeksiyonla anestezi başlatıldı. Benzer şekilde 2. gruptaki kedilere ksilazin hidroklorür 2 mg/kg Kİ (Alfamin, Egevet, Türkiye) ve ketamin hidroklorür 10 mg/kg Kİ (Alfamin, Egevet, Türkiye) ile karıştırılarak tek enjeksiyonla uygulandı. Elektrokardiyogram, kalp hızı, solunum hızı, non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen düzeyi anestezi boyunca izlendi (Guoteng Co Ltd, Çin) (T2: operasyon başlangıcından sonraki 15. dk; T3: son dikeş sonrası). Ovaryohisterektomi prosedürünün sonunda, anestezi atipamezol 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Kİ (Reversal, Provet, Türkiye; T4: atipamezol enjeksiyonu sonrası 10. dk) kullanılarak tersine çevrildi.

Ekokardiyografi

Her kedi, ultrasonografik ölçümler için ön hazırlık olarak traş edildi. 2D ve M-mod ekokardiyografi ölçümleri, kediler sağ lateral yatar pozisyondayken yapıldı. Ekokardiyografi için 7.0 MHz mikrokonveks prob kullanıldı. Prob bir ultrasonografik sistem (SIUI, G. Kore) ile birlikte kullanıldı. Kardiyak verilerdeki değişiklikleri araştırmak için kalbin ekokardiyografik değerleri değerlendirildi. Kalp başlangıçta sağ parasternal kısa eksen düzleminde 2D mod ile görüntüledi. Bu görüntüden, sol ventrikülün arka duvarına dik olarak papiller kaslar ve interventriküler septum seviyesinde bir M-mod klavuz çizgisi yerleştirildi. Odacık ölçümleri, M mod görüntüleriyle yapıldı. Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), arka duvarın tepe yukarı defleksiyonu noktasında, arka duvar kalınlığı ise sistol sonunda ölçüldü. Ekokardiyografik incelemede, ultrasonografi cihazının ekardiyograf yazılımı tarafından hesaplanan fraksiyonel kısalma (FS), sol ventrikül çapı % (%LVD) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Ölçümler T0, T1, T3 ve T4 zaman noktalarında (T2 hariç) gerçekleştirilmiştir.

M-mod ve 2D ekokardiyografide sistolik fonksiyon değerleri anestezi indüksiyonundan önce ve ardından T0, T1, T3 ve T4 zaman noktalarında (T2 hariç) değerlendirildi. Kedilerin grup ataması hakkında bilgilendirilmeyen aynı araştırmacı, tüm ekokardiyografileri gerçekleştirdi. Ekokardiyografik değerler anestezi protokollerinin etkileri ile ilişkiliydi. Bu değerler, T2 zaman noktası hariç her zaman noktası için hesaplanmıştır. Her hayvanın verileri istatistiksel değerlendirmeye dahil edildi. Hiçbir hasta çalışmadan çıkarılmadı.

Operasyonlar ve Verilerin İzlenmesi

Hayvanlar anestezi sırasında spontan olarak solumaya devam ettiler. Hebir hastanın kalp hızı, solunum hızı, non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen düzeyi T0, T1, T2, T3 ve T4 zaman aralıklarında monitörize (Guoteng Co Ltd, Çin) edilerek izlendi (veriler gösterilmemiştir). Bu

fizyolojik veriler, T2 zaman noktası hariç ultrasonografik muayene ile eş zamanlı olarak kaydedildi.

Kedilerde T1 zaman noktası sonrası ovariohisterektomi yapıldı. Her ameliyat aynı jinekolog tarafından veteriner öğrencileriyle birlikte yapıldı. Operasyon sırasında başka bir anesteziik veya analjezik ilaç uygulanmadı. Ameliyattan 24 saat sonra tüm kediler taburcu edildi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal verilerin istatistiki olarak incelenmesi için ortalama \pm standart hata (SH) değerleri kullanıldı. Örneklem büyüklüğü küçük olduğundan ve veriler normal dağılmadığından, istatistiksel analiz parametrik olmayan testler kullanılarak yapıldı. İlacın etkilerinin medyan değerlerden farklı olup olmadığını test etmek için Friedman testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile, ölçümler arasındaki farklar ise Wilcoxon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık, eşit varyans ve iki tarafı güven aralığı varsayımıyla $p < 0.05$ olasılık değeri oluşturulmuştur. İstatistiksel analizler SPSS Version 22.0 kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., IBM Company, 233 S. Wacker Drive, Chicago, Illinois 60606).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hayvanların demografik bilgileri (vücut ağırlığı, vücut kondisyon skoru ve yaş) karşılaştırıldığında başlangıç ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Her iki grup için hayvanların verileri ve başlangıçtaki fizyolojik değerler (Ort \pm SH).

Table 1. Animal data and baseline (T0) physiological variables for both groups (Mean \pm SE).

Olgu verileri	MED-KET	KSZ-KET	p
BW (kg)	2.55 \pm 0.13	2.88 \pm 0.10	0.071
BCS	2.67 \pm 0.21	3.0 \pm 0.00	0.111
Age (years)	1.00 \pm 0.30	2.86 \pm 0.72	0.140
Baseline HR (beats/minute)	162.00 \pm 58.00	125.67 \pm 25.06	0.560
Baseline RR (breaths/min)	12.00 \pm 1.00	13.0 \pm 0.88	0.942
Baseline BP (mmHg)	117.50 \pm 10.50	104.00 \pm 7.21	0.092
Baseline SPO ₂ (mmHg)	94.00 \pm 1.15	92.00 \pm 0.00	0.078

BCS: vücut kondisyon skoru; BP: kan basıncı; BW: vücut ağırlığı; HR: kalp atımı; RR: solunum sayısı; SPO₂: oksijen düzeyi.

Olgularda tespit edilen kalp hızı, solunum hızı, non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen düzeyi başlangıç ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Tüm fizyolojik başlangıç (T0) verileri, kediler için beklenen referans aralıkları içindeydi (Tablo 1).

MED-KET ve KSZ-KET grubundaki ardışık sistolik fonksiyonel değişiklikler Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. MED-KET grubunda medetomidin ve ketamin enjeksiyonundan sonra sistol sonu hacim önemli ölçüde artmıştır. Zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,006$). Başlangıç ile karşılaştırıldığında T1 ve T3'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla T1, T3'de T0'a karşı; $p=0,0287$ ve $p=0,018$); ancak değerler T4'e göre başlangıçtan önemli ölçüde farklı değildi (sırasıyla T0, T1'e karşı T4 $p=0,128$ ve $p=0,075$). Sol ventrikül EF, T1 ve T3'te (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,018$) T0'dan önemli ölçüde azaldı ve T4'te ($p=0,091$) başlangıç değerlerine döndü. Sol ventrikül EF anlık olarak düşmesine rağmen, çeyrek değeri kabul edilebilir sistolik

fonksiyon içindeydi [T1: 69.2 (64.2-83.6), T3: 69.0 (56.0-79.8)].

KSZ-KET grubu içinde, sol ventrikül arka duvarı kalınlığı ksilazin ve ketamin uygulamasından sonra önemli ölçüde azaldı (sırasıyla, T1, T3 değeri başlangıç ile karşılaştırıldığında, $p=0,043$ ve $p=0,091$); daha sonra T4'teki başlangıç değerine döndü (başlangıç ve T1'e karşı T4, $p=0,735$ ve $p=0,043$). %LVD, T0'dan T1 ve T3'te önemli ölçüde azaldı (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,176$); ve T4'te başlangıç değerlerine döndü ($p=0,499$). Sol ventrikül EF'de benzer değerler gözlemlendi (T1, T3, T4'e karşı T0: 85.0, 66.1, 71.8, 90.1, $p=0,018$, 0.091 ve 0.499, sırasıyla; T1'e karşı T4, $p=0,018$). Sol ventrikül EF anlık olarak düşmesine rağmen, çeyrek değeri kabul edilebilir sistolik fonksiyon içindeydi [T1: 66.1 (48.7-93.1), T3: 71.8 (31.8-98.4)].

MED-KET ve KSZ-KET grupları arasındaki sistolik fonksiyon üzerindeki etkinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmektedir. Her iki grup, anestezi induksiyonundan sonra %LVD ve sol ventrikül EF'sinde düşüş gösterdi (başlangıç ve T1, tümü, $p < 0,05$); bununla birlikte, %LVD ve sol ventrikül EF'nin azalış değeri ve başlangıç değeri, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık gösterdi. %LVD'de, başlangıç verileri 2 grup arasında benzerdi ($p=0,949$, birincil düşüş T1 ve T3'te (sırasıyla $p=0,443$, $p=0,609$), ancak bu noktadan sonra KSZ-KET grubu %LVD kontrolü aşamasında daha yüksek bir normale dönüş gösterdi [T4: 41.90 (23.10-63.30), $p=0,029$] (Tablo 2). Sol ventrikül EF'de karşılaştırılabilir bir değer gösterildi: başlangıç ve başlangıç T1 ve T3'teki azalma 2 grup arasında benzerdi ($p=0,949$, 0.371 ve 0.609); yine de bu noktadan sonra KSZ-KET grubu normale dönüş gösterdi ve önemli ölçüde ileri dereceli sol ventrikül EF'si MED-KET'dekilerle karşılaştırıldı [T4: 73.33 (63.60-93.50), $p=0,029$] (Tablo 2).

MED-KET ve KSZ-KET grubundaki seri M-modu ekokardiyografik değişiklikler Tablo 3'te karşılaştırılmıştır. MED-KET grubu içinde LVIDd, medetomidin ve ketamin enjeksiyonundan sonra önemli ölçüde artmıştır. Zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,049$). T3 ile T0 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (T3 ve T0, $p=0,028$); ancak bu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın T4'te düzeldi (sırasıyla T0, T1 ve T4 $p=0,176$ ve $p=0,128$).

Sistol sonunda sol ventrikülün iç çapı (LVIDs), T1 ve T3'teki başlangıç değerinden (sırasıyla $p=0,028$, $p=0,018$) önemli ölçüde arttı ve T4 ile başlangıç değerine döndü ($p=0,128$). T1 ve T3'te T4'e karşı istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla T1, T3'e karşı T4 $p=0,028$, $p=0,018$), ancak T0'a karşı T4'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,128$).

Sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs), medetomidin ve ketamin enjeksiyonundan sonra önemli ölçüde arttı. T4'e karşı T0'da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (T4'e karşı T0, $p=0,043$). KSZ-KET grubu içinde, LVIDs, ksilazin ve ketamin uygulamasından sonra önemli ölçüde arttı (sırasıyla T1, T3'e karşı başlangıç, $p=0,028$ ve $p=0,091$), ancak daha sonra T3'te başlangıç değerine geri döndü (başlangıç, T1'e karşı T4, $p=0,398$ ve $p=0,063$, sırasıyla). T1'e karşı T0'da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,028$), ancak T3 ve T4'te T0'a karşı istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla T3, T4'e karşı T0, $p=0,091$ ve $p=0,398$).

MED-KET ve KSZ-KET grupları arasındaki M-mod ekokardiyografiye etkisinin karşılaştırılması Tablo 3'te sunulmuştur. Gruplar arasında zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo 2. MED-KET ve KSZ-KET grubunda seri sistolik fonksiyon verilerindeki değişimler.**Table 2.** The serial systolic functional changes in MED-KET and XYZ-KET group.

	Group	T0	T1	T3	T4	p
IVS%	MED-KET	33.05 ± 5.25	36.10 ± 6.41	35.76 ± 4.69	40.55 ± 3.21	0.482
	KSZ-KET	50.00 ± 6.37	37.16 ± 3.93	33.87 ± 6.27	40.17 ± 4.12	
	p	0.200	0.798	0.898	0.847	
LVPW%	MED-KET	75.69 ± 10.73	43.14 ± 6.70	63.35 ± 6.66	54.80 ± 17.25	0.848
	KSZ-KET	81.82 ± 16.84	39.55 ± 5.34 [†]	54.94 ± 14.91	89.61 ± 17.92 [†]	
	p	0.848	0.749	0.522	0.223	
LVD%	MED-KET	55.63 ± 4.46	36.27 ± 2.69	36.44 ± 2.41	41.90 ± 5.34	0.371
	KSZ-KET	53.99 ± 5.65	35.30 ± 4.99 [†]	44.33 ± 9.03	60.59 ± 5.11 [†]	
	p	0.949	0.443	0.609	0.029	
EDV	MED-KET	3.09 ± 0.49	13.29 ± 8.9	5.39 ± 0.41	3.79 ± 0.40	0.481
	KSZ-KET	4.45 ± 0.87	6.65 ± 1.45	5.41 ± 1.13	4.73 ± 0.52	
	p	0.224	0.522	0.749	0.276	
ESV	MED-KET	0.43 ± 0.15	2.82 ± 1.36*	1.73 ± 0.23*	0.88 ± 0.14	0.798
	KSZ-KET	0.59 ± 0.18	2.62 ± 0.74	2.09 ± 0.89	0.50 ± 0.15	
	p	0.650	0.522	0.798	0.158	
SV	MED-KET	2.67 ± 0.38	4.41 ± 7.55	3.62 ± 0.29	2.90 ± 0.52	0.482
	KSZ-KET	3.88 ± 0.79	4.02 ± 0.83	3.31 ± 0.42	4.21 ± 0.44	
	p	0.249	0.564	0.749	0.124	
EF	MED-KET	87.36 ± 3.18	69.23 ± 2.60*	69.05 ± 3.05*	73.33 ± 5.39	0.522
	KSZ-KET	85.06 ± 4.37	66.11 ± 5.77 [†]	71.80 ± 9.81	90.17 ± 2.95 [†]	
	p	0.949	0.371	0.609	0.029	
CO	MED-KET	0.57 ± 0.07	1.71 ± 1.35	0.48 ± 0.08	0.50 ± 0.15	0.655
	KSZ-KET	0.77 ± 0.21	0.58 ± 0.13	0.43 ± 0.09	0.61 ± 0.19	
	p	0.564	0.478	0.897	0.653	

CO: Kardiyak çıkış; EDV: diyastol sonu hacim; ESV: sistol sonu hacim; EF: ejeksiyon fraksiyonu; %IVS: interventriküler septum fraksiyonel kalınlığı %; %LVD: sol ventrikül kalınlığı %; %LVPW: sol ventrikül arka duvar kalınlığı %; SV: vurum hacmi *p<0.05: T0 ile karşılaştırıldığında gruptaki fark, †p<0.05: T1 ile karşılaştırıldığında T4 de gruptaki fark.

Tablo 3. MED-KET ve KSZ-KET grubunda seri M mod ekokardiyografik veriler.**Table 3.** The serial M-mode echocardiographic changes in MED-KET and XYZ-KET group.

	Group	T0	T1	T3	T4	p
LVIDd	MED-KET	11.41 ± 0.72	17.39 ± 3.69	14.14 ± 0.55*	12.44 ± 0.50	0.949
	KSZ-KET	13.57 ± 1.14	14.49 ± 1.51	14.45 ± 1.02	13.53 ± 0.59	
	p	0.133	0.810	0.873	0.271	
LVIDs	MED-KET	5.11 ± 0.71	10.41 ± 1.50*	9.24 ± 0.45*	7.08 ± 0.51 [†]	0.609
	KSZ-KET	6.07 ± 0.75	9.76 ± 1.53*	9.05 ± 1.71	5.30 ± 0.77	
	p	0.431	0.810	0.936	0.099	
PWd	MED-KET	4.48 ± 0.34	5.17 ± 0.64	5.08 ± 1.02	4.79 ± 0.43	1.000
	KSZ-KET	4.80 ± 0.39	5.44 ± 0.65	5.08 ± 0.24	4.81 ± 0.65	
	p	0.520	0.810	0.261	0.854	
PWs	MED-KET	7.65 ± 0.22	7.40 ± 0.76	7.30 ± 0.90	7.20 ± 0.54	0.250
	KSZ-KET	8.61 ± 0.48	7.57 ± 0.83	8.33 ± 0.94	9.18 ± 1.09	
	p	0.115	0.810	0.469	0.199	
IVSd	MED-KET	3.45 ± 0.34	3.20 ± 0.57	3.33 ± 0.32	3.68 ± 0.47	0.898
	KSZ-KET	3.10 ± 0.39	3.34 ± 0.49	3.52 ± 0.36	4.21 ± 0.33	
	p	0.474	0.747	0.629	0.461	
IVSs	MED-KET	5.33 ± 0.58	6.04 ± 1.78	5.52 ± 0.50	6.32 ± 0.59*	0.201
	KSZ-KET	6.68 ± 0.33	5.51 ± 0.86	5.66 ± 0.54	7.24 ± 0.31	
	p	0.073	0.936	0.873	0.580	

IVSd: diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı; IVSs: sistol sonu interventriküler septum kalınlığı; LVIDd: diyastol sonu sol ventrikül çapı; LVIDs: sistol sonu sol ventrikül çapı; PWd: diyastol sonu arka duvar kalınlığı; PWs: sistol sonu arka duvar kalınlığı. *p<0.05: T0 ile karşılaştırıldığında grup içindeki fark, †p<0.05: T1 ile T3 arasında gruptaki fark.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Anestezik ilaçlar doğrudan ve dolaylı olarak hemodinamik ve kardiyak performansı etkiler (Hanatani ve ark. 1998; Yang ve ark. 1999; Roth ve ark. 2002; Kawahara ve ark. 2005). Anestezik ilaçlar, patofizyolojik ve fizyolojik durum ile bu verilerdeki değişiklikleri değerlendirirken önemli bir ajandır. İzofluran, pentobarbital, dexmedetomidine ile ketamin ve ksilazin kombinasyonu gibi birçok anestezik ilaç, kedilerin kalp fonksiyonunun ekokardiyografi ile saptanması için sıklıkla kullanılır (Allen 1982; Dyson ve Maxie 1999; Zatroch ve ark. 2019).

Bu çalışma; iki farklı anestezi protokolünün kedilerde kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin ve bu etkilerin atipamezol kullanılarak tersine çevrilmesinin ekokardiyografik muayene ile karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Ketamin, dissosiyatif bir anestezik durumda çalışan bir N-metil-D-asparat reseptör antagonisti olarak adlandırılır. Kalp üzerindeki uyarıcı semptomimetik ve parasempatik sistem etkileri üzerindeki önleyici etkilerin kombinasyonu nedeniyle, ketamin arteriyel basıncı ve kalp hızını artırmak için üretilmiştir. Arter basıncındaki artışın kardiyak debideki artışla birleştiği, ancak atım hacminde değişiklik olmadığı belirtilmiştir (Baumgartner ve ark. 2010a). Riou ve ark. (1990), ketaminin miyokard üzerinde muhtemelen sarkoplazmik retikulumun bozulmuş işlevi nedeniyle negatif bir inotropik etki ve artan Ca₂₊ akışıyla ilişkili pozitif bir inotropik etkiye dayanan ikili bir karşıt etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Sunulan bu çalışmada ketamin uygulaması azalmış sol ventrikül fonksiyonu ile ilişkili bulundu. Düşüş, sempatik tonusun kesilmesine bağlı olarak ikincil olabilir. Sistolik fonksiyon verilerinden EF değerinde T0 ile karşılaştırıldığında T1 zaman noktasında hem MED-KET hem de KSZ-KET grubunda; LVPW% ve LVD% değerlerinde KSZ-KET grubunda; ESV değerinde ise MED-KET grubunda istatistiki olarak anlamlı fark olduğu belirlendi.

MED-KET anestezisi, T1 ve T3 zaman noktalarında hem EF'de önemli ölçüde bir düşüş hem de ESV değerinde artışı sağladı. Bunun esas olarak kalp hızındaki düşüşün bir sonucu olabileceği düşünüldü. KSZ-KET anestezisi ise, T1 zaman noktasında hem EF'de hem de % LVD'de önemli bir düşüş sağladı.

Atipamezol kimyasal olarak 4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol-hidroklorür olarak tanımlanır. Hem merkezi hem de periferel a2-adrenoreseptörlerinde rekabetçi, güçlü, oldukça seçici bir antagonisttir (Ancrenaz 1994; Zatroch ve ark. 2019). Atipamezol, köpeklerde medetomidin veya MED-KET anestezisini tersine çevirmek için yaygın olarak kullanılmıştır (Talukder ve ark. 2009). Sunulan bu çalışmada MED-KET grubunda sistolik fonksiyon verilerinden ESV ve EF ortalamaları T3 zaman noktasında başlangıç değerlerinden istatistiki olarak anlamlı farklılıkta iken; atipamezol uygulaması sonrasında T4 zaman noktasında anestezi öncesi değerlerine geri dönüş sağlandı. Yine MED-KET grubunda M mod ekokardiyografide belirlenen LVİD ve LVIDs ortalamaları operasyon bitiminde (T3) başlangıç değerlerinden istatistiki olarak anlamlı farklılıkta iken; atipamezol uygulaması sonrasında T4 zaman noktasında anestezi öncesi değerlerine geri dönüş sağlandı.

Sonuç olarak, kedilerde MED-KET ve KSZ-KET ile anestezi sonrası ekokardiyografik değerlerin anlamlı düzeyde

etkilendiği ve atipamezolün ovariohisterektomi gibi abdominal cerrahiler sonrasında hızlı ve güvenli bir şekilde başlangıç değerlerine dönüş için faydalı olabileceği kanısına varıldı.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

TEŞEKKÜR VE BİLGİLENDİRME

Bu çalışma Manas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 17.03.2016 tarihinde 2016-03/2 sayılı izin alınarak yapılmıştır.

YAZAR KATKILARI

Fikir/Kavram: MK
Denetleme/Danışmanlık: ZÖ
Veri Toplama ve/veya İşleme: MK, AZ
Analiz ve/veya Yorum: ZÖ
Makalenin Yazımı: MK
Eleştirel İnceleme: ZÖ

KAYNAKLAR

- Allen DG (1982). Echocardiographic study of the anesthetized cat. *Can J Comp Med*, 46 (2), 115-122.
- Anandmay AK, Dass LL, Sharma AK, Gupta MK, et al (2016). Clinico-anesthetic changes following administration of propofol alone and in combination of meperidine and pentazocine lactate in dogs. *Vet World*, 9 (11), 1178-1183.
- Ancrenaz M (1994). Use of Atipamezole to Reverse Xylazine Tranquilization in Captive Arabian Oryx (*Oryx leucoryx*). *J Wild Dis*, 30 (4), 592-595.
- Astner S (1998). *Vergleich intramuskulärer verabreichter Kombinationsanästhesien beim Kaninchen Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/ Midazolam [PhD dissertation]*. Munich, Germany: Ludwig Maximilians University of Munich.
- Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, et al (2010). Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res*, 74 (3), 200-208.
- Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, et al (2010). Effects of medetomidine-midazolam-fentanyl IV bolus injections and its reversal by specific antagonists on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res*, 74 (4), 286-298.
- Baumgartner C, Bollerhey M, Henke J, et al (2008). Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits. *Vet Anaesth Analg*, 35 (2), 100-112.
- Bergman SA (1999). Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog*, 46 (1), 10-20.
- Dyson DH, Maxie MG (1999). Morbidity and mortality associated with anesthetic management in small animal veterinary practice in Ontario. *J Anim Hosp Assoc*, 35 (4), 325-335.
- Erhardt W, Wohlrab S, Kılıç N, Werner C, Henke J (2001). Comparison of the anaesthesia combinations racemic-ketamine/medetomidine and S-Ketamine-medetomidine in syrian golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Vet Anaesth*, 28 (4), 212-213.
- Hanatani A, Yoshiyama M, Takeuchi K, et al (1998). Angiotensin II type 1-receptor antagonist candesartan cilexetil prevents left ventricular dysfunction in myocardial infarcted rats. *Jpn J Pharmacol*, 78 (1), 45-54.
- Henke J, Astner S, Brill T, et al (2005). Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/ midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Vet Anaesth Analg*, 32 (5), 261-270.
- Hollis AR, Pascal M, Van Dijk J, Jolliffe C, Kaartinen J (2020). Behavioural and cardiovascular effects of medetomidine constant rate infusion compared with detomidine for standing sedation in horses. *Vet Anaesth Analg*, 47 (1), 76-81.
- Hopster K, Wittenberg-Voges L, Kästner SBR (2017). Xylazine infusion in isoflurane-anesthetized and ventilated healthy horses: Effects on cardiovascular parameters and intestinal perfusion. *Can J Vet Res*, 81 (4), 249-254.
- Kawahara Y, Tanonaka K, Daicho T, et al (2005). Preferable Anesthetic Conditions for Echocardiographic Determination of Murine Cardiac Function. *J Pharmacol Sci*, 99 (1), 95-104.
- Kılıç N, Henke J, Pragst I, Erhardt W (2001). Comparison of three different medetomidin/ketamin combinations in NMRI mice. *J Vet*

- Anaest*, 28 (4), 211-212.
- Kılıç N (2004)**. A Comparison between Medetomidine-Ketamine and Xylazine-Ketamine Anaesthesia in Rabbits. *Turk J Vet Anim Sci*, 28 (5), 921-926.
- Kılıç N, Henke J, Erhardt W (2004)**. Ketamine-medetomidine anaesthesia beim hamsters (mesocricetus auratus): ein klinischer Vergleich zwischen subkutaner und intraperitonealer Applikation. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 32, 384-388.
- Lee SW, Hankes GH, Purohit RC, et al (1990)**. Comparative study of ultrasonography and arteriography of the carotid artery of xylazine-sedated and halothane-anesthetized goats. *Am J Vet Res*, 51 (1), 109-113.
- Lee C, Jones TA (2018)**. Effects of Ketamine Compared with Urethane Anesthesia on Vestibular Sensory Evoked Potentials and Systemic Physiology in Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 57 (3), 268-277.
- Lin J, Figuerado Y, Montgomery A ve ark. (2021)**. Efficacy of ketamine for initial control of acute agitation in the emergency department: A randomized study. *Am J Emerg Med*, 44, 306-311.
- Lunn JN, Mushin WW (1982)**. Mortality associated with anaesthesia. *Anaesthesia*, 37 (8), 856.
- Melanie B (2005)**. Sonographische Darstellung des Einflusses der Injektionsnarkose Methoden Propofol, Ketamin-Xylazin oder Medetomidin Midazolam-Fentanyl auf die Vasoaktivität und Hämodynamik beim Kaninchen. Inaugural-Dissertation, München.
- O'Gara BP, Beydoun NY, Mueller A, Kumaresan A, Shaefi S (2022)**. Anesthetic Preferences for Cardiac Anesthesia: A Survey of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Anesth Analg*, doi: 10.1213/ANE.0000000000006147.
- Raisis AL, Blissitt KJ, Henley W, et al (2005)**. The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in laterally recumbent horses. *Brit J Anaesth*, 95 (3), 317-325.
- Říha H, Papoušek F, Neckář J, et al (2012)**. Effects of Isoflurane Concentration on Basic Echocardiographic Parameters of the Left Ventricle in Rats. *Physiol Res*, 61 (4), 419-423.
- Riou B, Viars P, Lecarpentier Y (1990)**. Effects of ketamine on the cardiac papillary muscle of normal hamsters and those with cardiomyopathy. *Anesthesiology*, 73 (5), 910-918.
- Roth DM, Swaney JS, Dalton ND, et al (2002)**. Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282 (6), 2134-2140.
- Salla KM, Tuns CJ, Bennett RC ve ark. (2017)**. Cardiovascular effects of premedication with medetomidine alone and in combination with MK-467 or glycopyrrolate in dogs subsequently anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res*, 78 (11), 1245-1254.
- Simonini A, Brogi E, Cascella M, Vittori A (2022)**. Advantages of ketamine in pediatric anesthesia. *Open Med (Wars)*, 17 (1), 1134-1147.
- Smith TC (2009)**. Hypnotics and intravenous anaesthetic agents. In: *Fundamentals of Anaesthesia*. Smith TC, Pinnock C, LIN T (eds), 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 2009, pp 569-583.
- Talukder H, Hikasa Y, Takahashi H, et al (2009)**. Antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced diuresis in healthy dogs. *Can J Vet Res*, 73 (4), 260-270.
- Wessler B, Madias C, Pandian N, et al (2011)**. Short term effects of ketamine and isoflurane on left ventricular ejection fraction in an experimental swine model. *ISRN Cardiol*, 2011, 582658.
- Vilar JM, Batista M, Pérez R ve ark. (2018)**. Comparison of 3 anesthetic protocols for the elective cesarean-section in the dog: Effects on the bitch and the newborn puppies. *Anim Reprod Sci*, 190, 53-62.
- Yang X-P, Liu Y-H, Rhaleb N-E, et al (1999)**. Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 277 (5), 1967-1974.
- Zatroch KK, Sakai DM, Parry S, Campoy L, Martin-Flores M (2019)**. Evaluation of atipamezole as a treatment for dexmedetomidine-induced cardiovascular depression in anesthetized cats. *Am J Vet Res*, 80 (5), 455-460.