

Köpeklerde medetomidin/propofol anestezisinin ve bunun etkisinin atipamezol ile tersine çevrilmesinin ekokardiografik değerler üzerindeki etkileri

Murat Kibar*

Artvin Vocational School, Artvin University, Artvin, Turkey

*(muratkibar@yahoo.com) Başlıca yazarın mail adresi

Özet – Bu çalışmanın amacı ovariohisterektomi uygulanan köpeklerde medetomidin /propofol anestezisi ve bunun etkisinin atipamezol ile tersine çevrilmesinin *in vivo* olarak kısa süreli ekokardiografik değerler üzerindeki etkisini araştırmaktır. İki ay süreyle ovariohisterektomi isteği ile kliniğimize başvuran 10 dişi köpek (5,7 ile 14,5 kg ve 0,5 ila 3 yaş) araştırmada kullanıldı. Köpeklere medetomidin 100 µg/kg IM (T1: 10 dakika premedikasyon sonrası) uygulandı. Bu uygulamadan 15 dk sonra 6 mg/kg IV dozda propofol (T2: induksiyondan 10 dk sonra) ile genel anestezi başlatıldı. Elektrokardiyogram, solunum hızı, non-invaziv kan basıncı, nabız, rektal sıcaklık ve nabız oksimetresi anestezi boyunca (T3: operasyona başladıktan 15 dakika sonra; T4: son sütürden sonra) izlendi. Ovariohisterektomi işlemi sonunda anestezi rejimi atipamezol 500 µg/kg, IM (T5: 10 dakika sonra) kullanılarak tersine çevrildi. MED-PRO grubu içinde, medetomidin ve propofol enjeksiyonundan sonra % IVS değeri istatistiki olarak önemli ölçüde azalmıştır. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı %'si, T1 zaman aralığında T0'a karşı istatistiki olarak önemli olarak azalmıştı (0,047). Sol vent çapı %'si T2 de T0 a karşı istatistiki olarak önemli azalmıştı (0,028). Sol ventrikül EF, T2 de (0,047) T0'dan önemli ölçüde azaldı. MED-PRO grubu içinde; Dd, medetomidin ve propofol enjeksiyonundan sonra T2 de önemli ölçüde (0.05) artmıştır. Sonuç olarak, medetomidin-ketamin ile anestezi sonrası ekokardiografik ölçümlerin istatistiki olarak önemli oranda etkilendi; ve atipamezol kullanımı başlangıç değerlerine hızlı ve güvenli bir şekilde dönmek için ovariohisterektomi gibi abdominal cerrahiler sonrasında köpeklerde kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler – Ekokardiografi, Anestezi, Atipamezol, Medetomidin, Köpek

I. GİRİŞ

Anestezi uygulamalarına hayvanlarda tedavi prosedürleri, tanı yöntemleri ve deneysel çalışmalar sırasında başvurulmaktadır. Kullanılan anestezi ilacın dozu, anestezi ajan, deneysel uygulamanın çeşidi gibi nedenlere bağlı olarak kardiyovasküler sistemin anestetiklere cevabı değişir [5], [20]. Çoğunlukla kullanılan idame ve induksiyon anestezi prosedürlerinin içerdiği etken maddeler kalp kasının çalışmasını, damar duvarı gerginliğini ve hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemini etkileyebilmektedir [10], [13], [20].

Medetomidin (MED), güçlü kas gevşetici özelliğe sahiptir. Yarı ömrü bir saattir. Aynı zamanda sakinleştirici etkisi de olan bir analjeziktir. Son

derece spesifik bir a-2 adrenerjik agonisttir. Medetomidin sedasyonu indükler ve birincil olarak hipertansiyon, bradikardiye neden olduktan sonra artan intravenöz uygulamaları ise kan basıncını normal seviyelerde tutar veya normal seviyelerin biraz altına düşürür [7], [16].

Propofol (PRO), antiemetik özellikler, yüksek kaliteli sedasyon ve hızlı başlangıç ve iyileşme süreleri sağlar. Ek olarak, hedef kontrollü infüzyon teknolojisi ile aşırı dozda ilaç olmadan tutarlı bir hedef etki bölgesi konsantrasyonu korunabilir. Bununla birlikte, propofolün daha iyi ilaçlar bulma ihtiyacını ortaya çıkaran şiddetli solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi bazı yan etkileri de vardır [9].

Hayvanlarda kullanımını önerilen MED-PRO anestezinin etkileri atipamezol ile tersine çevrilebilmektedir [2], [3]. Bu kombine ilaç kullanımının anestezi derinliğini kontrol edebilme, hayvanlarda daha az hipotermi oluşturma, uyanma süresinin kısılması gibi yararları vardır. Bu etkileri atipamezol ile rekabete dayalı tersinirlik ile bağlantılıdır [1], [3], [6].

Ultrason muayenesi anesteziklerin vasküler sistem üzerindeki direkt etkilerini belirlemek için kullanılabilir [11], [2], [3]. Kardiyovasküler sistemde (örneğin kan basıncı, ventriküler kasılma ve kalp hızı) anestezi ajanlarının değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Bu değişiklikler hastalarda belirgin bir şekilde doz-yanıt ilişkisine bağlıdır [15], [17].

Yakın tarihli prospektif araştırmalar, kedi ve köpeklerde insanlar ile karşılaştırıldığında anestezi ile ilişkili daha yüksek bir intraoperatif morbidite ve mortalite oranı belirlemiştir. Bu nedenle değişik anestezi ilaçları ve köpekler üzerindeki etkileri ile bunların intraoperatif ölümlere katkıları konusunda pek çok araştırma yayınlanmıştır [4], [12], [14].

Hayvanlarda daha önce yapılan çalışmalar farklı anestezi ilaçlarının ekokardiografik değerlerde istatistiksel olarak önemli farklılıklar yaptığını bulmuştur. Köpeklerde de anesteziklerin bu parametrelerde yaptığı etkiler rapor edilmiştir [8], [18], [19]. Hatta köpeklerde inhalasyon anesteziklerin artan konsantrasyonları da çalışılmıştır [21]. Bununla birlikte, MED-PRO anestezi rejiminin ve bunun atipamezol ile tersine çevrilmesinin ekokardiografik olarak çalışıldığı bir araştırmaya yazarların bilgisine göre rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın hipotezi, ekokardiografik değerlerin ve kardiyak morfolojinin medetomidin / propofol anestesizinden etkilendiğidir. Diğer bir hipotez ise bu anestezi rejiminin etkisinin atipamezol ile tersine çevrilebileceği ve bunun da ekokardiografik değerler izlenerek ortaya çıkarılabileceğidir.

Bu çalışmanın amacı ovariohisterektomi (OVH) uygulanan köpeklerde medetomidin/propofol anestezi ve bunun etkisinin atipamezol ile tersine çevrilmesinin *in vivo* olarak kısa süreli ekokardiografik değerler üzerindeki etkisini araştırmaktır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

İki ay süreyle OVH isteği ile kliniğimize başvuran 10 dişi köpek (5,7 ile 14,5 kg ve 0,5 ila 3 yaş)

araştırmada kullanıldı. Kliniğe getirilecekleri gece yarısından sonra köpeklere mama verilmemesi tembih edildi, su ise ad libitum olarak önlerindeydi. Araştırma öncesi yerel etik komite başvurusu yapılarak gerekli izin alındı (onay numarası: 2016-3/2). Rastlantısal tek kör bir çalışma yürütüldü.

Köpeklere 4 mg/kg IM dozda karprofen (Rimadyl, New Jersey, USA) ağrı kesici amaçla uygulandı. On köpekten oluşan çalışma grubu rastlantısal olarak oluşturuldu (T0, başlangıç). Köpeklere medetomidin 100 µg/kg IM (Tomidine, Provet, Turkey; T1: 10 dakika premedikasyon sonrası) uygulandı. Bu uygulamadan 15 dk sonra 6 mg/kg IV dozda propofol (Anestofol, VIC, Russia; T2: indüksiyondan 10 dk sonra) ile genel anestezi başlatıldı. Elektrokardiyogram, solunum hızı, non-invaziv kan basıncı, nabız, rektal sıcaklık ve nabız oksimetresi anestezi boyunca (T3: operasyona başladıktan 15 dakika sonra; T4: son sütürden sonra) izlendi. Ovariohisterektomi işlemi sonunda anestezi rejimi atipamezol 500 µg/kg, IM (Reversal, Provet, Turkey; T5: 10 dakika sonra) kullanılarak tersine çevrildi.

Hayvanlarda kılların olumsuz etkisinden kaçınmak, uygun ultrasonografik muayene yapabilmek amacıyla 4-6. İnterkostal bölge kılları kesildi. M-mod ve 2-D ekokardiografi muayeneleri köpekler sağ lateral pozisyondayken yapıldı. Kullanılan mikrokonveks prob 5 MHz frekansındaydı. Kardiyak farklılıklarını incelemek için kalpteki ekokardiografik değerler tespit edildi. İlk olarak 2-D modunda kalp sağ parasternal kısa eksenle izlendi. Daha sonra bu görüntüde, interventriküler septum ve musculus papillarisler düzeyinde sol ventrikül arka duvarına dik olarak bir M-mod klavuz çizgisi hizalandı. Kalp içi ölçümler, M-mod ile dalgalar biçiminde kayıt edildi. LVDs, arka duvarın tepe yukarı doğru sapma noktasında belirlendi, arka duvar kalınlığı sistol sonunda ölçüldü. Muayene sonundaki yazılım ile otomatik olarak sol ventrikül çapı% (LVD%), fraksiyonel kısalma (FS) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri belirlendi. Ölçümler T0, T1, T2, T4 ve T5 zaman noktalarında (T3 hariç) gerçekleştirildi. Köpeklerdeki ekokardiografik muayeneler grup hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı.

Hayvanlar anestezi süresince spontan olarak solun yaptılar. Solunum hızı, kalp hızı, ortalama arter basıncı, periferik arteriyel oksijen saturasyonu ve vücut sıcaklığının izlenmesi T0, T1, T2, T3, T4

ve T5 zaman noktalarında bir hastabaşı monitör kullanılarak izlendi. Bu veriler T3 zaman noktası hariç usg muayene ile eş zamanlı elde edildi.

T2 zaman noktasından sonra köpeklerde ameliyata başlanarak ovaryumlar uzaklaştırıldı. Operasyonlar aynı uzman hekim tarafından, kendisine yardım eden fakülte öğrencileri ile gerçekleştirildi

Tüm verilerin değerlerini tahmin etmek için ortalama \pm SE değerleri kullanılmıştır. İstatistiksel analiz, örnek boyutu küçük olduğundan ve veriler normal olarak dağılmadığından parametrik olmayan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık, eşit varyans ve iki taraflı güven aralığı varsayımı ile $p < 0,05$ olasılık değeri ile oluşturmuştur. İstatistiksel analizler SPSS paket program ile yapıldı (SPSS Version 17.0. SPSS Inc., IBM Company, 233 S.Wacker Drive, Chicago, Illinois 60606).

III. BULGULAR

T0 zaman noktasında belirlenen ölçümler köpekler için beklenen referans değerlerdeydi (Tablo 1).

MED-PRO grubundaki sistolik fonksiyonel değişimler Tablo 2'de verilmiştir. MED-PRO grubu içinde, medetomidin ve propofol enjeksiyonundan sonra % IVS değeri istatistiki olarak önemli ölçüde azalmıştır. Başlangıç zamanına karşı T4 zaman noktasında istatistiki fark varken (0,047); T5 zaman noktasında başlangıç zamanı veya T4 zamanına göre fark yoktu (0,093 ve 0,959). T1 zamanı T4 zamanı ile istatistiki farklıydı (0,047). Sol ventrikül arka duvar kalınlığı %'si, T1 zaman aralığında T0'a karşı istatistiki olarak önemli olarak azalmıştı (0,047). Yine T4 zamanı, T1 zamanına göre istatistiki olarak farklıydı (0,022); ancak T5 zamanı T0 arasında fark yoktu (0,799). Sol vent çapı %'si T2 de T0 a karşı istatistiki olarak önemli azalmıştı (0,028). Bu değer T5 de T2 ve T4 göre anlamlı farklı iken; T0 a karşı fark yoktu. Sistol sonu hacim T2 ve T4 de T5e göre önemli azalmıştı. Sol ventrikül EF, T2 de (0,047) T0'dan önemli ölçüde azaldı. Sol ventrikül EF anlık olarak azalmasına rağmen, kabul edilebilir sınırlar içerisindeydi [T1: 48.3 (42.2-54.4), T2: 43.7 (37.9-49.4), T4: 44.9 (39.9-49.9), T5: 50.1 (38.1-62.1)].

MED-PRO grubundaki ardışık M-modda elde edilen değerler Tablo 3'te gösterildi. MED-PRO grubu içinde; Dd, medetomidin ve propofol enjeksiyonundan sonra T2 de önemli ölçüde (0.05)

artmıştır. T0 ve T1 ile karşılaştırıldığında T5 arasında önemli fark yoktu ($p = 0.760$ and $p = 0.169$, sırasıyla).

IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada genel anestezi altında ovariohisterektomi operasyonu yapılan köpeklerde kalp ve dolaşım sisteminin istatistiki olarak önemli derecede etkilendiği diğer az sayıdaki çalışma sonuçları ile paralel olarak belirlendi.

V. SONUÇLAR

Sonuç olarak, MED-PRO ile anestezi sonrası ekokardiyografik ölçümlerin istatistiki olarak önemli oranda etkilendi; ve atipamezol kullanımı başlangıç değerlerine hızlı ve güvenli bir şekilde dönmek için ovariohisterektomi gibi abdominal cerrahiler sonrasında köpeklerde kullanılabilmesi kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- [1] S. Astner, Vergleich intramuskulärer verabreichter Kombinationsanaesthesien beim Kaninchen Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/ Midazolam [PhD dissertation]. Munich, Germany: Ludwig Maximilians University of Munich, 1998.
- [2] C. Baumgartner, M. Bollerhey, J. Henke, Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits. *Vet. Anaesth. Analg.*, vol. 35, pp. 100–112, 2008.
- [3] C. Baumgartner, M. Bollerhey, J. Ebner, Effects of medetomidine-midazolam-fentanyl IV bolus injections and its reversal by specific antagonists on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res.*, vol. 74, pp. 286–298, 2010.
- [4] D. H. Dyson, M. G. Maxie, Morbidity and mortality associated with anesthetic management in small animal veterinary practice in Ontario. *J Anim Hosp Ass.*, vol. 35, pp. 325–335, 1999.
- [5] L.W. Fabian, Anesthesia and Circulation, F. A. Davis Company, PA, pp. 25-44, 1964.
- [6] J. Henke, S. Astner, T. Brill, Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/ midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Vet Anaesth Analg.*, 32, 261–270, 2005.
- [7] A. R. Hollis, M. Pascal, J Van Dijk, C. Jolliffe, J. Kaartinen, Behavioural and cardiovascular effects of medetomidine constant rate infusion compared with detomidine for standing sedation in horses. *Vet Anaesth Analg*, vol. 47 (1), pp. 76-81, 2020.
- [8] R. J. Howard, T.P. Stopps, G.W. Moe, P.W. Armstrong, A New Method for Hemodynamic and Echocardiographic Assessment of Conscious Dogs:

- Comparison With Thiopental-Morphine Anaesthesia. *Clin Invest Med*, vol. 13, pp. 6-10, 1990.
- [9] K. N. Kim, H. J. Lee, S. Y. Kim, J. Y. Kim, Combined use of dexmedetomidine and propofol in monitored anesthesia care: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* vol. 17, pp. 34, 2017.
- [10] G. Kunst, E. Martin, B.M. Graf, Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium. *Anesthesiol.*, vol. 90, pp. 1363–1371, 2010.
- [11] S. W. Lee, G. H. Hankes, R.C. Purohit, Comparative study of ultrasonography and arteriography of the carotid artery of xylazine-sedated and halothane-anesthetized goats. *Am J Vet Res.*, vol. 51, pp. 109–113, 1990.
- [12] J. N. Lunn, W. W. Mushin, Mortality associated with anaesthesia. *Anaesthesia.*, vol. 37, pp. 856, 2016.
- [13] T. Oguchi, S. Kashimoto, T. Yamaguchi, Effects of intravenous anesthetics on function and metabolism in the reperfused working rat heart. *Jpn. J. Pharmacol.*, vol. 68, pp. 413–421, 1995.
- [14] A. L. Rasis, K. J. Blissitt, W. Henley, The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in laterally recumbent horses. *Brit. J. Anaesth.*, vol. 95, pp. 317–325, 2005.
- [15] H. Řiha., F. Papoušek, J. Neckář, Effects of Isoflurane Concentration on Basic Echocardiographic Parameters of the Left Ventricle in Rats. *Physiol. Res.*, vol. 61, pp. 419-423, 2012.
- [16] K. M. Salla, C. I. Tuns, R. C. Bennett 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.*, vol. 78 (11), pp. 1245-1254.
- [17] T. C. Smith, Hypnotics and intravenous anaesthetic agents. In: *Fundamentals of Anaesthesia*. Smith TC, Pinnock C, LIN T (eds), 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, pp 569-583, 2009.
- [18] M. G. Sousa, R. Carareto, A. B. De-Nardi, F. L. C. Brito, N. Nunes, A. A. Camacho, Effects of Isoflurane on Tei-index of Myocardial Performance in Healthy Dogs. *Can. Vet. J.*, vol. 48, pp. 277-282, 2018.
- [19] M. G. Sousa, R. Carareto, A. B. De-Nardi, F. L. Brito, N. Nunes, A. A. Camacho, Effects of Isoflurane on Echocardiographic Parameters in Healthy Dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, vol. 35, pp. 185-90, 2008.
- [20] B. Wessler, C. Madian, N. Pandian, Short term effects of ketamine and isoflurane on left ventricular ejection fraction in an experimental swine model. *ISRN Cardiol.*, vol. 582658, 2011.
- [21] T. Yamada, J. Takeda, K. Koyama, H. Sekuguchi, K. Fukushima, T. Kawadze, Effects of Sevoflurane, Isoflurane, Enflurane, and Halothane on Left Ventricular Diastolic Performance in Dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, vol. 8, pp. 618-24, 1994.

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

Patient variable	MED-KET group
Bodyweight (kg)	10. ± 3.3
Body condition score	3.0 ± 0
Age (years)	1.2 ± 0.5
Baseline heart rate (beats/minute)	130.5 ± 23.5
Baseline respiratory rate (breaths/ min)	13.0 ± 2.1
Baseline blood pressure (mmHg)	113.0 ± 18.7
Baseline SPO ₂ (mmHg)	91.1 ± 1.3

SPO₂: Oxygen saturation.

Table 2. The serial systolic functional changes in MED-KET and MED-PRO group

	Group	T0	T1	T2	T4	T5
IVS%	MED-PRO	31.6 ± 16.4	27.7 ± 10.0 [⊥]	23.5 ± 3.3	20.9 ± 9.6 ^{*⊥}	20.4 ± 10.8
LVPW%	MED-PRO	46.8 ± 22.7	29.2 ± 33.8 ^{*⊥}	34.7 ± 16.8	50.2 ± 24.4 [⊥]	47.6 ± 25.3
LVD%	MED-PRO	31.2 ± 13.3	23.7 ± 5.1	20.9 ± 4.5 [*]	21.8 ± 3.8	27.4 ± 6.0 [⊥]
EDV	MED-PRO	36.4 ± 18.3	40.1 ± 17.0	37.7 ± 10.4	43.7 ± 10.2	36.4 ± 16.5
ESV	MED-PRO	16.9 ± 13.2	21.3 ± 11.4	22.2 ± 8.4	25.0 ± 8.8	17.3 ± 8.8 ⁺
SV	MED-PRO	19.4 ± 10.0	18.8 ± 6.5	15.5 ± 4.0	18.7 ± 3.1	19.0 ± 8.3
EF	MED-PRO	58.1 ± 21.9	48.3 ± 8.5	43.7 ± 8.0 [*]	44.9 ± 7.0	54.3 ± 9.2 [⊥]
CO	MED-PRO	2.2 ± 1.6	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.6

CO: cardiac output; EDV: end diastolic volume; EDS: end systolic volume; EF: ejection fraction; IVS%: interventricular septum fractional thickness %; LVD%: left ventricular thickness %; LVPW%: left ventricular posterior wall thickness %; SV: stroke volume * $p < 0.05$: vs. T0 within the group, [⊥] $p < 0.05$: vs. T4 within the group, ⁺ $p < 0.05$: vs. T2 within the group.

Table 3. The serial M-mode echocardiographic changes in MED-KET and MED-PRO group

	Group	T0	T1	T2	T4	T5
Dd	MED-PRO	29.5 ± 6.7	31.0 ± 5.1	31.8 ± 2.8	31.5 ± 4.3	29.8±5.5
Ds	MED-PRO	20.7 ± 7.2	23.8 ± 4.8	25.6 ± 3.3 ^x	24.7 ± 4.3 ^x	21.9±4.9
PWd	MED-PRO	7.4 ± 2.4	8.5 ± 3.1	7.5 ± 1.2	6.9 ± 1.3	7.1±1.5
PWs	MED-PRO	10.5 ± 2.3	10.6 ± 3.5	9.5 ± 0.8	9.9 ± 2.7	10.2±1.7
IVSd	MED-PRO	8.0 ± 2.2	7.2 ± 2.1	8.0 ± 2.4	8.5 ± 3.0	7.9±3.6
IVSs	MED-PRO	11.9 ± 2.7	10.0 ± 2.5	9.6 ± 1.6	10.3 ± 2.6	9.8±3.3

IVSd: interventricular septum thickness at end diastole; IVSs: interventricular septum thickness at end systole; LVIDd: left ventricular internal diameter at end-diastole; LVIDs: left ventricular internal diameter at end systole; PWd: posterior wall thickness at end diastole; PWs: posterior wall thickness at end systole. * $p < 0.05$: vs. T0 within the group, ^x $p < 0.05$: vs. T5 within the group