KEDİLERDE ZOLAZEPAM VE TİLETAMİN KOMBİNASYONUNUN MUKOZAL ATOMİZER CİHAZI (MAD) İLE VEYA CİHAZ OLMAKSIZIN İNTRANAZAL UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRMESİ

Somia SAYED AHMED

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR

Yüksek Lisans Tezi-2023

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

KEDİLERDE ZOLAZEPAM VE TİLETAMİN KOMBİNASYONUNUN MUKOZAL ATOMİZER CİHAZI (MAD) İLE VEYA CİHAZ OLMAKSIZIN İNTRANAZAL UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRMESİ

Somia SAYED AHMED

Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR

ERZURUM
2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**

ÖZET ..... **IV**

ABSTRACT ..... **V**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VI**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VII**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **IX**

1.GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Sedasyon **3**

2.2. Sedasyonun Aşamaları **4**

2.3. Amerikan Hastane Anestezi Birliği Sınıflandırma Sistemi **4**

2.4. Dissosiyatif Ajanlar **5**

2.4.1. Tiletamin **6**

2.5. Zolazepam **6**

2.6. Tiletamin ve Zolazepam Kombinasyonu **6**

2.6.1. Tiletamin ve Zolazepam Farmakolojisi **7**

3.MATERYAL VE METOT **9**

3.1 Etik Kurul Onayı **9**

3.2. Gruplar ve Çalışma Dizaynı 9

3.3. Sedasyonun Değerlendirilmesi **10**

3.4. Vital Bulguların Ölçümü **11**

3.5. İstatistiksel Analiz **15**

4. BULGULAR **16**

4.1. Kalp Frekansı Ölçümleri **18**

4.2. Ortalama Kan Basıncı Ölçümleri 19

4.3. Sistolik Kan Basıncı Ölçümleri 20

4.4. Diastolik Kan Basıncı Ölçümleri 21

4.5. Solunum Frekansı Ölçümleri 22

4.6. Arterial Oksijen Saturasyonu Ölçümleri 24

4.7. Rektal Sıcaklık Ölçümleri 25

4.8. Kedi Yüz İfade Hareketleri Ölçeği (FGS) 26

4.8.1. Kulak Rotasyon Değeri Ölçümleri 26

4.8.2. Orbital Kısıklık Değeri 27

4.8.3. Burun Gerginlik Değeri 28

4.8.4. Bıyıklardaki Değişim Değerleri 29

4.8.5. Baş Poziyon Değeri 30

4.8.6. FGS Total Değerlendirme 32

4.9. Çok Boyutlu Sedasyon Ölçeği (MDSS) 32

4.9.1. Duruş Davranış Değeri 32

4.9.2. Tıraş Makinasına Tepki Değeri 33

4.9.3. Kısıtlamaya Tepki Değeri 34

4.9.4. MDSS Total Değerlendirme 36

5. TARTIŞMA 37

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 45

KAYNAKLAR 46

EKLERK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU 52

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU 53

TEŞEKKÜR

Akademik yolculuğum boyunca paha biçilmez rehberliği ve sarsılmaz desteği için danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR'a ve tüm akademik personele akademik yolculuğum boyunca gösterdikleri rehberlik ve destek için en içten şükranlarımı sunarım.

Uzmanlıkları, teşvikleri ve mükemmeliyete olan bağlılıkları ile akademik ve profesyonel gelişimimi şekillendirmemde etkili olan; yapıcı geri bildirimleri, anlayışlı tartışmaları ve mentorluğu altında öğrenme ve büyüme fırsatları için Dr. Öğr. Üyesi Mümin Gökhan Şenocak'a minnettarım. Mükemmelliğe olan bağlılığınız ve akademik başarımdaki yardımlarınız için teşekkür ederim.

SOMIA SAYED AHMED

ÖZET

Kedilerde Zolazepam ve Tiletamin Kombinasyonunun Mukozal Atomizer Cihazı (MAD) ile veya Cihaz Olmaksızın İntranazal Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirmesi

Amaç: Mukozal atomizer cihazı (MAD) kullanılarak veya kullanılmadan intranasal (IN) olarak uygulanan zolazepam ve tiletamine kombinasyonunun (ZT) kediler üzerindeki sedatif ve kardiovasküler etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Kediler her grupta 7 hayvan olacak şekilde 2 farklı gruba ayrıldı. İlk gruba 10 mg/kg dozda IN olarak ZT kombinasyonu, burun boşluğunun medial duvarına yönlendirilen kateter uçlu enjektör (CAT) ile 2. gruba ise mukozal atomizasyon cihazı (MAD) kullanarak aynı dozda IN olarak ZT kombinasyonu uygulandı. Uygulamayı takiben belirli zaman aralıklarında hayvanların çok boyutlu sedasyon skorları (MDSS), kedi yüz ifade hareketleri ölçeği (FGS) ve vital parametreler (HR, MAP, DAP, SAP f_R, RT ve SpO_2) ölçülerek kaydedildi. Aynı zamanda sedasyon başlangıcı, anestezi, uyanma ve ilaç uygulama süreleride her iki grup için ölçülerek not edildi.

Bulgular: MAD grubunun MDSS ve FGS ölçümlerinin CAT grubuna göre zaman içerisinde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Sedasyon başlangıcı ve ilaç uygulama süresinin MAD grubunda istatistiksel olarak daha kısa olduğu belirlenirken ($p<0.05$), anestezi ve uyanma sürelerinin CAT grubunda istatistiksel olarak daha kısa sürdüğü belirlendi ($p<0.05$). Ancak vital parametrelerin hiç birinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ölçümler boyunca belirlenememiştir ($p>0.05$). CAT grubunda 5 (7/5), MAD grubunda ise 2 (7/2) hayvanda uygulama sonrası komplikasyon şekillendiği belirlendi.

Sonuç: Elde edilen veriler ışığında, kedilerde IN olarak uygulanan 10 mg/kg dozda ZT kombinasyonunun kardiovasküler sistem üzerine minimal etki yaratarak derin sedasyon sağladığı, Ayrıca, MAD kullanımının ilaç uygulanırken geniş yüzey alanına etki etmesi bağlı olarak ilaç emiliminin arttırdığı, sonuç olarak MAD grubunda sedasyon kalitesini ve derinliğinin CAT grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Sonuç olarak MAD kullanımının kedilerde ilaç emilimini arttırdığı ve komplikasyon riskinin CAT grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Atomizer, İntranasal, Kedi, Sedasyon, Zoletil

ABSTRACT

Comparative Evaluation for The Efficacy of Intranasal Administration of Zolazepam and Tiletamine Combination in Cats with or Without Mucosal Atomization Device (MAD)

Aim: The aim is to compare the effects of the sedative and cardiovascular system of the combination of zolazepam and tiletamine (ZT) applied intranasally (IN) with or without using the mucosal atomization device (MAD) in cats.

Material and Method: The cats were divided into 2 different groups, with 7 animals in each group. The first group was administered ZT combination IN at a dose of 10 mg/kg, using a catheter tipped tecnique (CAT) directed to the medial wall of the nasal cavity, and the second group was administered ZT combination IN at the same dose using a mucosal atomization device (MAD). Following the application, multidimensional sedation scores (MDSS), feline grimace scale (FGS) and vital parameters (HR, MAP, DAP, SAP f_R, RT and SpO_2) of the animals were measured and recorded at certain time intervals. At the same time, the onset of sedation, duration of anesthesia, recovery time, and duration of drug administration were measured and noted for both groups.

Results: MDSS and FGS measurements of the MAD group were higher over time than the CAT group ($p<0.05$). While the onset of sedation and duration of drug administration were determined to be statistically shorter in the MAD group ($p<0.05$), the duration of anesthesia and recovery time were determined to be statistically shorter in the CAT group ($p<0.05$). However, no statistically significant difference could be determined between the two groups in any of the vital parameters during the measurements ($p>0.05$). Rate of complications occurred after application in 5 (7/5) animals in the CAT group and 2 (7/2) animals in the MAD group.

Conclusion: In light of the data obtained, it was concluded that the combination of ZT at a dose of 10 mg/kg administered IN in cats provided deep sedation with minimal effect on the cardiovascular system. Moreover, the use of MAD increased drug absorption due to its effect on a large surface area when applying the drug. As a result, the quality of sedation in the MAD group was determined the depth higher than in the CAT group. As a consequence, it was determined that MAD use increased drug absorption in cats and the risk of complications was lower than the CAT group.

Keywords: Atomization, Cat, Intranasal, Sedationi Zoletil

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DAP	Diyastolik kan basıncı
f_R	Solunum Frekansı
FGS	Kedi yüz buruşturma ölçeği
HR	Kalp Frekans
IM	İntramusküler
IN	İntranasal
IV	İntravenöz
MAD	Mukozal atomizasyon cihazı
MAP	Ortalama kan basıncı
MDSS	Modifiye boyutlu sedasyon skalası
MG	Miligram
RT	Rektal Sıcaklık
SAP	Sistolik kan basıncı
SC	Subkutan
ZT	Zolazepam-tiletamin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 3.1. Katater uçlu enjektör (CAT) tekniği kullanılarak ZT kombinasyonunun IN olarak uygulaması 10

Şekil 3.2. Mukozal atomizasyon cihazı (MAD) kullanılarak ZT kombinasyonunun IN olarak uygulaması 10

Şekil 3.3 ZT kombinasyonunun IN uygulamasından sonrası vital parametrelerin monitörizasyonu 12

Şekil 4.1. CAT grubundaki bir hayvanda uygulamayı takiben burunda kanama 16

Şekil 4.2. MAD ve CAT grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg dozda ZT uygulamasını takiben belirlenen sedasyon başlangıç, anestezi süreleri, uyanma zamanları ve ilaç uygulama süreleri 17

Şekil 4.3. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben HR ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 19

Şekil 4.4. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben MAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 20

Şekil 4.5. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 21

Şekil 4.6. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 22

Şekil 4.7. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben fR (solunum/dk) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 23

Şekil 4.8. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SpO2 (%) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi…… 25

Şekil 4.9. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben RT (ºC) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 26

Şekil 4.10. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben KRD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 27

Şekil 4.11. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben OKD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 28

Şekil 4.12. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BGD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 29

Şekil 4.13. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 30

Şekil 4.14. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BPD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi. 31

Şekil 4.15. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi. 33

Şekil 4.16. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben TMTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 34

Şekil 4.17. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben KTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi. 35

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 2.1. Klinik rutinde kullanılan ASA sınıflandırması. 5

Tablo 2.2. ZT kombinasyonunun kedi ve köpeklere göre uygulama dozu, yolu ve gerçekleştirilebilecek klinik uygulamalar. 8

Tablo 3.1. Kedilerde IN olarak ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben sedasyon derecesinin (MDSS) duruş pozisyonuna göre değerlendirilmesi..... 12

Tablo 3.2. Kedilerde IN olarak ZT kombinasyonun uygulandıktan sonra sedasyon derecesinin (MDSS) tıraş makinesine olan yanıta göre değerlendirme skalası..... 13

Tablo 3.3. Kedilerde IN olarak ZT kombinasyonun uygulamasını takiben sedasyon derecesini (MDSS) değerlendiren direnç yanıtının skorlaması 13

Tablo 3.4. ZT kombinasyonun IN uygulamasını takiben sedasyon derecelerini (FGS) değerlendirilmesi (Watanabi ve ark., 2022)..... 14

Tablo 4.1. MAD ve CAT grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg dozda ZT uygulamasını takiben belirlenen sedasyon başlangıç, anestezi süreleri, uyanma zamanları ve ilaç uygulama süreleri..... 17

Tablo 4.2. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben HR ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 18

Tablo 4.3. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben MAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 19

Tablo 4.4. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 20

Tablo 4.5. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi..... 21

Tablo 4.6. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben f_R (solunum/dk) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 22

Tablo 4.7.CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SpO_2 (%) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 24

Tablo 4.8. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben RT (ºC) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 25

Tablo 4.9. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben KRD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 27

Tablo 4.10. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben OKD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi 28

Tablo 4.11. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BGD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi..... 29

Tablo 4.12. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi..... 30

Tablo 4.13. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BPD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi. 31

Tablo 4.14. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben Total FGS'nin zaman içerisindeki değişimi 32

Tablo 4.15. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi. 33

Tablo 4.16. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben TMTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi... 34

Tablo 4.17. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben TMTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi... 35

Tablo 4.18. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben MDSS'nin zaman içerisindeki değişimi 36

1.GİRİŞ

Anestezik ajanların güvenli ve etkili bir şekilde uygulanması, çeşitli prosedürler sırasında optimal hasta bakımını sağlamak açısından kritik bir rol oynar. Sedatifler ve analjezikler genellikle intramusküler (IM), subkutan (SC) veya intravenöz (IV) olarak uygulanır. Fakat bu enjeksiyon teknikleri kediler için ağrılı olabilir. Ayrıca, huzursuz kediler agresif davranışlar sergileyebilir ve bu durum hem kendilerini hem de hekimler için potansiyel riskler oluşturabilir (Nejamkin ve ark., 2020).

Son 15 yıl içinde, intranasal (IN) ilaç uygulaması hem insanlarda hem de veteriner sahada alternatif bir yol olarak önem kazanmıştır (Wei ve ark., 2022). Bu yöntem, nasal kavitedeki yüksek vaskülarize mukozadan faydalanarak ilacın hızlı emilmesi ve etki göstermesinden faydalanarak etkisini gösterir. Ayrıca IN uygulama, ilacın olfaktör fossa aracılığıyla kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemine (MSS) doğrudan erişimin sağlar. Sedatif ilaçların IN uygulaması, terapötik ve deneysel amaç ile kediler de dahil olmak üzere pek çok türde, kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Zolazepam ve tiletamine (ZT) kombinasyonunun kedilerde IN uygulamasının, IM uygulaması ile karşılaştırıldığında sedasyon başlangıcı, uyanma süresi ve anestezi süresi üzerine olumlu bir etki gösterdiği rapor edilmiştir (Yanmaz ve ark., 2017). Ayrıca, IN uygulamanın hızlı absorpsiyon, ilk geçiş metabolizmasından kaçış, kolay uygulama ve hasta uyumunun arttırılması gibi pek çok avantajı olduğu da belirtilmiştir (Wei ve ark., 2022).

Veteriner sahada kullanılan çeşitli anestezik ajanlar arasında olan ZT kombinasyonu güçlü anestezik ve sedatif özellikleri ile bilinmektedir. (Kusolphat ve ark., 2022). ZT kombinasyonu, her iki ajanı eşit miktarda (1:1) içeren enjekte edilebilir bir anestezi kombinasyonudur. Tiletamin, sikloheksanon ailesine aittir ve hızlı immobilizasyon özelliğine sahiptir, ancak kas konstraksiyonlarına yol açabilir. Öte yandan zolazepam, benzodiazepin grubu bir sedatif olmakla birlikte ileri düzeyde kas gevşetici ve

sakinleştirici etkiye sahiptir (Yanmaz ve ark., 2016). ZT kombinasyonu hayvanlarda IM, SC, IV veya IN olarak uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda ZT kombinasyonunun tükürük salgısını artırması, hipotermi, taşikardi, kas kontraksiyonları ve solunum depresyonu gibi bir takım yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu yan etkileri nedeniyle, ZT kombinasyonunun IV veya IM uygulama yerine IN uygulama gibi invaziv olmayan uygulama şekillerinin tercih edilebileceği bildirilmiştir. (Kiełbowicz ve ark., 2021).

Mukozal Atomizasyon Cihazı (MAD), sıvı ilaçları veya maddeleri nazal boşluğa iletmek için kullanılan bir tıbbi araçtır. Amacı, nazal mukoz membranlara etkili bir şekilde ilacı iletmek ve küçük damlacık partikülleri oluşturmaktır. Ayrıca küçük damlacıkları geniş yüzey alanına yayma becerisinden ötürü, MAD mukozal membranlarda IN olarak kullanıldığında mukozal membranlara oldukça kolay ulaşabileceği gösterilmiştir (Xie ve ark., 2017). Bu ilaç uygulama yöntemi, ilaçları 30 ile 100 mikron büyüklüğünde partiküllere atomize ederek daha iyi bir şekilde nasal yüzeylerde depolanmasını, orofarenks içinde daha az ilaç kaybını ve ilacın doğrudan olfaktör fossa aracılığıyla beyine ulaşarak serebrospinal sıvılarda emilimin artmasını sağlar (Dhakar ve ark., 2011).

Bu çalışma, iki farklı uygulama tekniği olan MAD ve katater uçlu enjektör (CAT) tekniği kullanarak kediler üzerinde IN olarak uygulanan ZT kombinasyonunun sedatif ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sedasyon

Küçük hayvanların çoğunda anestezi protokolünün bir parçası olarak standart premedikasyon uygulanır, ancak anestezi öncesi ilaç tedavisinin tüm anestezi süreci boyunca çok önemli bir rol oynadığını unutmamak gerekir. Preanestezik maddeler, genel anesteziklerin özellikleri önemli ölçüde etkiler. Anestezik ilacın doğru seçimi perioperatif analjezi, intraoperatif kardiyak stabilite ve uyanma kalitesine önemli ölçüde katkıda bulunur.

Sedatifler ve anksiyolitikler, anestezinin sürekliğinin yanı sıra preanestezi ve analjezinin sağlanması için önemli öğelerdendir. Etkileri arasında; bilinç kaybı olmaksızın anksiyetenin azaltılmasının yanı sıra doza bağlı yan etkileri olabilen indüksiyon ve idame ilaçların dozajının azaltılması da yer alır. Preanestezik ilaçlar, indüksiyon ilaçlarının yan etkilerini azaltmak için IV, IM veya SC olarak verilebilir. Preanestezik ilaçlar ve ilaç kombinasyonları, hastanın fizyolojik durumu ve hastanın sedasyon ihtiyacına göre seçilmelidir (Murrell 2016., p.191).

Kısa sürecek prosedürlerde genel anestezi yerine sıklıkla sedasyon tercih edilir. Sedasyonun genel anesteziye göre daha güvenli ve özellikle evcil hayvan sahipleri arasında daha fazla tercih edildiğine dair yaygın bir inanç vardır. 2002 ile 2004 yılları arasında Birleşik Krallık'ta yürütülen Perioperatif Girişimlere İlişkin Gizli Soruşturma'da elde edilen verilere göre, kedi ve köpeklerde yalnızca sedasyon uygulananların genel anesteziye tabi olanlara göre ölüm riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (Simon 2020; Steagall ve ark., 2020). Ancak sedasyonun kardiyovasküler sisteme ve solunuma yönelik olumsuz etkileri olduğu unutulmamalıdır. Bu etkiler, kullanılan ilaç türü, dozu ve sedasyon derinliğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Simon ve ark., 2020).

2.2. Sedasyonun Aşamaları

Sedasyon aşamaları sedatif ilaçların verilmesini takiben oluşan değişikliklere göre sınıflandırılmıştır;

I. aşama: Düşük korku, kaygı ve stres düzeyi, hayvanın bilinçli olmasına rağmen daha sakin ve yönetilebilir olduğu durumdur.

II. aşama: Hafif sedasyon, kedinin rahatlamış olduğu ve uykulu göründüğü durumdur; ayrıca dış uyarılara tepki azalmıştır.

III. aşama: Orta düzeyde sedasyon, kediyi daha derinlemesine rahatlatan ve uyarıcılara daha az tepki verdiği dönemdir; hastanın koordinasyonu bozulmuş olabilir, sendeleyebilir ve yürümekte zorlanabilir

IV. aşama: Derin sedasyon, kediyi belirgin bir şekilde rahatlatan ve uyarıcılara minimal tepki veren bir durumdur; yatabilir ve istemli hareketleri neredeyse hiç olmayabilir. Bu sedasyon seviyesi, radyografi ve ultrason gibi küçük prosedürlerde kullanılabilir (Simon & Steagall, 2020).

2.3. Amerikan Hastane Anestezi Birliği Sınıflandırma Sistemi

Sedasyon uygulanacaksa hangi sedatif ajanın kullanılacağına karar vermeden önce, hastanın sağlık durumunun bilinmesi ve hastanın değerlendirilmesi gereklidir. Sedasyon uygulanacak hastanın Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skoru yükseldikçe hastanın hayati riski de artar. Bu nedenle, sedasyon öncesinde hastayı ASA sınıflandırmasına göre değerlendirmek önemlidir. ASA sınıflandırması, klinik rutinde kullanılan bir sınıflandırmadır (Tablo 2.3) (Novakovski ve ark., 2016).

Tablo 2.1. Klinik rutinde kullanılan ASA sınıflandırması.

ASA sınıflandırması	Fizyolojik Durumu
I	Normal sağlıklı
II	Hafif ile orta derecede sistemik hastalık
III	Şiddetli sistemik hastalıklar ancak fiziksel olarak aktif
IV	Şiddetli sistemik hastalıklar ve etkisizleşmiş durumda
V	Moribund, terminal hasta ve hayatta kalmayı beklenmiyor
VI	Acil durum

Hastaya ASA değerlendirmesi yapılmadan rastgele sedasyon uygulanması komplikasyon riskini artırır ve hastanın hayatını tehlikeye atabilir. Mümkünse her zaman kardiyopulmoner sistem üzerinde en az etkiye sahip en düşük dozda sedatif tercih edilmelidir. Ancak bazı operasyonlarda daha derin anestezi gerekebilir. Böyle durumlarda nöroleptanaljezi seçilmelidir. Bir opioid ve bir benzodiazepin kombinasyonu ile sağlanabilir. Sonuç olarak, etkili sedasyona iyi bir anestezi eşlik eder ve kardiyopulmoner sistem üzerindeki yükü azaltılarak müdahale gerçekleştirilebilir.

Sedatifler preemptif analjezi sağlama, salivasyon ve hava yolu sekresyonunun azaltılması ve başka ilaçlar tarafından indüklenen bradikardiyi önlemek için kullanılan önemli ajanlardır. Kedilerin sedasyonunda birçok madde kullanılabilir ve bu maddelerin birbirleriyle kombinasyonları kullanım şekline, anestezinin derinliğine ve kullanım amacına bağlıdır.

2.4. Dissosiyatif Ajanlar

Dissosiyatif ajanlar hızlı etki başlangıcına ve kısmen uzun etki süresine sahiptir, ayrıca sempatik tonusu indükleyerek kalp frekansı ve kan basıncını arttırabilirler. Hayvanların yutkunma ve göz kırpma refleksini devam ederken kas tonusunu artırıabilir ve salivasyonu arttırması nedeniyle hava yolu sekresyonunu indükleyebilirler.

2.4.1. Tiletamin

Tiletamin [2-etilamino-2-(2-tiyenil) sikloheksanon] yapı olarak fensiklidin ve ketamin ile ilişkili bir aril sikloheksanondur (Portier vd., nd). N-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün Fensiklidin (PCP) bağlama bölgesinde güçlü bir bağlayıcıdır ve farmakolojik olarak rekabetçi olmayan bir NMDA reseptör antagonisti olarak sınıflandırılır. PCP sınıfındaki diğer ilaçlar gibi, tiletamin de dissosiyatif anestezi oluşturur (Saha ve ark., 2007).

Bu ilaçların neden olduğu dissosiyatif anestezi durumu, elektroensefalografik inceleme ile kanıtlanmış olan limbik sistem ve talamusun ayrışması ile karakterize edilir (Rydén ve ark., 2021). Bu fenomenin etkisi tüm beyin merkezlerinin genel depresyonundan ziyade, beynin bilinçsiz kısımlarından bilinçli kısımlarına doğru artan iletimin kesilmesinden kaynaklanmaktadır. PCP ilaçları, daha yüksek dozlarda kullanıldığında hareketsizlik ve sakinleşmenin yanı sıra genel anesteziyede neden olurlar (Akeju ve ark., 2016).

2.5. Zolazepam

Zolazepam, etkili antikonvülzan ve kas gevşetici özellikleri nedeniyle tiletamin ile kombine edilmek üzere seçilmiş beyindeki nörotransmitter gama-aminobütirik asidi artıran bir benzodiazepin grubu ilaçtır. Hayvanlarda sakinleştirici etki, kasların gevşemesini ve anksiyetenin azalmasını sağlar, bu nedenle bu ilaçların iskelet kası spazmı ile ilişkili ağrıyı azaltmak dışında analjezik etkisi olmadığı bildirilmiştir (Limprasutr ve ark., 2021).

2.6. Tiletamin ve Zolazepam Kombinasyonu

Zolazepam-Tiletamine kombinasyonun, doza ve kullanılan yola bağlı olarak hayvanlarda sedasyonu indüklediği rapor edilmiştir (Jef 2016., P:176, Tablo 2.6). Kedi ve köpekler IM, SC, IV veya transmukozal (OTM) olarak farklı dozlarda uygulandığı pek

çok çalışma rapor edilmiştir. (Lin., 2003; Huang 2017; Nejamkin ve ark., 2020). ZT kombinasyonunun, kedi ve köpeklerde kardiyovasküler etkisi doza bağlı olarak değişmektedir. Köpekler sempatik stimülasyonu nedeniyle sinüs taşikardi ve prematüre ventriculer komplikasyonlar gözlemlenebilir. Kedilerde ise kalp frekansı üzerine etkisi değişiklik gösterebilir, bu nedenle kalp hastalığı bulunan kedilerde kullanımından kaçınılmalıdır. Düşük dozlarda ZT kombinasyonunun kullanımı vital parametreler üzerinde önemli etkiler yaratmazken, uygun olmayan dozlarında kardiyovasküler depresyon (miyokardiyal kontraksiyonda azalma, kardiyak output ve kan basıncında azalma) oluşturabilir. Benzer şekilde IV veya IM olarak yüksek dozlarda ZT kombinasyonunun kullanımı kedi ve köpeklerde solunum depresyonuna neden olabilir. Ketamine benzer şekilde yüksek salibasyon artışlarında atropin kullanılarak hava yollarındaki sekresyonların önüne geçilebileceği rapor edildmiştir. Ayrıca hem kedi hem de köpeklerde ZT kombianasyonunun IM enjeksiyon sonrası ağrı oluştuğu bildirilmiştir (Murrell 2016., p.199).

2.6.1. Tiletamin ve Zolazepam Farmakolojisi

Köpek ve kedilerde ZT kombinasyonun farmakokinetiği arasında, bu iki tür ilacın uygulanmasının klinik sonuçlarını etkileyen bir ilişki vardır. Bu nedenle, her birinin farmakokinetiğini bağımsız olarak değerlendirmek önemlidir.

Tiletamin en yüksek kan konsantrasyonuna 10 mg/kg IM uygulamasından 30 dakika sonra ulaşır; bununla birlikte, köpeklerde yaklaşık 75 dk sonra, kedilerde ise 150-240 dk sonra farmakolojik yarılanma ömrüne ulaşır. Yaklaşık 8 saat sonra tiletamin, karaciğerde parçalanması sonucu metabolite dönüşerek köpeklerden tamamen elimine edilir ve daha sonra idrarla atılır. Doğal formundaki tiletaminin sadece %4'ü atılır. Bununla birlikte, kedilerde eliminasyon süresi yaklaşık 48 saattir ve tiletamin kedilerde

dışkısıyla atılmadığı için idrarla atılan 3 metabolite parçalanarak vücuttan uzaklaştırılır (Kucharsk ve ark., 2021).

Zoletilin ikinci bir bileşeni olan zolazepam hem kedilerde hem de köpeklerde maksimum plazma konsantrasyonuna 10 mg/kg IM uygulandığında yaklaşık olarak 30 dakika da ulaşır, ancak köpeklerde 60 dakika dan daha kısa sürede yarılanma ömrüne ulaşırken, kedilerde yarılanma ömrü yaklaşık 270 dakikadır. Zolezepamda tiletamine benzer şekilde karaciğerde metabolize olur ve idrarla ve daha az oranda dışkı ile atılır (Kiełbowicz ve ark., 2021).

Tablo 2.2. ZT kombinasyonunun kedi ve köpeklere göre uygulama dozu, yolu ve gerçekleştirilebilecek klinik uygulamalar.

Dozu	Amaç	Tür	Uygulama yolu	Zaman (dk)	Klinik Uygulamalar
2-4 mg/kg	Sedasyon/pre medıkasyon	Köpek	IV/IM/SC	20	Diagnostik işlemler (röntgen, ultrason)
5 mg/kg	Genel anestezi indüksiyonu	Köpek Kedi	IV/IM	20- 60	Yara bakımı, kataterizasyon
10 mg/kg	Genel anestezi indüksiyonu	Köpek Kedi	IV/IM	20-60	İndüksiyonun başlatılması, Entübasyon
20 mg/kg	Genel anestezi indüksiyonu	Köpek Kedi	IV/IM	60	Kısa süreli manüplasyonlar (Kastrasyon, ovariohisterektomi)

3.MATERYAL VE METOT

3.1 Etik Kurul Onayı

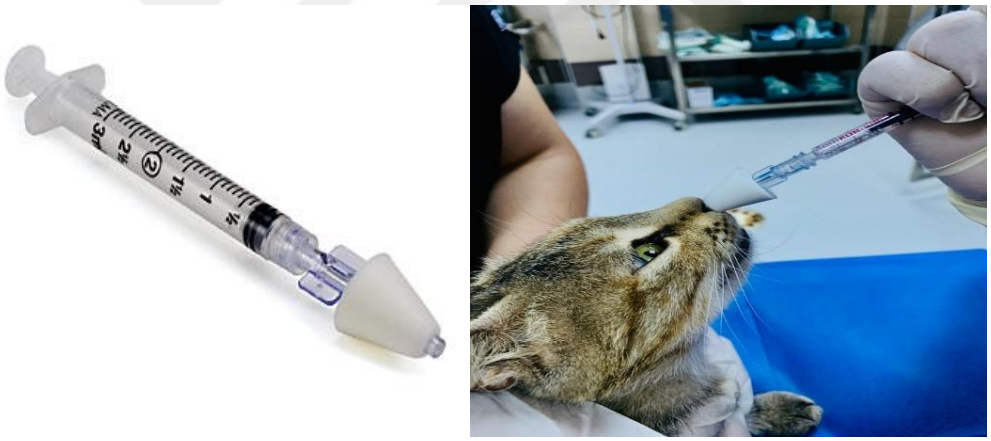
Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından onaylandı (Karar no: 2023/07; 115) ve çalışma öncesinde kedi sahiplerinden yazılı onam formu alındı. Çalışma 1.5 ile 4 yaşlarında, 3.9 ± 0.9 kg ağırlığında 14 adet sağlıklı ve farklı ırklara sahip kedilerde gerçekleştirildi. Tüm hayvanlar çalışmadan bir gün önce teslim alındı ve çalışma öncesi detaylı fiziksel muayeneleri yapıldı. Ayrıca hemogram-biyokimyasal analizleri gerçekleştirildi. Herhangi bir sağlık sorunu bulunan hayvanalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamıza sadece radyografik muayene işlemi yapılacak olan hayvanlar dahil edildi. Çalışmadan önce kedilere 6 saat mama kısıtlaması yapılırken su içmeleri için herhangi bir kısıtlama uygulanmadı.

3.2. Gruplar ve Çalışma Dizaynı

Kediler, her biri farklı sedasyon tekniklerine tabi tutulan iki eşit gruba (n = 7) ayrıldı. Birinci gruba 10 mg/kg ZT (Zoletil-50, Virbac, Carros Cedex, Fransa) kombinasyonu, burun boşluğunun medial duvarına yönlendirilen CAT (Şekil 3.2.1) tekniği kullanılarak verildi. İkinci gruba ise aynı dozda ZT kombinasyonu MAD (Nasal™ Devices, Teleflex, Morrisville, NC, USA, Şekil 3.2.2) tekniği kullanılarak uygulandı. Her iki grupta da her bir kedi için vücut ağırlığına göre doz hesaplandıktan sonra öngörülen doz izotonik çözelti ile 1 ml'ye tamamlandı ve her bir hayvanın her bir burun deliğine 0.5 ml ZT ve izotonik kombinasyonu uygulandı. Her iki teknikte de uygulama sırasında kediler deneyimli personel tarafından sternal pozisyonunda tutuldu ve ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben hayvanın başı yaklaşık 30 saniye yukarı doğru kaldırıldı ve bekletildi. Tüm ölçümler, ZT kombinasyonunun uygulaması sırasında (T_0: baseline) başlayarak 45. dakikaya kadar 5'er dakikalık aralıklarla gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Katater uçlu enjektör (CAT) tekniği kullanılarak ZT kombinasyonunun IN olarak uygulaması



Şekil 3.2. Mukozal atomizasyon cihazı (MAD) kullanılarak ZT kombinasyonunun IN olarak uygulaması

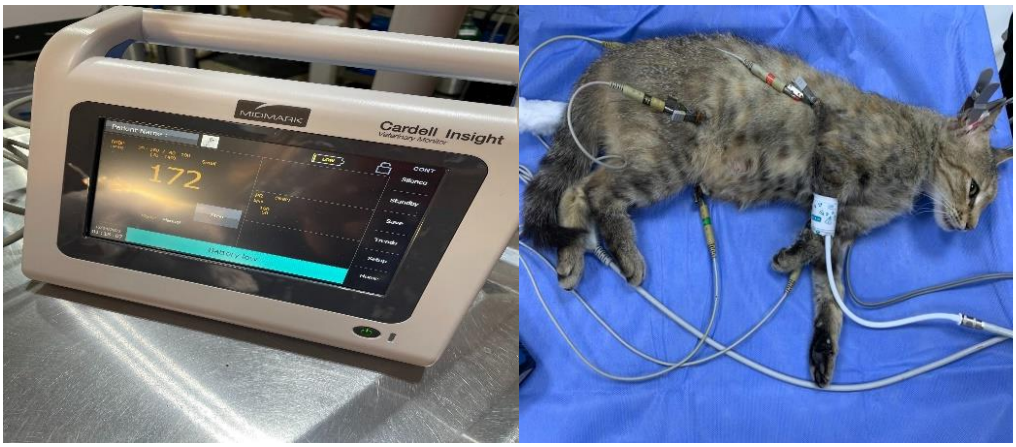
3.3. Sedasyonun Değerlendirilmesi

Sedasyonun değerlendirilmesi ve puanlanması, 0 ile 3 arasında değişen çok boyutlu sedasyon ölçeği (MDSS) kullanılarak yapıldı (Deutsch et al., 2017; Nejamkin et al., 2020). Sedasyonun başlangıç zamanı (ZT kombinasyonunun IN olarak uygulamanmasından hemen sonra hayvan lateral yatar hale gelene kadarki geçen süre),

anestezi süresi (tam immobilizasyon ile hayvanın başını birkaç santimetre kaldırmak için yaptığı ilk girişim arasındaki zaman aralığı), uyanma süresi (ilk baş hareketlerinden kendi başına ayakta durma süresine kadar geçen süre) ve ilaç uygulama süresi (her iki tekniktede ilaçların burun boşluğuna tamamen verilinceye kadar ki geçen süre) kaydedildi (Volpato ve ark., 2015). Öte yandan, farklı yüz ifadelerini değerlendirmek ve sedasyon aşamasını tahmin etmek için IN olarak ZT kombinasyonunun uygulanmasının ardından kedi yüz ifade hareketleri ölçeği (FGS) kullanıldı (Evangelista ve ark., 2020).

3.4. Vital Bulguların Ölçümü

Kalp frekansı (HR), ortalama arteriyel kan basıncı (MAP), sistolik arteriyel kan basıncı (SAP), diyastolik arteriyel kan basıncı (DAP), solunum frekansı (f_R), rektal sıcaklık (RT) ve periferik hemoglobin oksijen satürasyonunu (SpO_2) değerlendirmek için veteriner hastabaşı monitörü (Cardell, 9404, Sharn Veterinary Inc., ABD) kullanıldı (Şekil 3.3). SpO_2 kedinin sol kulağının dibine yerleştirilen klipsli bir prob ile ölçülürken, f_R, toraks hareketleri sayılarak belirlendi. RT ölçümleri için dijital termometre (Kruuse Digital Thermometer; Jørgen Kruuse, Danimarka) kullanılarak kaydedildi. Anestezi süresince hayvanın vücut sıcaklığını kormak amacıyla altlarına sıcak su torbaları yerleştirildi. Elektrokardiografi, problarının bağlanabilması için ön eksetremitelerde dirsek ekleminin 1-2 cm distalindaki deri, arka ektremitelerde diz ekleminni 1 cm proksimalindaki deri ve L5/L6 omurlarının dorsal düzeyindaki kıllar tıraş edildi. Alkol ile katı kirleri uzaklaştırılıdı, probların uygulanması sırayla beyaz prob sağ ön bacağa, siyah prob sol ön bacağa, yeşil prob sağ arka bacağa, kırmızı prob ise kol arka bacağa ve son olarak kahverengi prob dorsal bölgeye yerleştirldi. MAP, DAP ve SAP ölçümleri için antebrachium'un distal üçte birine manşon uygulanarak gerçekleştirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 ZT kombinasyonunun IN uygulamasından sonrası vital parametrelerin monitörizasyonu

Tablo 3.1. Kedilerde IN olarak ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben sedasyon derecesinin (MDSS) duruş pozisyonuna göre değerlendirilmesi

Değerlendirme noktaları	**Tanım**	**Skor**
Duruş Davranış	Ayakta durma pozisyonu	0
	Ayaktayken baş yukarı veya sallanan hareketlerle sternal yatış	1
	Baş aşağı sternal yatış (şiddetli ataksi)	2
	Uyarıldığında bile tepki vermez	3

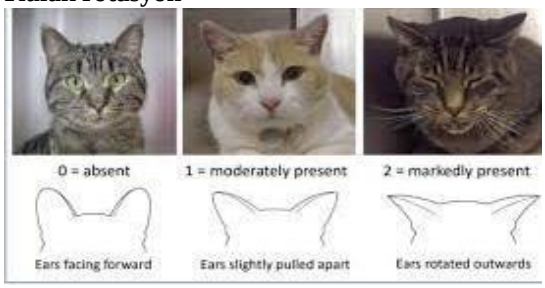
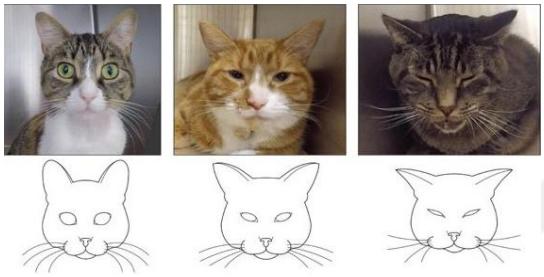
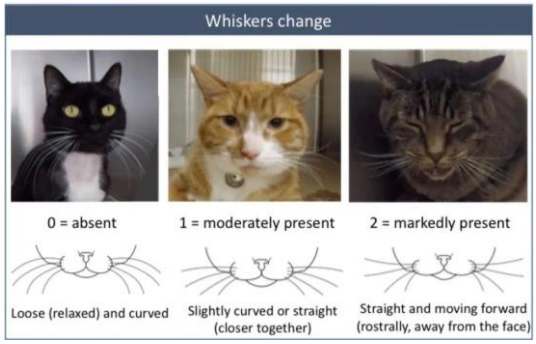
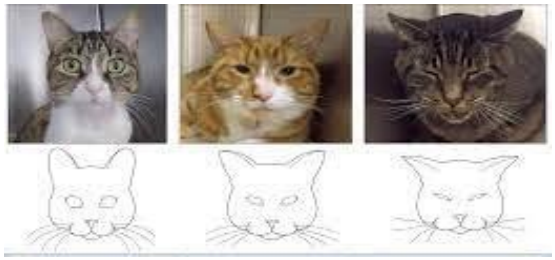
Tablo 3.2. Kedilerde IN olarak ZT kombinasyonun uygulandıktan sonra sedasyon derecesinin (MDSS) tıraş makinesine olan yanıta göre değerlendirme skalası

Değerlendirme noktaları	Tanım	Skor
Tıraş Makinesine Tepki	Tıraş makinesi (TM) açıldığında güçlü tepki	0
	TM açıldığında hafif tepki	1
	TM açıldığında tepkinin olmaması	2

Tablo 3.3. Kedilerde IN olarak ZT kombinasyonun uygulamasını takiben sedasyon derecesini (MDSS) değerlendiren direnç yanıtının skorlaması

Değerlendirme noktaları	Tanım	Skor
Kısıtlamaya tepki	Dikkatli, sese tepki verir ve baskıya agresif bir şekilde direnir veya başını kaldırır	0
	Uyanık, ancak minimum direnç gösterir ve yatıştırılmış görünüyor.	1
	Herhangi bir direnç görülmez	2

Tablo 3.4. ZT kombinasyonun IN uygulamasını takiben sedasyon derecelerini (FGS) değerlendirilmesi (Watanabi ve ark., 2022)

Değerlendirme noktaları	Tanım	Skor
Kulak rotasyon 	**a**- Kulağın öne bakması **b**-Kulaklar hafifçe dışa doğru dönmüş **c**- Kulaklar orta dışa doğru dönmüş d- Kulakların tamamen dışa dönük olması	0 1 2 3
Orbital kısıklık 	**a**-Gözlerin normal derecede açık olması **b**- Kısmen kapalı gözler **c**- Gözlerde kısıklık mevcut	0 1 2
Dudak gergindik 	**a**- Rahat yuvarlak şekil **b**- Hafif gerginlik **c**- Eliptik şekil	0 1 2
Bıyıklardaki değişim 	**a**- Gevşek, rahat şekilli **b**- Biraz rahat ve kavisli **c**- Düz ve öne doğru ilerliyor	0 1 2
Baş pozisyon 	**a**- Baş omuz çizgisinin üstünde **b**- Baş omuz çizgisine hizalanmış **c**-Baş omuz çizgisinin altında	0 1 2

3.5. İstatistiksel Analiz

Gruplar içinde parametrik veriler (HR, MAP, DAP, SAP, RT, SpO_2 ve f_R) değişkenleri zaman içinde değerlendirildi ve baseline (T_0) sırasında elde edilen verilerin tekrarlı ölçümler ANOVA ile elde edildi. Parametrik veri çalışması sırasında küresellik varsayımını karşılamayan değişkenlerde omnibus p değeri elde etmek için Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanılmıştır. FGS ve MDSS değişkenlerinin zaman içindeki değişimi Mann Whitney-U testi ile omnibus p değeri ile belirlenmiştir. Bağımsız örneklemlerdeki değişkenler arasındaki farkı belirlemek için Bonferroni düzeltmesi ile ikili karşılaştırma kullanılmıştır. Varyansların homojenliği Levene's testi ile test edilmiştir.

Parametrik olmayan değişkenlerin genel zaman değerlendirmesi Friedman testi ile test edilirken, parametrik veriler için gruplar arasındaki belirli zaman aralıkları bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. Parametrik verilere göre teknikler arasındaki fark zaman üzerinden Karma Doğrusal model ile değerlendirilirken, parametrik olmayan verilerde normallik Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiş, ayrıca gruplar arasındaki fark zaman aralıkları arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Parametrik veriler, ilgili standart sapmalarıyla birlikte ortalama değerler olarak sunulmuştur. Alfa düzeyi (tip I hata) 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler, Armonk, New York, ABD'de bulunan IBM Corporation tarafından geliştirilen IBM SPSS yazılımı, sürüm 22 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma sırasında her iki gruptada bazı hayvanlarda IN uygulamaya bağlı olarak bazı komplikasyonlar şekillendi. CAT grubundaki 5 hayvanda tıksırma ve yutkunma hareketi gözlemlendi. Ayrıca bu grupta bir hayvanda IN uygulamayı takiben burunda kanama olduğu tespit edildi ve kanamanın durdurulmasını takiben oksijen desteği sağlanarak hayvan çalışmadan çıkarıldı. MAD grubundaki 2 hayvanda ise IN olarak ZT kombinasyonunun uygulanmasını takiben tıksırma ve yutkunma şekillendiği belirlendi.



Şekil 4.1. CAT grubundaki bir hayvanda uygulamayı takiben burunda kanama

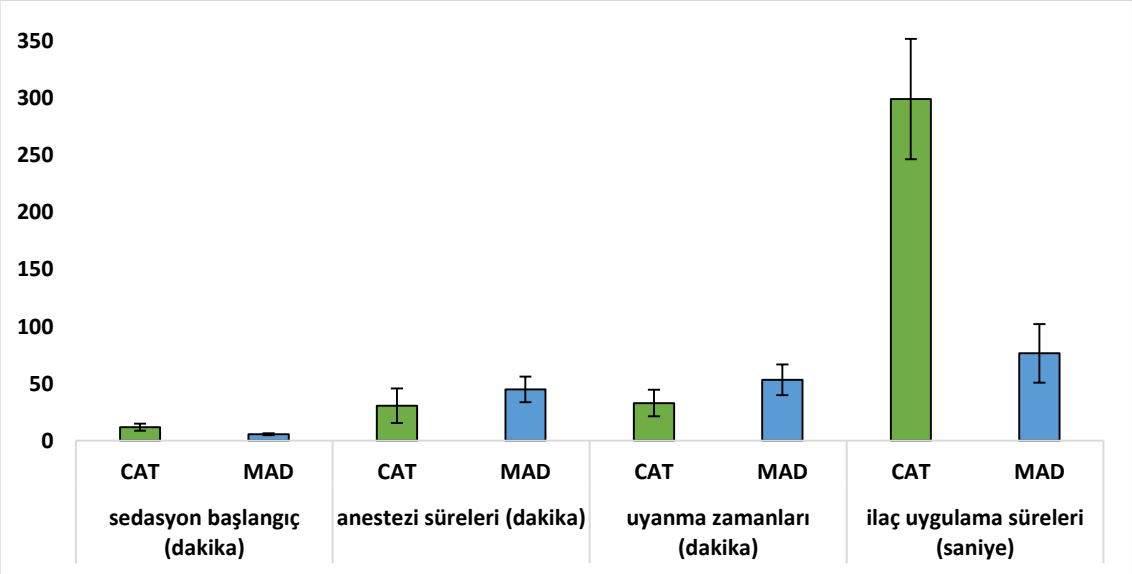
Çalışmamızda; CAT ve MAD grupları arasında sedasyon başlangıcı, anestezi süresi, uyanma süresi ve ilaç uygulama süresi açısından istatistiksel olarak fark olduğu gözlendi. CAT grubunda sedasyon başlangıç süresi (11.9±3.2 dk), MAD grubuna kıyasla (5.7±0.9 dk) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Diğer yandan CAT (33±12 dk) grubundaki hayvanların, MAD (53±13 dk) grubundaki

hayvanlara kıyasla istatistiksel olarak daha erken anesteziden uyandığı tespit edildi ($p<0.05$). İlaçların IN olarak uygulanma süreleri karşılaştırıldığında ise CAT (299±53 saniye) grubunda IN ilaçların uygulama süresinin, MAD (77±26 saniye) grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha uzun sürdüğü belirlendi ($p<0.05$). Anestezi sürelerinin ise MAD (45±11.1 dk) grubunun istatistiksel olarak CAT (31 ± 15.1 dk) grubuna kıyasla daha kısa sürdüğü gözlendi ($p<0.05$).

Tablo 4.1. MAD ve CAT grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg dozda ZT uygulamasını takiben belirlenen sedasyon başlangıç, anestezi süreleri, uyanma zamanları ve ilaç uygulama süreleri

Grup	Sedaston başlangıç (dk)	Anestezi Süreleri (dk)	Uyanma süreleri (dk)	İlaç uygulama süreleri (saniye)
CAT	11.9± 3.2*	31±15.1*	33±12*	299±53*
MAD	5.7±0.9*	45±11.1*	53±13*	77±26*

* işareti gruplar arası istatistiksel olarak farkı göstermektedir ($p<0.05$).



Şekil 4.2. MAD ve CAT grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg dozda ZT uygulamasını takiben belirlenen sedasyon başlangıç, anestezi süreleri, uyanma zamanları ve ilaç uygulama süreleri

4.1. Kalp Frekansı Ölçümleri

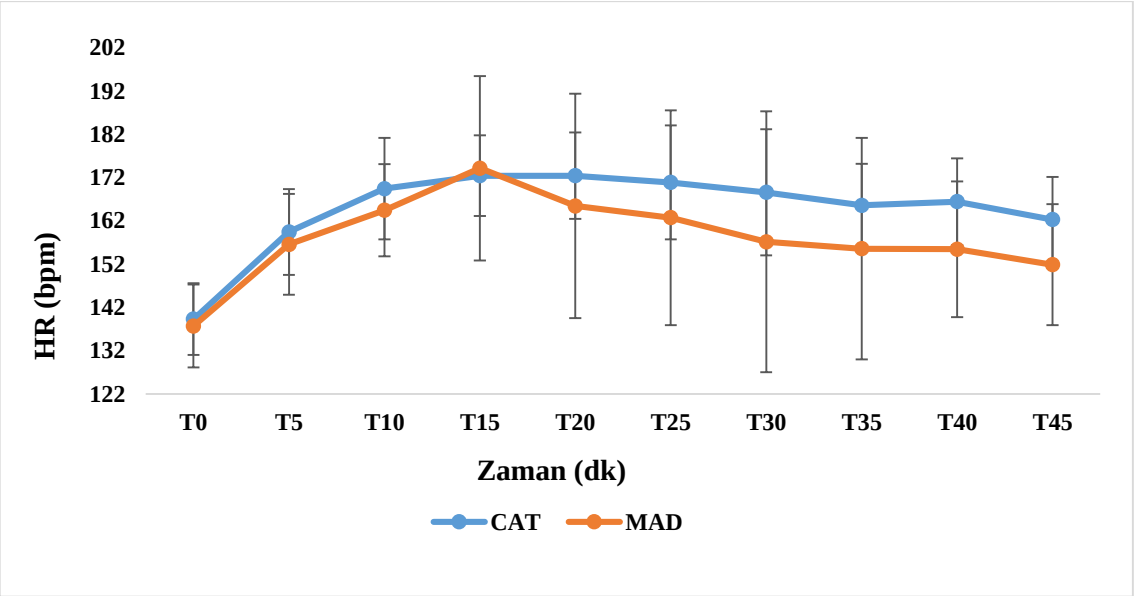
Grup içi zamanlar arası HR ölçümlerinde hem CAT hem de MAD grubunda istatistiksel olarak farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.2). CAT grubunda IN olarak ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben T_0 (139±8 bpm) ölçümleri ile T_{15} (172.4±10 bpm), T_{20} (172.43±10 bpm), T_{25} (171±13 bpm), T_{30} (169±14 bpm), T_{35} (166±10 bpm), T_{40} (166.43±10 bpm) ve T_{45} (162.29± 10 bpm) ölçümleri arasında istatistiksel farklılık olduğu gözlendi ($p<0.05$). MAD grubunda ise IN olarak ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben, T_0 (137±10 bpm) ile T_{10} (174±21 bpm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi ($p<0.05$).

Tüm zaman dilimlerinde her iki grup arasında HR ölçümleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$, Tablo 4.2).

Tablo 4.2. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben HR ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	139±8	159±10	169±12	172±10*	169±15*	170±13*	166±14*	166±10*	166±10*	162±10*
MAD	137±10	157±12	174±21*	165±26	163±25	157±30	156±5.5	156±26	155±16	152±14

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.3. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben HR ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

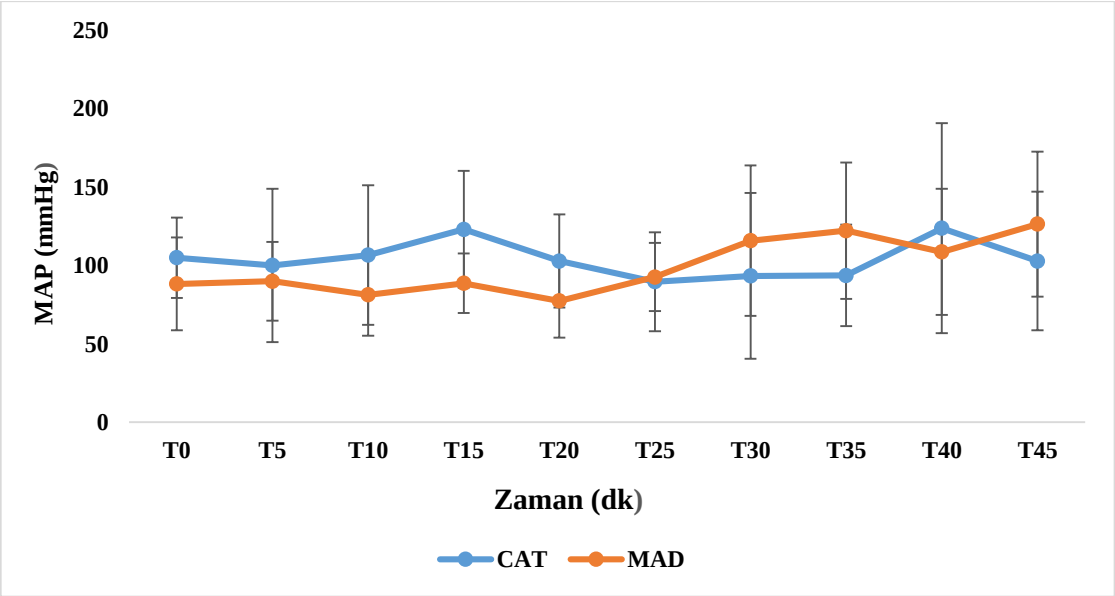
4.2. Ortalama Kan Basıncı Ölçümleri

Grup içi ve gruplar arası MAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimleri ölçüldüğünde, CAT ve MAD gruplarında hem zaman içerisinde hem de zamanlar arası IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.3).

Tablo 4.3. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben MAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	105±26	100±49	100±45	123±37	103±30	90±32	93±53	94±32	124±32	103±44
MAD	137±10	90±25	81±26	89±19	77±23	93±22	116±48	122±44	109±40	126±46

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.4. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben MAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

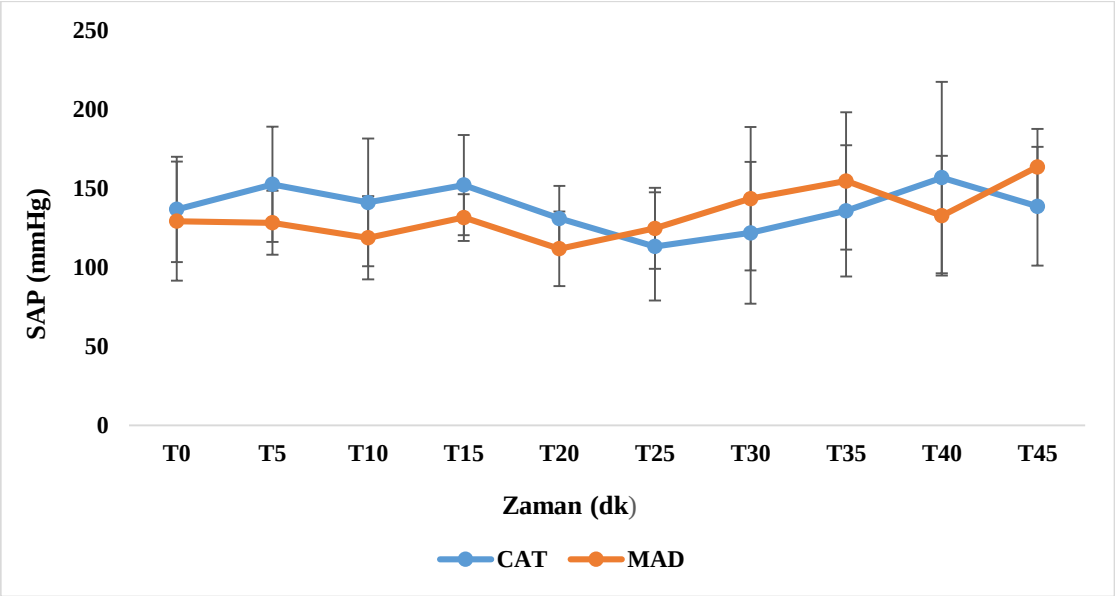
4.3. Sistolik Kan Basıncı Ölçümleri

Grup içi ve gruplar arası SAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimleri ölçüldüğünde, CAT ve MAD gruplarında hem zaman içerisinde hemde zamanlar arası IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.4).

Tablo 4.4. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	137±33	153±36	141±41	152±32	131±21	113±34	122±45	136±42	136±42	139±38
MAD	130±38	128±20	119±26	132±15	112±24	125±26	144±45	155±43	155±43	133±38

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.5. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

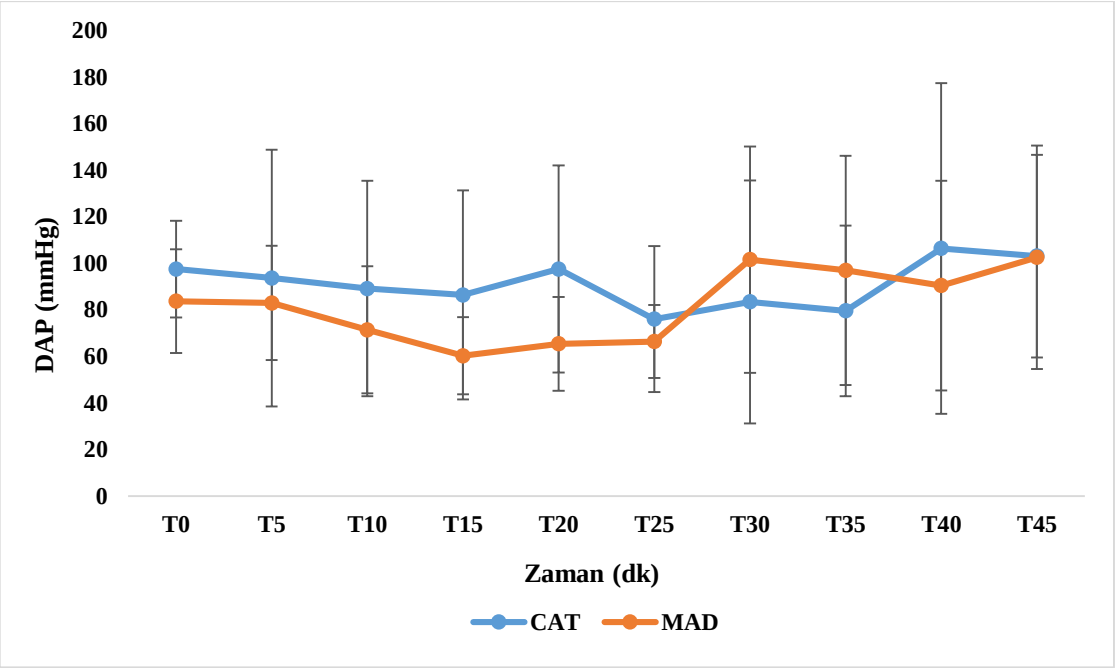
4.4. Diastolik Kan Basıncı Ölçümleri

Grup içi ve gruplar arası DAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimleri ölçüldüğünde, CAT ve MAD gruplarında hem zaman içerisinde hemde zamanlar arası IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.5).

Tablo 4.5. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	98±21	94±55	89±46	86±45	98±45	76±31	83±52	80±37	106±71	101±44
MAD	84±22	83±25	71±27	60±17	66±20	66±16	102±49	97±49	90±45	103±48

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.6. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DAP (mmHg) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

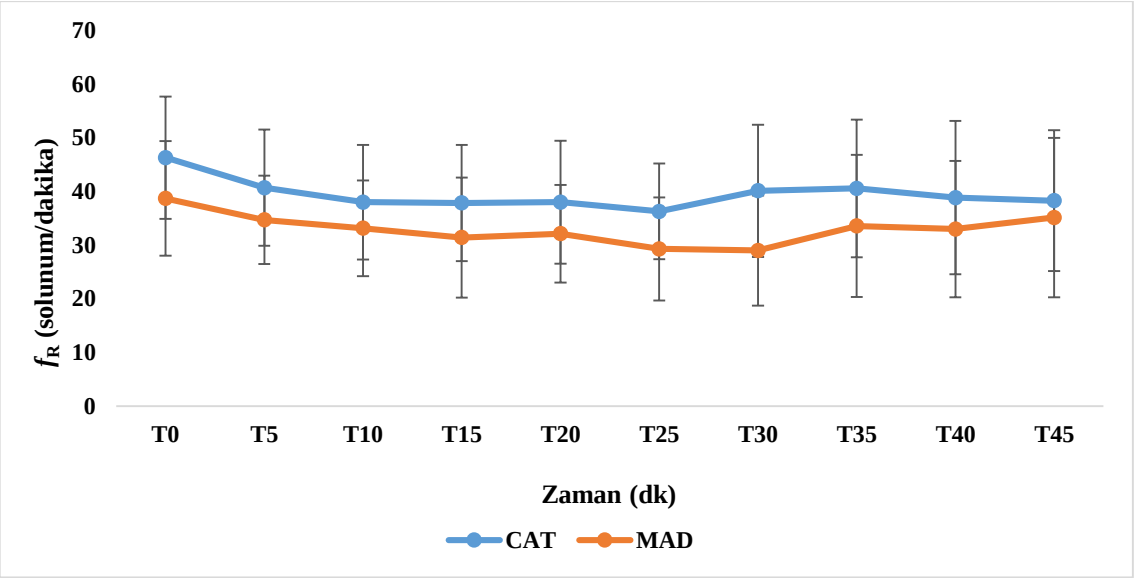
4.5. Solunum Frekansı Ölçümleri

Grup içi ve gruplar arası f_R (solunum/dk) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimleri ölçüldüğünde, CAT ve MAD gruplarında hem zaman içerisinde hemde zamanlar arası IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.6).

Tablo 4.6. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben f_R (solunum/dk) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	46±11	41±11	38±11	38±11	38±11	36±9	40±12	39±14	39±13	38±13
MAD	39±11	35±8	33±9	31±11	32±9	29±10	29±10	33±13	33±13	35±15

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.7. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben fR (solunum/dk) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

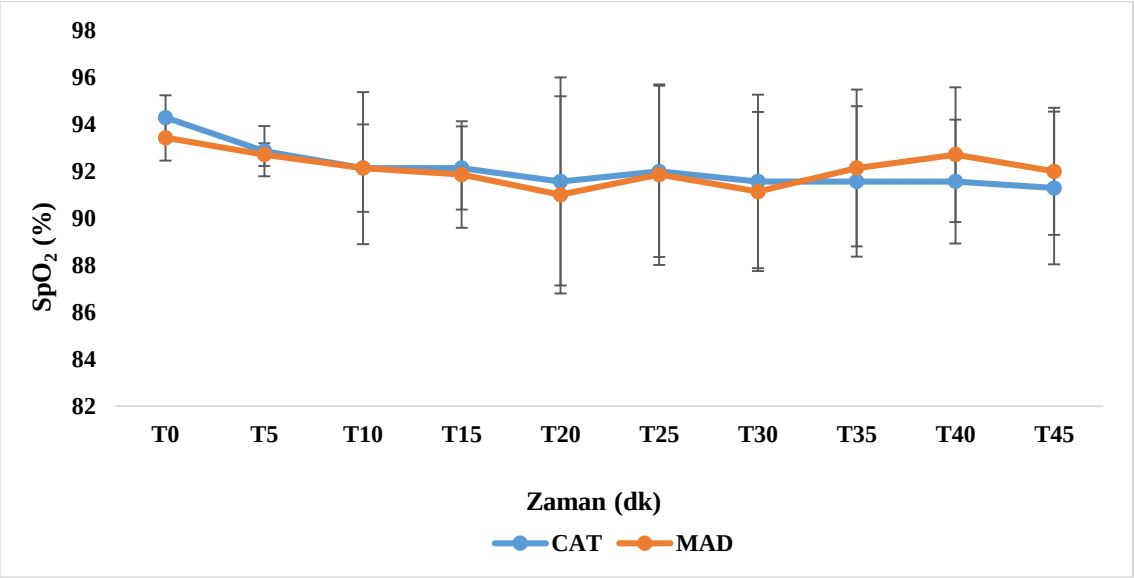
4.6. Arterial Oksijen Saturasyonu Ölçümleri

Grup içi ve gruplar arası SpO_2 (%) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimleri ölçüldüğünde, CAT ve MAD gruplarında hem zaman içerisinde hemde zamanlar arası IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.7).

Tablo 4.7.CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SpO_2 (%) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	94±1	93±1*	92±2	92±2	92±4	92±4	92±4	92±3	92±3	91±3
MAD	93±1	93±1	92±3	92±2	91±4	92±4	91±3	92±3	93±3	92±3

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.8. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben SpO2 (%) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

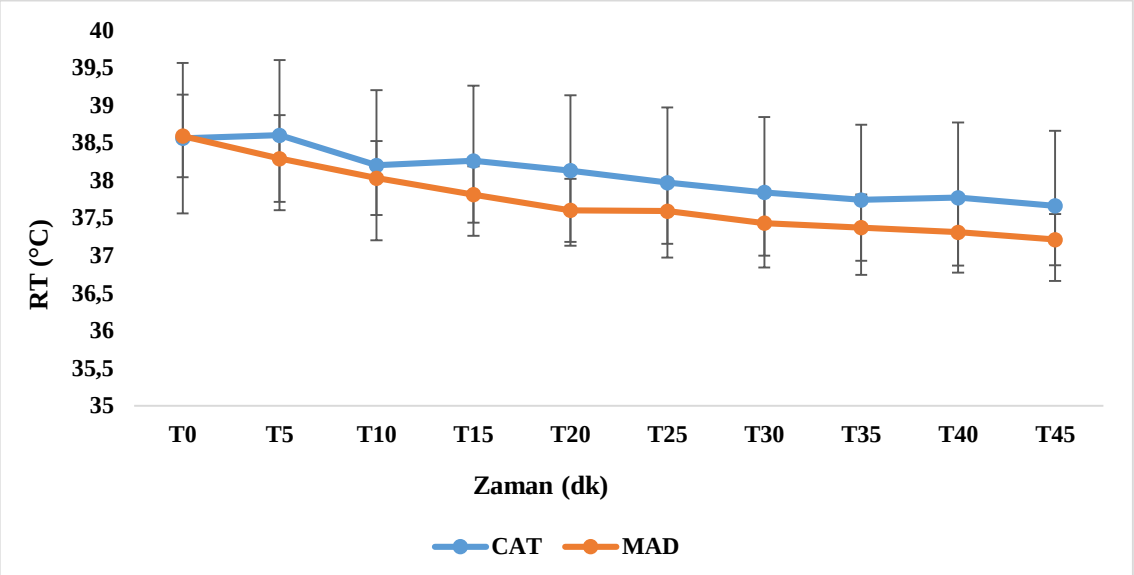
4.7. Rektal Sıcaklık Ölçümleri

Grup içi ve gruplar arası RT (ºC) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimleri ölçüldüğünde, CAT ve MAD gruplarında hem zaman içerisinde hemde zamanlar arası IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonu uygulanmasını takiben istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.8).

Tablo 4.8. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben RT (ºC) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grups	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	39±0.7	39±0.5	38±0.4	38±0.5	38±0.6	38±0.5	38±0.3	38±0.5	38±0.4	38±0.4*
MAD	39±0.5	38±0.6	38±0.5	38±0.4	38±0.4	38±0.4	37±0.4	37±0.4	37±0.4	37±0.3

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.9. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben RT (ºC) ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

4.8. Kedi Yüz İfade Hareketleri Ölçeği (FGS)

4.8.1. Kulak Rotasyon Değeri Ölçümleri

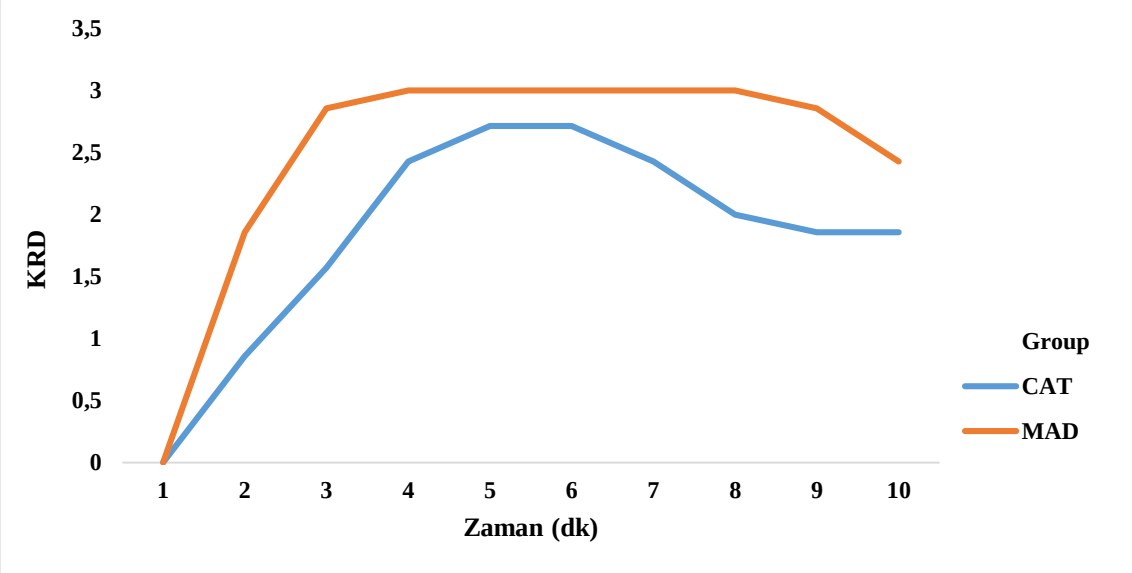
Grup içi kulak rotasyon değeri (KRD) ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30} ve T_{35} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD grubundaki KRD ölçümlerinde, T_0 ile T_5, T_{10}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir farklılık bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.9.1).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında KRD skorlarının T_5, T_{10}, T_{35} ve T_{40}'da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.9.1).

Tablo 4.9. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben KRD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (0-2)†	1 (1-2)†	2 (1-2)*	3 (1-3)*	2 (2-2)*	2 (1-2)*	2 (1-3) $^{\dagger *}$	2 (1-2) †	2 (1-3)
MAD	0 (0-0)	1 (0-2)$^{\dagger *}$	1 (1-2)†	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	2 (1-2) †	2 (1-2) $^{\dagger *}$	1 (1-2)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.10. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben KRD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

4.8.2. Orbital Kısıklık Değeri

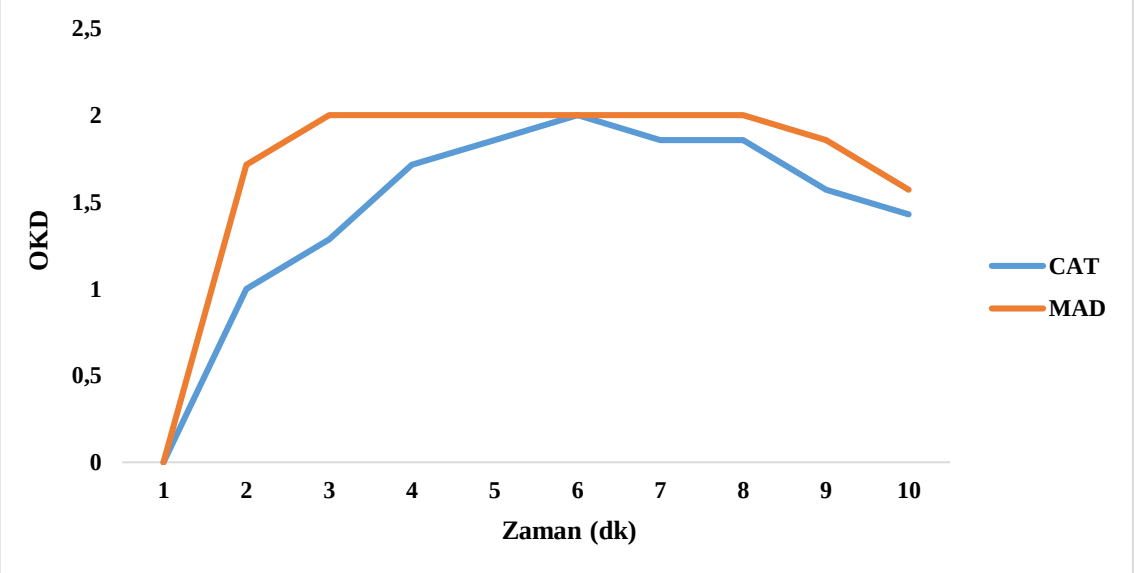
Grup içi orbital kısıklık değeri (OKD) ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{10}, T_{15}, T_{20}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD grubundaki OKD ölçümlerinde, T_0 ile T_5, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.10.2).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında OKD skorlarının T_5 ve T_{10}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.10.2).

Tablo 4.10. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben OKD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (0-2)†	1 (1-2)$^{\dagger *}$	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (2-2)	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*
MAD	0 (0-0)	1 (0-2)$^{\dagger *}$	1 (1-2)†	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)*	1 (1-2)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.11. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben OKD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

4.8.3. Burun Gerginlik Değeri

Grup içi burun gerginlik değeri (BGD) ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{10}, T_{15}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel olarak fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD grubunda ise BGD

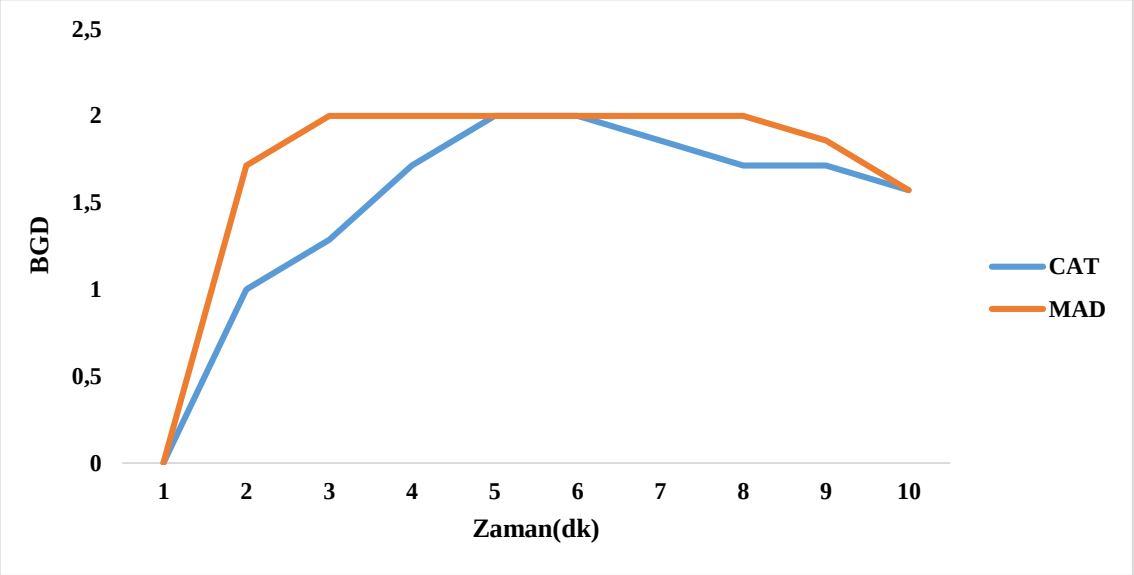
ölçümlerinde, T_0 ile T_5, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.11.3).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında BGD skorlarının T_5 ve T_{10}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.11.3).

Tablo 4.11. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BGD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (0-2) †	1 (1-2) $^{\dagger *}$	2(1-2)*	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*
MAD	0 (0-0)	2 (1-2) $^{\dagger *}$	2 (2-2) †	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*	2 (1-2)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.12. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BGD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

4.8.4. Bıyıklardaki Değişim Değerleri

Grup içi bıyık değişim değeri (BDD) ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{10}, T_{15}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45}

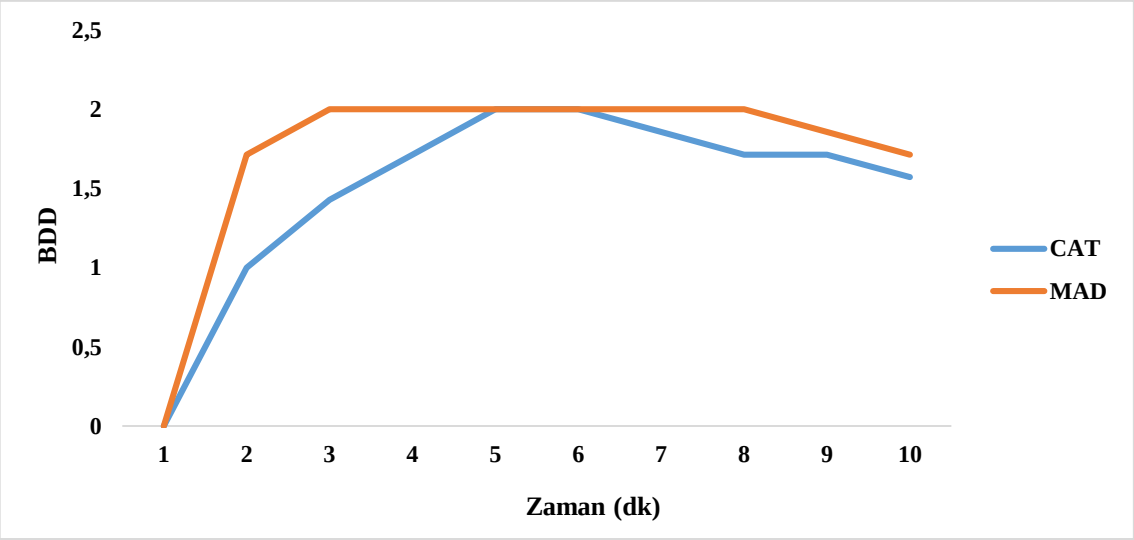
arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD grubundaki BDD ölçümlerinde, T_0 ile T_5, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.12.4).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında BDD skorlarının T_5 ve T_{10}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.12.4).

Tablo 4.12. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (0-2)†	1 (1-2)$^{\dagger *}$	2 (1-2)*	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*
MAD	0 (0-0)	2 (1-2)$^{\dagger *}$	2 (2-2)†	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*	2 (1-2)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.13. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

4.8.5. Baş Poziyon Değeri

Grup içi baş pozisyon değeri (BPD) ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{10}, T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30}, T_{35},

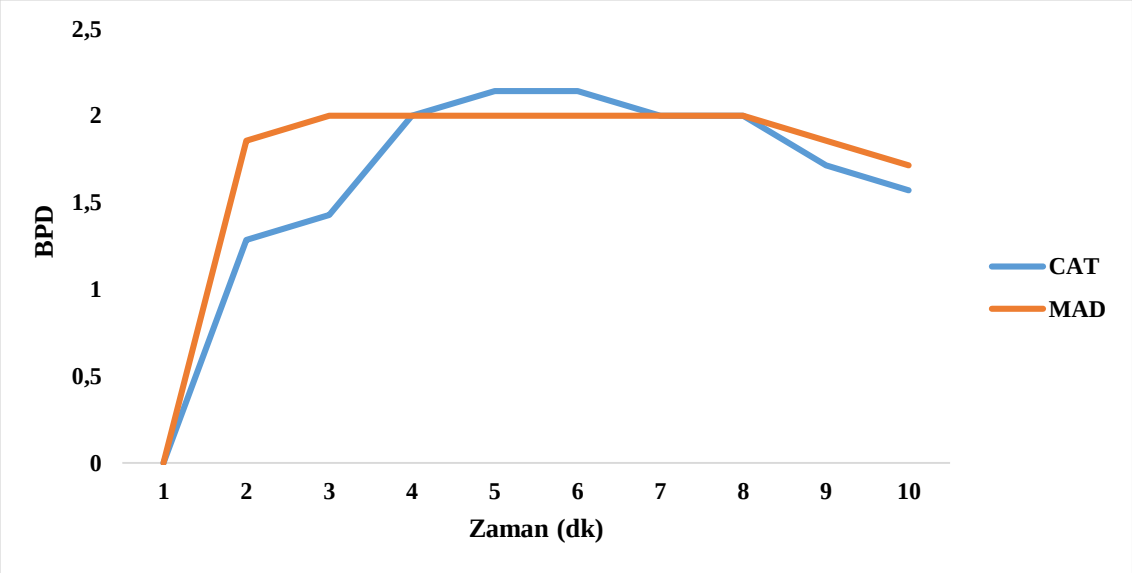
T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD grubundaki BPD ölçümlerinde, T_0 ile T_5, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.13.5).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında BPD skorlarının T_5 ve T_{10}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.13.5).

Tablo 4.13. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BPD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi**.**

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (1-2)$^{\dagger *}$	1 (1-2)$^{\dagger *}$	2 (1-2)*	2 (2-2)*	2 (2-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*
MAD	0 (0-0)	2 (1-2)$^{\dagger *}$	2 (2-2)†	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*	2 (1-2)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.14. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben BPD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi.

4.8.6. FGS Total Değerlendirme

Grup içi FGS total ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT ve MAD grubunda T_0 ile T_5, T_{10}, T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$, Tablo 4.13.6).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında FGS skorlarının T_5, T_{10}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.13.6).

Tablo 4.14. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben Total FGS'nin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	5 (3-11) †*	5 (5-11) *†	11 (6-11) *	11 (8-10) *	11 (8-10) *	11 (6-10) †*	10 (5-11) †*	10 (5-11) †*	6 (5-11) †*
MAD	0 (0-0)	10 (5-11) †*	11 (10-11) *†	11 (11-11) *	11 (11-11) *	11 (11-11) *	11 (11-11) †*	11 (11-11) †*	11 (11-11) †*	11 (11-11) †*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).

4.9. Çok Boyutlu Sedasyon Ölçeği (MDSS)

4.9.1. Duruş Davranış Değeri

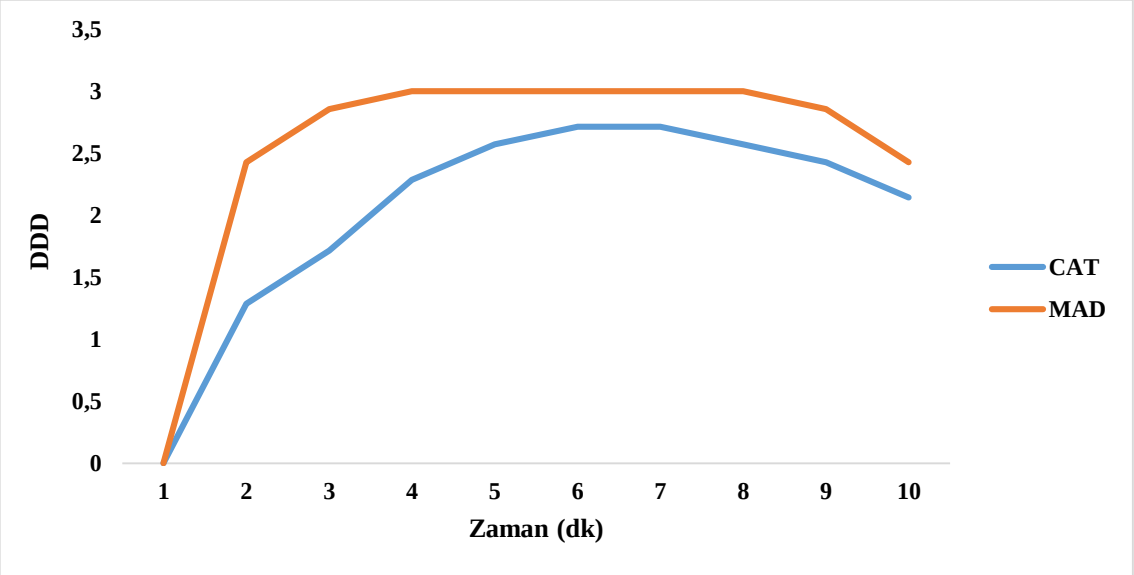
Grup içi duruş davranış değeri (DDD) ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD grubundaki DDD ölçümlerinde, T_0 ile T_5, T_{10}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.10.1).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında DDD skorlarının T_5 ve T_{10}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.10.1).

Tablo 4.15. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi.

	Zaman (dk)									
Group	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (0-3) †	1 (1-3) †	3 (1-3)*	3 (1-3)*	3 (1-3)	3 (1-3)*	3 (1-3)*	3 (1-3)*	2 (0-3)
MAD	0 (0-0)	3 (1-3) $^{\dagger *}$	3 (2-3) †	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (2-3)*	2 (2-3)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.15. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben DDD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi.

4.9.2. Tıraş Makinasına Tepki Değeri

Grup içi tıraş makinasına tepki değeri TMTD ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{10}, T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD

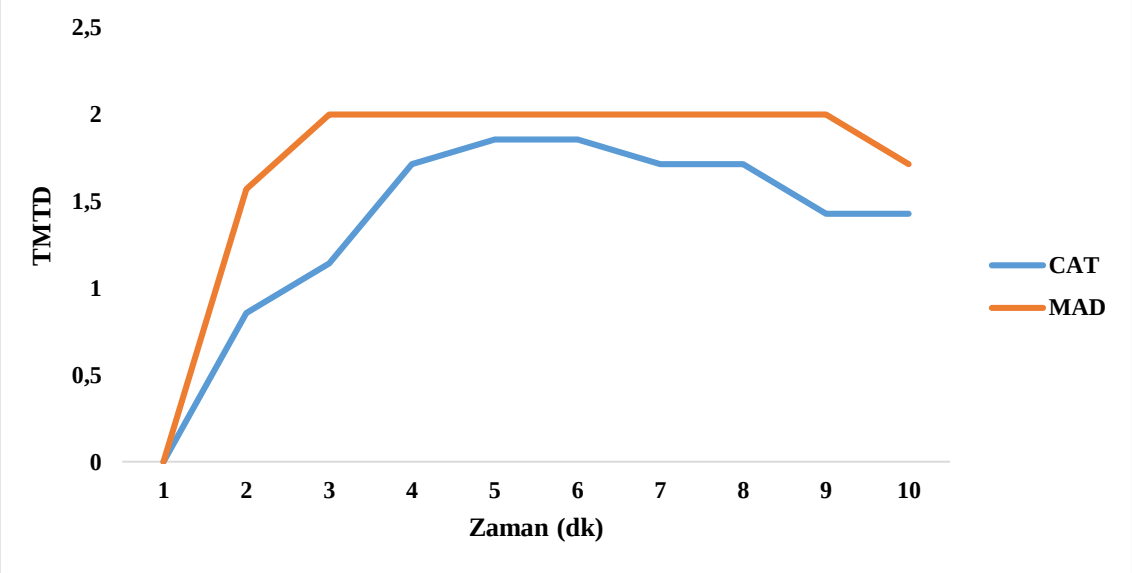
grubundaki DDD ölçümlerinde, T_0 ile T_5, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.10.2).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında TMTD skorlarının T_{10}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.15.2).

Tablo 4.16. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben TMTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi.

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (0-2)	1 (1-2)$^{\dagger *}$	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (0-2)*	2 (0-2)*
MAD	0 (0-0)	2 (1-2)*	2 (2-2)†	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)*	2 (1-2) *

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.16. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben TMTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi

4.9.3. Kısıtlamaya Tepki Değeri

Grup içi kısıtlamaya tepki değeri (KTD) ölçümlerinde; IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonunun uygulamasını takiben CAT grubunda T_0 ile T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30}, T_{35}, T_{40}

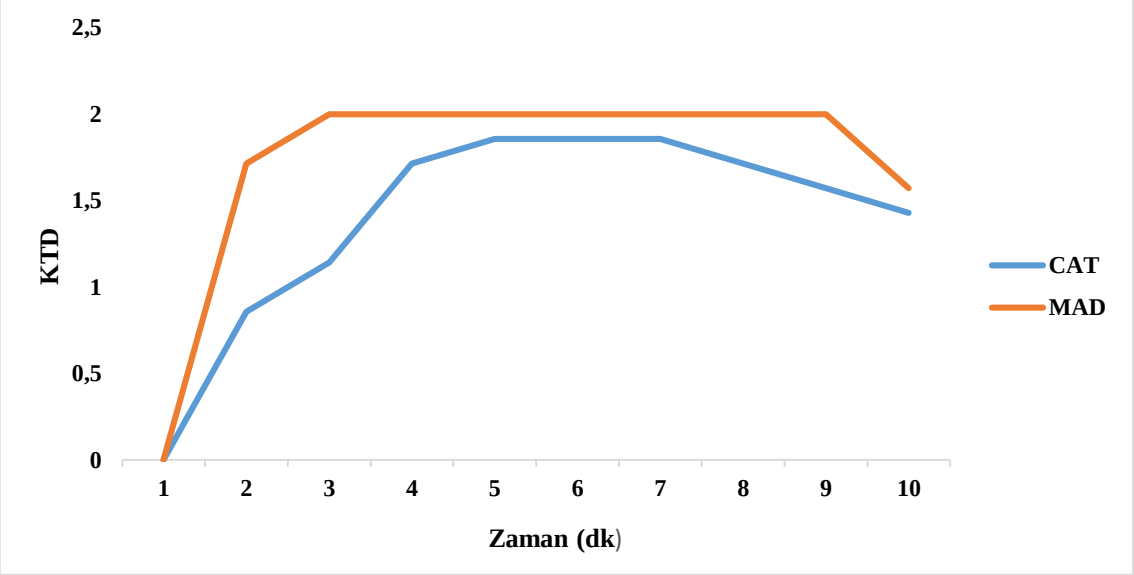
ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), MAD grubundaki KTD ölçümlerinde, T_0 ile T_5 ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.10.3).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında KTD skorlarının T_{10}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.16.3).

Tablo 4.17. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben TMTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi**.**

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	1 (0-2)	1 (0-2)†	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (0-2)*
MAD	0 (0-0)	2 (1-2)*	2 (2-2)†	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$).



Şekil 4.17. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben KTD ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi.

4.9.4. MDSS Total Değerlendirme

Grup içi MDSS ölçümlerinde: IN olarak 10 mg/kg ZT kombinasyonun ugulamasını takiben CAT ve MAD grubunda T_0 ile T_5, T_{10}, T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30}, T_{35}, T_{40} ve T_{45} arasında istatistiksel bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$, Tablo 4.16.4).

Gruplar arası aynı zaman noktarında MAD ve CAT gruplarında MDSS skorlarının T_5, T_{10}, T_{15}, T_{20}, T_{25}, T_{30}, T_{30} ve T_{40}'da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4.10.4).

Tablo 4.18. CAT ve MAD grubundaki hayvanların IN olarak 10 mg/kg ZT uygulamasını takiben MDSS'nin zaman içerisindeki değişimi

	Zaman (dk)									
Grup	**T_0**	**T_5**	**T_{10}**	**T_{15}**	**T_{20}**	**T_{25}**	**T_{30}**	**T_{35}**	**T_{40}**	**T_{45}**
CAT	0 (0-0)	2 (0-7)$^{\dagger *}$	3 (2-7)$^{\dagger *}$	7 (3-7)$^{\dagger *}$	7 (3-7)$^{\dagger *}$	7 (3-7)$^{\dagger *}$	7 (3-7)$^{\dagger *}$	7 (3-7)$^{\dagger *}$	7 (2-7)$^{\dagger *}$	6 (0-7)*
MAD	0 (0-0)	7 (3-7)$^{\dagger *}$	7 (6-7)$^{\dagger *}$	7 (7-7)†*	7 (7-7)†*	7 (7-7)†*	7 (7-7)†*	7 (7-7)†*	7 (6-7)†*	6 (4-7)*

* işareti aynı grup içerisinde T_0 (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir ($p < 0.05$). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. ($p < 0.05$)

5. TARTIŞMA

Saldırgan ve kontrolü zor hayvanlarda kapsamlı bir hasta muayenesi yapmak, doğru teşhise gitmek hekimler açısından oldukça zor olduğu bilinen bir gerçektir. Hekimin tecrübesi ve teşhis koyma konusunda ne kadar tecrübe sahibi olsa da, saldırgan hayvanlarda iyi tanıya ulaşmak amacıyla farmakolojik müdahale kaçınılmaz hale gelmektedir. Sedatif ilaçlar IV, IM ve SC yollarla uygulanabilmektedir, ancak bu uygulamalar agresif hayvanlarda uygulaması hem hekim hem de hayvanlar için risk oluşturabilir (Pandey ve ark., 2011).

İntranasal ilaç uygulaması, kan-beyin bariyerini geçmek ve terapötik ajanların MSS'ne olfaktör ve üçlü sinir yolları aracılığıyla ulaşmak için etkili bir yöntemdir. Diğer uyguluma yöntemlerine göre IN uygulama non-invaziv ve ağrısız bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar nazal mukoza irritasyonu, burun tıkanıklığı, yöntemin doğru uygulanmaması ve uygulama sırasında hayvanın kafasının hareket etmesi veya yutkunmanın şekillenmesine bağlı olarak ilaç dozunun mekanik kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (Charalambous ve ark., 2019). Kendi çalışmamızda da her iki gruptada IN olarak ZT kombinasyonunun uygulanmasını takiben hayvanlarda bazı komlikasyonlar ile karşılaşıldı.

Etkili bir IN uygulama için uygun bir cihaz tasarımı ve aynı zamanda optimal nazal birikimi sağlayan ve formülasyon esnekliği ile başarılı bir şekilde çalışabilen çok yönlü bir teknoloji platform gerektirmektedir. Çalışmamızda kullanılan MAD bu amaç için üretilmiş ve IN uygulamaya uygun olarak hazırlanmış bir cihazdır. Bunlara ilaveten MAD kullanılarak yapılan IN uygulamalar önceki yapılan çalışmalarda IV uygulama kadar etkili sonuçlar verdiği ve çeşitli işlemler için (radyografi, ultrasonografi vb.) güvenli bir şekilde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Xie ve ark., 2017).

Birçok prosedür özellikle veterinerin hayvanlara uyguladığı manipülasyonu sırasında anestezi müdahalesi gerektirir; tiletamin ve zolazepam gibi maddeler bu tür prosedürlerde kullanıldığı bildirilmiştir (Grubb ve ark., 2018). Çalışmamızda kullanılan tiletamin, ketamin'den daha uzun süreli ve daha büyük anestetik etkiye sahip olan bir dissosiyatif ajansı olarak karakterize edilirken, zolazepam ise antikonvülsan ve kas gevşetici özelliklere sahip olan bir benzodiazepin sedatif ajan olarak sınıflandırılmıştır (Saha ve ark., 2007).

Çalışmamızda IN uygulamalar esnasında hayvanlar sternal pozisyonda ve uygulamayı takiben başları 30 saniye boyunca ilacın dışarı akmasını engellemek amacıyla yukarı doğru tutuldu. Benzer şekilde daha önce kedi ve tavşanalarda yapılan IN uygulamalar sonrasında hayvanların başı mekanik olarak dozaj kaybını engellemek amacıyla yukarı tutulduğu bildirilmiştir ((Yanmaz., 2017; Okur. , et al., 2022). Genede bu uygulama takiben her iki gruptada bazı hayvanlarda yutkunma ve tıksırma olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde önceki çalışmamalarda da IN uygulamayı takiben kedi ve tavşanlarda yutkunma ve tıksırma gözlemlendiği ve buna bağlı mekanik ilaç kaybı olduğu bildirilmiştir. (Erdő 2018; Santalego ve ark.,2017; Vlerick ve ark., 2020).

Önceki yapılan çalışmalarda IN olarak ilaç uygulaması takiben komplikasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (Wei ve ark., 2022) Bizim çalışmamızda da CAT grubunda 5 hayvanda MAD grubunda ise 2 hayvanda tıksırma ve yutma refleksi gözlendi. Ayrıca CAT grubunda bir hayvanda IN olarak ZT kombinasyonunun uygulanmasını takiben burunda kanama olduğu tespit edildi. CAT grubunda daha fazla hayvanda tıksırma ve yutkunma görünmesinin nedeni IN olarak verilen ZT kombinasyonunun daha büyük damlacıklar şeklinde nasal boşluğa verilmesinden kaynaklanırken, MAD grubunda üretilen damlacıkların daha küçük ve geniş yüzeye yayılması tıksırma ve yutkunmanın daha az şekillenmesinde etkili olduğu düşünüldü.

Bütün parametrik ve non-parametrik değişkenler, ZT'nin ilacın uygulanmasından sonra 30 dakika içinde zirve konsantrasyona ulaştığından, ilacın tam etkisinin değerlendirilmesini sağlamak için 45 dakika boyunca 5 dakikalık aralıklarla gözlemlendi. Bu süre, eliminasyon sürecinin başladığı ve iyileşme belirtilerinin ortaya çıktığı tam etki süresini değerlendirmemize olanak tanıdı. Bu nedenle, çalışmamızda tüm hayvanlarda 45 dakika boyunca gözlem yapıldı. (Kucharski 2021; Wang ve ark., 2019).

Çalışmamızda sedasyon başlangıç zamanları değerlendirildiğinde, IN olarak ZT kombinasyonu uygulanan MAD grubunda CAT grubuna kıyasla önemli ölçüde kısa olduğu belirlendi. Sedasyon başlangıcının MAD grubunda daha kısa olmasının sebebi, uygulanan teknikte ilacın daha küçük damlacıklar şeklinde daha geniş bir yüzey alanın etki etmesi sayesinde mekanik olarak dozaj kaybı yaşanmamasına bağlı olarak yüksek biyoyararlanım sağlanmasıyla açıklanmaktadır (Wei ve ark., 2022) Benzer şekilde, insanlarda yapılan geçmiş bir çalışmada IN olarak verilen sedatiflerin MAD grubunda damla grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sedasyonun hızlı başladığı bildirilmiştir (Xie ve ark., 2017).

Çalışmamızda CAT grubundaki hayvanların sedasyondan uyanma süreleri MAD grubuna göre istatistiksel olarak çok daha kısa olduğu belirlendi. CAT grubundaki hayvanların daha kısa sürede uyanma sürelerine sahip olması, ilacın büyük damlacıklar halinde verilmesi hayvanlarda tıksırmaya veya ilacın yutulmasına sebep olmakla birlikte ilaç dozajının mekanik kaybına yol açması olduğu düşünülmektedir (Daniel et al., 2018). Bu nedenle ilacın yeterince derin etki gösterememesi CAT grubundaki hayvanlar MAD grubuna göre daha kısa sürede uyanmalarına neden olduğu kanaatindeyiz. Bunlara ilaveten çalışmamızda CAT grubunda 5 hayvanda tıksırma ve yutkunma gözlemlenirken, MAD grubunda sadece 2 hayvanda bu bulgular gözlendi. Benzer şekilde yukarda bahsedilen komplikasyonların gözlemlenmesi, CAT grubundaki hayvanların istatistiksel

olarak anestezi sürelerinin MAD grubuna göre daha kısa olmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca daha önceki bir çalışmada katater ile yapılan IN uygulamanın hayvanların irrite olmasına bağlı olarak baş hareketlerini arttırdığı ve buna bağlı olarak indüklenen ilacın bir miktar kaybının yaşandığı bildirilmiştir (Daniel ve ark., 2018). Gene çalışmamızda beklenen şekilde CAT grubundaki hayvanlara IN uygulama esnasında irritasyonun daha fazla olması hayvanların baş hareketlerinde artışa ve IN uygulama süresinin istatistiksel olarak MAD grubuna kıyasla çok daha uzun sürmesinde etkili olduğu görülmüştür.

Gruplar arası zaman içerisinde HR değerinde istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Ancak CAT grubunda HR değerleri baseline (T_0) ölçümlerinin T_{15}'den itibaren istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi. MAD grubuna kıyasla CAT grubunda HR değerlerinin baseline ölçümlerine kıyasla daha yüksek olmasının nedeni CAT grubundaki hayvanların tıksırma ve yutkunmanın daha fazla gözlenmesine bağlı olarak mekanik doz kaybının hayvanların yüzeysel anestezide olmasına sebep oldu ve buna bağlı olarak hayvanlarda hareket oluşması yaşanması nedeniyle veya endişe duyumunun artmasına bağlı olarak HR değerlerinin CAT grubunda baseline göre yüksek kaldığı düşünüldü. Yetersiz anesteziye bağlı HR yükselmesi duyumunun HR yi kedilerde yükselttiğine dair bir çalışma (Berry ve ark, 2009). MAD grubunda ise baseline HR ölçümlerinde T_5 ölçümü hariç herhangi bir değişiklik yaşanmamıştır. Kedilerde yapılan önceki çalışmalarda bizim bulgumuza paralel olarak IV ve IM uygulanan ZT kombinasyonunun HR ölçümlerinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılığa neden olmadığı bildirilmiştir (Marjani 2015;Yanmaz ve ark., 2017; Muir ve ark., 1988). T_5 zaman diliminde oluşan yüksekliğin ise anlık olarak manüplasyonlara bağlı bir yükselme olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda MAP, DAP ve SAP değeri zaman içerisinde ve gruplar arasında IN olarak ZT kombinasyonunun uygulanmasını takiben herhangi bir farklılık olmadığı belirlendi. Kedilerde yapılan önceki bir çalışmada benzer şekilde IV olarak uygulanan 10 mg/kg ZT kombinasyonun MAP, DAP ve SAP değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişilik olmadığını bildirmiştir (Bailey ve ark., 1999). Önceki yapılan bir çalışmada ise kedilerde IV 15 mg/kg dozda uygulanan ZT kombinasyonunun kedilerde cardivasküler depresyona neden olduğu bildirilmiştir (Heller ve ark., 1989) Bu durum ZT kombinasyonun kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisinin doza bağlı olarak şekillendiğini göstermektedir.

Benzer şekilde çalışmamızda f_R ölçümlerinde zaman içerisinde ve gruplar arasında IN olarak ZT kombinasyonunun uygulanmasını takiben herhangi bir değişiklik saptanmadı. Kediler yapılan bir çalışmada IM 20 mg/kg ZT kombinasyonunun ciddi solunum depresyonuna sebebiyet verdiği belirlenmiştir (Wagner et al., 2017). Başka bir çalışmada köpeklerde daha önceki rapolarla uyumlu stablr fR "nın dakikalar içinde azaldığı ancak f_R'de değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 10 mg/kg dozda IN olarak uygulanan ZT kombinasyonunun solunum üzerinde hem CAT hem de MAD grubunda herhangi bir komplikasyona neden olmadığı belirlendi. Bu durum kan basıncında olduğu gibi doz ile ilişkilendirildi. Bizim çalışmamızda benzer şekilde kedilerde yapılan bir çalışmada benzodiazepin (midazolam) ve dissosiyatif (siklohekzamin) bir ilaç kombinasyonun IN olarak verilmesi solunum sistemi üzerinde herhangi bir etkiye neden olmadığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda, hem CAT hemde MAD grubunda baseline kıyasla hem de farklı zaman dilimlerinde gruplar arasında SpO_2 ve RT ölçümlerinde herhangi bir istatistiksel farklılık olmadığı belirlendi. Benzer şekilde daha önce Yanmaz ve ark. tarafından kediler üzerinde yapılan bir çalışmada hem IN hem de IM olarak uygulanan ZT

kombinasyonunun SpO_2 üzerinde herhangi bir değişiklik olmadığını rapor etmiştir (Yanmaz ve ark., 2016). Beklenildiği üzere ZT kombinasyonun çalışmamızda f_R üzerinde bir etkisinin olmayışı, solunum depresyonu komplikasyonlarının şekillenmemesi ve hayvanlara devamlı olarak anestezi boyunca oksijen desteği saplanması SpO_2 değerlerinde bir değişiklik olmamasına katkı sunduğu düşüncesindeyiz. RT ölçümlerinde bir farklılık görülmemesinin nedeni ise her iki gruptada hayvanların sedasyon boyunca sıcak su torbalarıyla devamlı olarak vücut sıcaklıklarının yükseltilmeye çalışılmasından kaynaklandığı düşünüldü. Kedilerde yapılan önceki bir çalışmada 10 mg/kg OTM olarak uygulanan ZT kombinasyonun RT üzerinde istatistiksel bir değişiklik yaratmadığı ve bu çalışmada gene hayvanları sıcaktan kormak için destekleyici önlemler alındığı rapor edilmiştir.

Daha önce kedilerde yapılan çalışmalarda ZT kombinasyonun uygulamasını takiben sedasyon değerlendirme amacıyla MDSS'nin kullanılabilir olduğunu rapor etmiştir (Santos 2010; Deutsch ve ark., 2017) Bu sedasyon sklaları belirli parametreler üzerinde 0 ile 3 arasında puanlama yapılarak değerlendirilir ve sonucunda sedasyon hakkında bilgi veren total bir skor elde edilir (Wagner., 2017; Santos ve ark., 2010). Diğer sedasyon skalalarına kıyasla MDSS daha detaylı ve daha kapsamlı bir sonuç vermesine rağmen, önceki yapılan bir çalışmada kediler için henüz altın standard olarak kabul edilebilen bir ölçeğin olmadığı rapor edilmiştir (Ryden ve ark., 2021).

Çalışmamızda CAT ve MAD grubunun MDSS değerleri T_5'den (5.dakika) T_{35}'e kadar prograsif olarak artış gösterirken T_{35}'ten itibaren düşmeye başlamıştır. Ancak daha önce kedilerde yapılmış bir çalışmada bukkal olarak 7.5 mg/kg dozda ZT kombinasyonun uygulamasının MDSS değerleri üzerindeki prograsif artışın 15. dakika başladığını bildirmiştir. Bunun nedeni iki farklı noktaya bağlanabilir, bunlardan ilki nasal bölgenin kanlanması bukkal bölgeye kıyasla daha fazla olması (Mayel ve ark., 2020). Ikinci nokta

ise bukkal pH ve tükürüğün ilacın alım süreci üzerindeki etkisi olarak sayılabilir (Nejamkin ve ark., 2020). Kedilerde yapılan başka bir çalışmada intratestiküler ZT uygulamasının IM uygulamaya göre sedasyon skorlarını arttırdığı, bunun da muhtemelen testis dokusunun yüksek derecede vaskülarize olması nedeniyle IM'ye göre daha etkili olduğunu rapor etmiştir (Yanmaz., 2017; Okur ve ark 2022).

Çalışmamızda MAD grubunun MDSS skorlarının CAT grubuna göre zaman içerisindeki ölçümlerde daha yüksek olduğu belirlendi. Bunun nedeni, ZT'nin yüksek lipofiliklik ve büyük moleküler boyut ile karakterize edilen fizikokimyasal özellikleri ile açıklanabilir. MAD tekniği, ilaç damlacıklarını daha ince damlacıklara dönüştürerek, biyoyararlanımı arttırır ve farmakolojik etkileri hızlandırırken, (Grassin-Delyle ve ark., 2012), CAT grubunda daha büyük damlacıkların düşük yüzey alanına sahip bir yerde birikmesi hayvanların hem tıksırma hemde yutkunma esnasındaki mekanik kayıpları artırır ve bu nedenle ilacın biyoyararlanımında azalmaya neden olur. Koyunlarda yapılan bir çalışmada, CAT tekniğinde verilen medetomidinin MAD tekniğe göre daha yavaş emildiğini ve daha az etki gösterdiğini hatta etki süresinin daha geç başladığını bildirmiştir (Jafarbeglou ve ark., 2019).

Çalışmamızda sedasyon ve ağrı durumunu belirlemek amacıyla MDSS'den farklı olarak FGS ile de değerlendirilmiştir. Sedasyon değerlendirmesi amacıyla FGS kullanımın hakkında bilgi oldukça kısıtlıdır. Watanable ve ark (Watanabe ve ark., 2022) kedilerde yapıtkları bir çalışmada deksmedetomidine ve butorfanol kombinasyonunun sedasyon ve anestezisi FGS kullanarak değerlendirdiğini bildirmiştir. Aynı çalışma bu skorun yüz ifadelerine odaklanarak sedasyonun etkisi ve etki derecesi hakkında detaylı bir değerlendirme sunduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda MDSS'ye benzer şekilde her iki gruptada FGS değerleri IN olarak ZT uygulamasını takiben 5 dakika içerisinde istatistiksel olarak artış gösterdiği

belirlenmiştir. Kedilerde FGS nin değerlendirildiği başka bir çalışmada IM olarak uygulanan dekmedetomidin ve butorfanol kombinasyonunun 30 dakika sonra FGS değerlerini etkilediği bildirilmiştir (Watanabe ve ark., 2022). Çalışmada belirtilen etki süresi bizim çalışmamızdan oldukça fazla olmasının temel nedeni; çalışmamızda verilen ilaç kombinasyonunun IN olarak uygulanmasının IM uygulamaya göre etki süresinin çok daha hızlı olmasına bağlanabilir. Başka bir açıklama ise IN uygulamanın MSS doğrudan etki etmesine neden olduğu için etki süresinin daha kısa olmasıyla açıklanabilir (Dhakar, 2011).

Çalışmamızda MDSS de olduğu gibi, MAD grubunun FGS skorlarının CAT grubuna göre zaman içerisindeki ölçümlerde daha yüksek olduğu belirlendi. Bu durum, yüksek biyoyararlanımlı ince partiküllü (30- 100 mikron boyutunda) ZT difüzyonu (pandey ve ark., 2011) ile MAD'in, CAT grubuna göre daha derin bir sedasyon etkisi elde ettiğini göstermektedir. Köpeklerde yapılan önceki çalışmalar, veteriner hastalardaki nöbetlerin acil tedavisi için standart bakım amacıyla diazepam için MAD'nin uygulanmasının CAT'e göre daha kolay olduğunu ve hızlı bir şekilde etki ettiğini bildirmiştir (Musulin ve ark., 2011).

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttu, bunlardan ilk ZT kombinasyonun farmokinetik analizinin plazmadan yapılamamasıdır. Ancak klinik bir çalışma olduğu için hasta sahiplerinin bu analizler için onay vermemesi bu kısıtlamanın önüne geçilememesine neden olmuştur. İkinci limitasyonumuz ise örneklem büyüklüğümüzün yetersiz olması ve buna bağlı verilerimizde varyasyonun armasına neden olmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler;

-10 mg/kg ZT kombinasyonun IN olarak uygulanması kedilerde minimal kardiyovasküler değişikliklere sebep olduğu,

-10 mg/kg ZT kombinasyonun atomizer aracılığıyla verildiğinde sedasyon başlangıç süresinin arttırdığı ilaç emilim yüzeyi sayesinde çok daha hızlı olduğu, anestezi süresinin minimal girişimlere izin verecek kadar derin olduğu ve ilaç uygulama süresinin geleneksel CAT göre çok daha hızlı olduğu,

- Çalışmamızda kullanılan her iki uygulama tekniğininde kedilerde belirli komplikasyonlara yol açabileceği, ancak bu riskin atomizer kullanıldığında daha düşük olacağı,

- MDSS ve FGS ölçeklerinin kedilerde sedasyon ve ağrıyı değerlendirmek için kullanılabilir kolay ve karmaşık olmayan bir metot olduğu,

- Atomizer kullanımının ilacın mekanik olarak kaybını minimalize ettiği ve CAT grubuna kıyasla daha derin bir sedasyon sağladığı çalışmamız sonucunda elde edilen veriler sonucunda gözlemlenmiştir.

Çalışmamız neticesinde kedilerde IN olarak atomizerlerin kullanımının diğer uygulama yollarına göre oldukça kolay ve hızlı bir yöntem olduğu, ayrıca CAT grubuna kıyasla oldukça fazla avantajı olduğu, en önemlisi ekonomik açıdan mekaniksel doz kaybının minimal düzeye indirilerek kliniklerde rutin olarak özellikle agresif kedilerde kullanıma girebileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

Akejue, O., Hamilos, S., Purdon, P.L., 2016. Electroencephalogram signatures of Ketamine anesthesia unconsciousness. *Clinical Neurophysiology*, 127(6),2414-2422

Charalambous, M., Volk, H., Tipold, A., 2019. Comparison of intranasal versus intravenous Midazolam for management of status epilepticus in dogs. A multi-center Randomized parallel group clinical study. *Journey of veterinary internal medicine*, 33(6),2709-2717.

De Oliveira, A., Gazalo-Marcilla, M., Ringer., S., 2021. Development and validation of the facial scale (FaceSed) to evaluate sedation in horse. *PLoS ONE*, 16(6),2808-24.

Dhakar, R, C., 2011. Nasal drug delivery success through integrated device development. *Journal of Drug Delivery*, 1(1),24-2500.

Deutsch, J., Jolliffe, C., Leece, E., 2017. İntramuscular injection of alfaxalone in combination with butorphanol for sedation in cats. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 44(4)794-802.

Erdo, F., Bors, L., Farkas, D., Bajza, A., 2020. Evaluation of intranasal delivery rout of drug administration for brain targeting. *Brain Research Bulletin*,2018,155-170.

Evangelista, M.C., Benito, J., Monteiro, B., Doodnaught, G.M., Steagall, V., 2020 Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: Real time versus image scoring and the influence of the sedation and surgery. *Peer Journal*, (4),8:8967

Grassin-Delyle, S., Devillier, P., Buenestado, A., 2012. Intranasal drug delivery an efficient and non-invasive route for systemic administration -focus on opioids. *Pharmacology and Therapeutics Research*,366-379

Huang, H.C, Wang., J., Huang, S., 2017. Development of sedation protocol using orally administrated tilatamine-zolazepam and acepromazine in free roaming dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 44(5)1035-1041.

Kucharski, P., Kielbowicz, Z., 2012. Dissociative anesthesia in dogs and cats with the use of tiletamine and zolazepam combination what we already know about it. *Polish Journal of Veterinary Science*, 451-459.

Kusolphat, P, Soimala, T., Sunghan, J., 2022. Intraocular pressure and cardiovascular effects and dexmedetomidine premedication and tilatamine-zolazepam for anesthetic induction in dogs. *Veterinary World*, 15(12)2929-29.

Keller, L., Merkel, O., Popp, A., 2022. İntranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug developments. *Drug Delivery and Translational Research*,12(4) 735-757.

Limprasutr, V., Jampachaisri, A., Durongphongtorn, D., 2021.Tilatamine-zolazepam and dexmedetomidine with tramadol provide effective general anesthesia in rats. *Animal Model and Experimental Medicine*, 4(1)40-46.

Lin, J., Benson, G.J., Tranquillit, W.J., 1993. Telazol review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal of veterinary pharmacology and theraputics*, 16(4):383-418.

Jafarbeglou, M, Marjani, M., 2019. Comparison of the sedative effects of medetomidine Administered intranasally, by atomization or drops, and intramuscular injection in dogs. *Veterinary Anaesthia and Analgesia*,46,815-819.

Marjani, M., Akbarinejad, V., Bagheri, M., 2015. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. *Veterinary Anaesthia and Analgesia*, 42(2)178-181.

Musulin, S., Mariani, C., Papich M., 2011. Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 34(1)17-24.

Mayel, M., Nejad, M., 2020. Intranasal midazolam sedation as an effective sedation route in pediatric patients for radiologic imaging in the emergency ward, a single blind randomized trial. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 20(4)168-174.

Nejamkin, P., Cavilla, V., Clausse, M., Landivar, F., 2022. Sedative and phsiologic effects of tilatamine-zolazepam follwoing buccal administration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22:2108-113.

Porters, N., Bosmans, T., Debille, M., Rooster, H.D., 2014. Sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine and buprenorphine after oral transmucosal or intramuscular administration in cats. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 41(1)90-96

Portier, K., Erik, H., Mclver, K., 2023. Effects of tilatamine-zolazepam vs propofol on peri-induction intraocular pressure in dogs: A randomized, masked cross over study. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, (6),10:1061755.

Pablo, L., Bailey, J., 1999. Etomidate and telazol. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice,* 29(3):779-92.

Pandey, R., K, Bahetwar, S.K., Saksena, A.k., 2011. A comparative evaluation of drops versus atomized administration of intranasal ketamine fort he procedural sedation of young uncooperative pediatric dental patients: a prospective cross over trial. *Journal of Clinical Pediatric Dental,* 36(1):79-84

Rutherford, A., Sanchez, A., Monteith, G., Tisotti, T., 2022. Article Description and validation of new descriptive and multi parametric numeric rating scale to assess sedation in cats. *National Library of Medicine*, 63(6),603-608.

Ryden, A., Jensen-waern, M., Nyman, G., 2011. Physiological and clinical responses in pigs in relation to plasma concentration during anesthesia with dexmedetomidine-tilatamine-zolazepam and butorphanol. *Veterinary Anathesia and Analgesia Journal*, 11(6),1106-1482.

Saha, A.C., Rackow, C., Malik, G., Comparison of Cardiovascular effects of tilatamine and zolazepam-, phenobarbital and ketamine-xylazine in Male rats. *PLoS ONE*, 46(2),74-80.

Santos L.C.P., Ludders, J., Basher, K.L., 2017. Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administrated to cats via transmucosal or intramuscular routes. *Veterinary Anathesia and Analgesia*, 37(5):417-424.

Salarpour M, Sakhaee, E., Azari, O., 2022. Comparative evaluation of the sedative and physiological effects of medetomidine alone and in the combination with pethidine, morphine, tramadol and methadone in goats. *Veterinary Medicine and Science*, 8(4)1664-1670.

Selmi, A. L., Mendes, G.M., 2003. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of the dexmedetomidine-butorphanol and dexmedetomidine -ketamine in cats. *Journal of Amrican Veterinary Medical Association*,1:222(1):37-41.

Simon, B.T., Steagall, P.V., 2020. Feline procedural sedation and analgesia: when, why and how. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1029-1045.

Sugiyama, S, Uno, Y., Amano, T., 2019. Genetic diversity of cytochrome P450 3A with different metabolic activity in domestic cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 18-0692.

Tahmasbi, T., Raisi, A., 2023. Comparing the effects of intravenous injection andintranasal atomisation of detomidine in sheep. *Veterinary Medical Science*, 9,353–362.

Vlerick, L., Devreese, M., Peremans, K., Duchateau, L., 2020. Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal adminstration to dexmedetomidine sedated dogs. *PLoS ONE*, 15(1),0227762.

Volpato, J., Mattoso, C., Coelho, M., 2015. Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*,17(6),500-506.

Wagner, M.C., Hecker, K.G., Daniel, J.P., 2017. Sedation levels in dogs: A validation study *Biomedical Veterinary Research*, 13(1)017-1027-2.

Wang, P.F., Neiner, A., Lane, T.R, Zorn, K.M, Ekins, S., 2019. Hallogen Substitution Influences Ketamine Metabolism by Cytochrome P450 2B6:In Vitro and Computational *Approaches. Molecular Pharmaceutics, 16(2),898.*

Weilan, L.C, Kutter, A.P.N., 2017. Clinical evaluation of intranasal medetomidine-ketamine and medetomidine -S(+) ketamine for induction of anesthesia in rabbits in two centers with two different administration techniques. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 44(1),98-105.

Wei, Y., Chen, I.Y., Tamogi, H., Sano, T., Yamashita, K., 2023. The sedative effect of intranasal adminstration of medetomidine using a mucosal atomization device in Japanese White rabbits. *Veterinary Medicine Science Journal, 85(4):471-478.*

Wei, Y. Hori, A, Chen, I.Y., Itami, Z., 2022. Maximum volume of nasal administration using mucosal atomization device without aspiration in Japanese White rabbits. *Journal of Veterinary Medical Science* ,84(6):21-0648.

Watanbi, R., Monteiro, P., Cheng, A., 2022. The Effects of Sedation with Dexmedetomidine–Butorphanol and Anesthesia with Propofol–Isoflurane on Feline Grimace scale scores. *Animals journal,* 12, 2914.

Xie, Z. Shen, W., Lin, Xiao., 2017. Sedation effects of intranasal dexmedetomidine delivered as sprays versus drops on pediatric response to venous cannulation. *American Journal of Emergency Medicine*,35(8)1126-1130.

Yanmaz, L., E., DOğan, E., Okumuş, Z., Şenocak, M.G., Ersöz, U., 2017. Comparison of intranasal and intramuscular administration of zolazepam-tiletamine combination in cats. *Ataturk Universitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(2),124-127.

Yanmaz, L., Okur, S., Golgeli, A., 2022. Comparison of intratesticular and intramuscular administration of zolazepam and tiletamine combination on sedation, induction and recovery qualities and vital variables in cats undergoing castration: a prospective client randomized, clinical study. *Veterinary Research Communications*, 46(4)1349-1353.

EKLERK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU[1]

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Somia Sayed Ahmed
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	**Veterinerlik Cerrahisi**
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%0	%15
II. Genel Bilgiler	%0	%35
III. Materyal ve Metod	%3	%35
IV. Bulgular	%0	%15
V. Tartışma	%1	%20

Not: *Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

Tez Yazarı (Öğrenci)	**Tez Danışmanı**
Somia Sayed Ahmed	DR.Öğr. Üyesi Sıtkıcan Okur
21.11.2023	**21.11.2023**
İmza:	İmza:

[1] Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : E-75296309-050.01.04-2300195512 23.06.2023
Konu : HADYEK Kararı.

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 22.06.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300193170 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 22.06.2023 tarihli ve 2023/07 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 115 no'lu kararı ile sözkonusu yüksek lisans tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Hayvan Hastanesi Ruhsatlı Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesinde yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin (Aydınlatılmış Onam Formu ile birlikte) T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 22.06.2023

TOPLANTI SAYISI : 2023/07

KARAR N0 115: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr.Öğr.Üyesi Uğur ERSÖZ'ün yürütücülüğünde, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Hayvan Hastanesi Ruhsatlı Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesinde yürütülecek olan **"Kedilerde Zolazepam ve Tiletamin Kombinasyonunun Mukozal Atomize Cihaz (MAD) İle Veya Cihaz Olmaksızın İntranazal Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi"** isimli yüksek lisans tez çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 22.06.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300193170 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen yüksek lisans tez çalışmasının yürütülmesinde, sahipli hayvanlar kullanılacağından hayvan sahiplerinden "Aydınlatılmış Onam Formu"nun alınması kaydıyla, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun "Aydınlatılmış Onam Formu" ile birlikte Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.