



**KEDİLERDE İNTRANAZAL KULLANILAN
MEDETOMİDİN VE MEDETOMİDİN BUTORFANOL
KOMBİNASYONUNUN SEDATİF ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İkram COŞAR

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK**

Yüksek Lisans Tezi-2023

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

**KEDİLERDE İNTRANAZAL KULLANILAN
MEDETOMİDİN VE MEDETOMİDİN BUTORFANOL
KOMBİNASYONUNUN SEDATİF ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İkram COŞAR

**Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sedasyon	2
2.2. Medetomidin	5
2.3. Butorfanol	7
2.1. Sedatif ilaçların uygulama yolları	7
2.1.1. İntranazal yol.....	9
3. MATERYAL VE METOT	12
3.1. Materyal	12
3.2. Etik Kurul Onayı.....	12
3.3. Metot	12
3.3.1. İstatistiksel analizler	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR	36
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	45
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	46
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	47
EK-4. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU	49
EK-5. MODİFİYE SEDASYON SKORU TABLOSU	50

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezim olan bu çalışmanın her aşamasında desteklerini esirgemeyen hocam Dr. Öğr. Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK'a, tezimin hazırlanma sürecinde sabırlarından ötürü eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Bilimsel çalışmalarım süresince desteklerini gördüğüm İdris ÖZMEN, Mehmet Nuri ÖZTÜRK ve Cerrahi Anabilim Dalında faaliyet gösteren tüm akademik personele saygı ve minnetlerimi arz ederim.

Veteriner Hekimi İkrım COŞAR

ÖZET

Kedilerde İntranazal Kullanılan Medetomidin ve Medetomidin Butorfanol

Kombinasyonunun Sedatif Etkisinin Karşılaştırılması

Amaç: Kedilerde intranazal yolla kullanılan medetomidin ve medetomidin butorfanol kombinasyonunun sedatif etkisinin karşılaştırılması bu çalışmanın amacıdır.

Materyal ve Metot: Dahil edilme kriterlerini taşıyan 16 erkek kedi iki gruba ayrıldı. İlk gruba (M) 100 mikrogram/kg dozda medetomidin, ikinci gruba (MB) 100 mikrogram/kg medetomidin ve 0.4 mg/kg butorfanol 1 ml enjektör içerisinde karıştırılarak her iki burun deliğinden içeriye sıkılarak verildi. İlaçların kedilerde meydana getirdiği sedasyon seviyesi, bulantı ve kusma skorları 15 dakika aralıklarla 45 dakika boyunca kaydedildi. Sedasyon seviyesinin belirlenmesinde; spontan duruşun bozulması, palpebral reflekste azalma, çene tonusunda azalma, sese tepkide azalma, lateral yatışta kısıtlamaya karşı dirençte azalma, genel görünüşün bozulması skorları kullanıldı. Ayağa kalkma zamanları kaydedildi. Kalp atım sayısı (HR), ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) ve solunum sayısı (fR) verileri kaydedildi. Elde edilen veriler grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta da sedasyon gelişti ($P<0.05$). M grubunda, 15 ve 30. dakika aralığında spontan duruşun MB grubuna kıyasla daha fazla bozulduğu ($P=0.041$) ve bu grupta kullanılan kombinasyonun daha fazla bulantıya neden olduğu belirlendi ($P=0.045$). Ortalama arteriyel kan basıncı ve fR değişkeninin MB grubunda nispeten daha yüksek olduğu gözlemlendi ($P<0.05$).

Sonuç: Kedilerde M ve MB kombinasyonunun intranazal uygulanması, noninvaziv ve etkili bir sedasyon tekniğidir. Spontan lateral yatış gelişmesinin istendiği durumlarda M tercih edilebilir ancak M protokolü fR ve MAP'ı MB'den daha fazla baskılamaktadır. Kusmanın risk teşkil ettiği hastalarda M'ye kıyasla MB kullanılabilir ancak MB'nin de önemli ölçüde bulantıya neden olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Butorfanol, intranazal, medetomidin, sedasyon, transnazal.

ABSTRACT

Comparison of the Sedative Effect of Medetomidine and Medetomidine Butorphanol Combination Used Intranasally in Cats

Aim: The aim of this study was to compare the sedative effect of medetomidine and medetomidine butorphanol combination used intranasally in cats

Material and Method: 16 male cats that met the inclusion criteria were divided into two groups. Medetomidine at a dose of 100 micrograms/kg was administered to the first group (M), 100 micrograms/kg medetomidine and 0.4 mg/kg butorphanol were given to the second group (MB) by mixing in the same injector and spraying into the nasal cavity through the nostrils. The level of sedation, nausea and vomiting scored and recorded for 45 minutes at 15-minute intervals. In determining the sedation level; the scores of impairments of spontaneous posture, decrease in palpebral reflex, in jaw tone, in response to sound, in resistance to restraint in lateral lying, deterioration of general appearance were used. The times of standing up were recorded. The data of indirect mean arterial blood pressure (MAP) the number of heart beats (HR), and respiratory rate (fR) were recorded. The obtained data were compared within the group and between the groups.

Results: A significant level of sedation developed in both groups ($P<0.05$). In the M group, spontaneous posture was more impaired between the 15th and 30th minute range compared to the MB group ($P=0.041$) and the combination used in this group caused more nausea ($P=0.045$). The mean arterial pressure and fR variables were observed to be relatively higher in the MB group ($P<0.05$).

Conclusion: Intranasal administration of the combination of M and MB in cats is a noninvasive and effective sedation technique. Medetomidine alone may be preferred in cases where spontaneous lateral recumbency is needed, but the M protocol suppresses fR and MAP more than MB. Compared to M, MB can be used in patients at risk of vomiting, but it should be considered that MB also causes significant nausea.

Keywords: Butorphanol, intranasal, medetomidine, sedation, transnasal.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA	: Varyans analizi
ASA	: Amerikan Anestezistler Derneği
fR	: Solunum frekansı
HADYEK	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HCM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HR	: Kalp atım sayısı
mmHg	: Milimetre civa
M	: Medetomidin
MAP	: Non invaziv ortalama arteriyel kan basıncı
MB	: Medetomidin+butorfanol
mcg	: Mikrogram
IM	: İntramüsküler, kas içi
IV	: İntravenöz, damar içi
SC	: Subkutanöz, deri altı

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3. 1 Sedatiflerin intranazal verilmesi.....	14
Şekil 3. 2 Sedasyondaki kedinin MAP değerlerinin monitorizasyonu	21
Şekil 4. 1 Spontan duruş ve genel görünüş skoru	24
Şekil 4. 2 Palpebral refleks ve çene tonusunda azalma skoru	24
Şekil 4. 3 Sese tepki ve lateral yatışta kısıtlamaya dirençte azalma skoru	25
Şekil 4. 4 Bulantı ve kusma skoru	24
Şekil 4. 5 MAP, HR ve fR değişkenlerine ait skorlar.....	26

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2. 1 Sedasyon derinliği.....	3
Tablo 2. 2 Medetomidin ve butorfanolun kullanıldığı sedasyon protokolleri	8
Tablo 3. 1 Bulantı ve kusma skorları	13
Tablo 4. 1 Skorların zaman içerisindeki anlamlı değişiklikleri tablosu.....	20
Tablo 4. 2 MAP, HR ve fR değişkenlerinin zaman içerisindeki dağılımı	21
Tablo 4. 3 Değişkenlerin zaman dilimindeki skorunun gruplar arası karşılaştırması....	22
Tablo 4. 4 MAP, HR ve fR ölçüm zamanlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	23

1. GİRİŞ

Anestezi ve sedasyon, veteriner sahada hastaya yaklaşım ve girişimlerde kullanılan önemli bir sabit kılma aracıdır. Anestezinin başlatılması ve idamesi çeşitli sedatif ajanların kullanılmasıyla mümkün olmaktadır. Anestezik ve sedatif maddelerin uygulama yolları birbirinden farklılık gösterebilir. Sedatifler günümüzde çoğunlukla enjektabl formda kullanılmaktadır. Enjektabl sedatifler, tercihe, ilaca ve etkisine bağlı olarak çeşitli yollarla uygulanabilmektedir. Deri altı (SC), kas içi (IM), damar içi (IV) uygulamalar parenteral uygulama yolları olarak bilinir ve en sık tercih edilen yollardır.¹ Parenteral uygulamalardan daha az sıklıkta tercih edilen diğer uygulama yolları ise intratekal, epidural, intraperitoneal ve intranazal olarak bilinmektedir.^{2,3}

Intranazal anestezi ve sedasyon gün geçtikçe daha fazla veteriner pratikte kullanım alanı bulmaktadır.⁴⁻⁶

Son zamanlarda kedilerde yapılan çalışmalar stres azaltıcı faaliyetlerin kedilerde yaşam kalitesini artırdığını ortaya koymaktadır.^{7,8} Kedilerde stres azaltıcı ve kaygı giderici etkileri bulunan sedatiflerin klinik pratikte geniş bir kullanım alanına sahiptir.

1,9

Bu çalışma; klinik rutinde kullanılmakta olan medetomidin ve butorfanolun bireysel ya da kombine halde intranazal yolla kullanılmasının sedatif etkinliğinin karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sedasyon

Sedatif etkili kimyasallar kullanılarak hastada çeşitli derecelerde uyku hali doğurulması ve kaygının giderilmesi işlemi sedasyon olarak isimlendirilmektedir.¹⁰ Sedasyon, veteriner pratikte büyük öneme sahip rutin uygulamalar arasındadır.¹¹⁻¹⁴ Özellikle kedilerde çok agresif ve korkak hastalarda sedasyon olmadan klinik muayenenin gerçekleştirilmesi ya da tanısal görüntülemenin yapılması mümkün olmayabilir.⁹

Sedasyon derinliği ile anestezi arasında yakın bir ilişki vardır ve sedasyon derinliği arttıkça anestezie yakınlık da artar. Birbirlerine çok yakın fizyolojik belirtiler gösterebilir de sedasyon ve genel anestezi birbirinden farklıdır.¹⁰ Sedasyonda bilinç kısmen mevcuttur ancak genel anestezide bilinç tamamen kapalıdır, sedasyonda spontan solunum vardır. Genel anestezide solunum spontan olarak var olabilir fakat kontrolsüzdür ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğabilir. Sedasyon genel anesteziden daha az riskli değildir ve anestezi kadar önemsenmelidir. Sedasyon genellikle üç farklı derinlikte ele alınır (Tablo 2.1).^{15,16}

Sedasyon tam bir bilinç kaybı ya da tam bir ağrı yokluğu durumunu ifade etmez. Kısmi olarak bilinç depresyonundan faydalanarak hastaya yaklaşmayı ve ihtiyaç duyulan minimal invaziv girişimleri gerçekleştirmeyi amaçlar. Sedasyonun derinliği de yapılacak işleme göre farklılık gösterebilir. Fiziksel muayene esnasında sağlıklı bir kediye dokunmak için ihtiyaç duyulan sedasyon ile ağrılı bir deri laserasyonunun onarılması için ihtiyaç duyulan sedasyon birbirinden farklıdır.⁹ Özellikle girişimsel işlemlerin yapılabilmesi için ihtiyaç duyulan sedasyon derinliği ağrının varlığı ve miktarıyla ilişkilidir. Çoğu zaman kullanılan ilacın etkisine bağlı olarak sedasyona çeşitli derecelerde analjezi de eşlik eder.^{6,9}

Tablo 2. 1 Sedasyon derinliği

Hafif sedasyon	Orta Sedasyon	Derin sedasyon
Alınan sedatif madde miktarı çok azdır ve amaç anksiyolitik etkidir.	Hasta kısmen daha fazla sedasyondadır.	Bir ya da daha fazla sedatif kullanılmıştır hasta daha derin bir sedasyondadır.
Hasta rahatlamış, kaygılarından arınmıştır ve etrafında olup biteni umursamaz.	Hasta kendisini aşırı rahat ve çok uykulu hisseder.	Aşırı ağrılı bir uyarım olmadıkça hasta sürekli uyur haldedir. Genel anestezi benzeri görünüm hakimdir.
Hasta sese tepki ya da cevap verebilir.	Hasta uykulu fakat bilinci açık ve sese kısmen tepki verir.	Hasta çoğunlukla uyumakta, seslere tepki vermemektedir
Hasta olan bitenden haberdardır.	Hasta olan biteni kısmen fark eder.	Hasta olan bitenden haberdar değildir.
Solunum normaldir.	Solunum normaldir. Solunum desteği gerekmez.	Solunum yavaşlar monitorizasyon şarttır. Solunum desteği gerekebilir.

Kedilerde kısmi sedasyon ve analjezi gerektiren durumlar; fiziksel muayene, radyografi, ultrasonografi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi gibi tanısal görüntüleme işlemleri, derin invazyon gerektirmeyen basit biyopsiler ve deri üzerinde gerçekleştirilen testler, üriner kateterizasyon, küçük laserasyonların onarımı, pansuman ve bandaj uygulamaları, venöz kateter uygulanması, kan alınması ya da verilmesi, nazoözefagal besleme tüpü yerleştirilmesi, abdominosentez, torakosentez ve sistosentez, oftalmoskopi, otoskopi ya da oral muayeneler ve tırnak kesimi olarak sıralanabilir. Sedasyonda asıl amaç yapılacak işlemin hedefine ulaşması esnasında hayvan ve uygulayıcının konforlu bir şekilde işlemi gerçekleştirmesine imkan sunmaktır. Böylece gereksiz yaralanmalar ve stresin önüne geçilmiş olur. Ancak sedasyon için doğru ilacın seçimi önemlidir ve sedasyonun yapılmasındaki amacın doğurduğu ihtiyaçtan daha derin etkiye neden olunmamalıdır. Bu nedenle hastanın sağlık durumunu riske atmayacak protokoller seçilmelidir. ⁹

Sedatize edilecek hayvanlar her zaman genel anestezi ilkelerindekine benzer şekilde gözetim altında tutulmalı, monitörize edilmeli ve önemsenmelidir. ¹⁷ Çünkü sedasyonun genel anesteziye göre daha güvenli olduğu söylenemez. ⁹

Sedasyondaki risk seviyesi, hastanın ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) Fiziksel Durum Sınıflandırma Sistemindeki sınıfı ve kullanılacak ilaç kombinasyonu ile doğrudan ilişkilidir. ¹⁸

Sedasyon yapılacağı zaman hangi sedatif ajanın kullanılacağına ait seçim işlemine geçilmeden önce hastanın sağlık durumu bilinmeli ve hasta değerlendirilmesi yapılmalıdır. Sedasyonu gerçekleştirecek hastanın ASA sınıfı arttıkça hastanın yaşamsal riski de artar. Bu nedenle sedasyon öncesinde hastanın ASA sınıflandırmasına göre değerlendirilmesi önemlidir. Klinik rutinde kullanılan ASA sınıflandırması şöyledir: ¹⁹

ASA I: Tanımlanabilen bir sağlık problemi olmayan sağlıklı bireyler.

ASA II: Hafif sistemik hastalığı olan hastalar.

ASA III: Ciddi sistemik hastalığı olan hastalar.

ASA IV: Yaşam için sürekli tehdit olan ciddi sistemik hastalığı olan hastalar.

ASA V: Operatif müdahale yapılmadan hayatta kalamayacak ölümcül hastalar.

Sedasyona alınacak hastanın ASA değerlendirilmesi yapılmadan rastgele sedasyon seçilmesi komplikasyonlara neden olabileceği gibi hayatı da tehdit edebilir. Mümkünse her zaman kardiyopulmoner sisteme en az etkisi olan sedatiflerin en küçük dozları tercih edilmelidir. ⁹ Ancak kimi zaman ağırlı minör girişimlerde daha derin bir sedasyon ihtiyacı doğabilir. Bu gibi olgularda neuroleptanaljezi tercih edilmelidir. Bu amaçla bir opioid ve bir benzodiazepin kombinasyonu kullanılabilir. Böylece iyi derecede sedasyona iyi derecede analjezi eşlik eder ve kardiyopulmoner sistem en düşük düzeyde baskı altına alınarak girişim gerçekleştirilebilir. ²⁰ Genel anesteziye

kıyasla sedasyonda her ne kadar kardiyopulmoner sistem minimal düzeyde baskılanıyor olsa da risk her zaman mevcuttur ve ihtiyaç anında kullanılabilmesi için ilacın antagonisti klinikte her zaman bulundurulmalıdır. ²¹

Sedasyonu riskli yapan çoğunlukla ilaçların yüksek dozlarda ya da başka ilaçlarla kombine kullanımından kaynaklanmaktadır.

Muayene sırasında oluşan endişeye bağlı direnç ve saldırganlığın bertaraf edilmesinde sedasyon önemli bir anahtardır. ^{22,23} Muayene esnasında kaygının giderilmemesi hayvanın uzun vadede yaşam kalitesini düşürmesinin yanı sıra özellikle hayvan sahiplerinde de önemli stres faktörü olarak etki etmektedir. ^{7,8}

Kedilerde sedasyon amacıyla birçok madde kullanılmakta ve bu maddelerin birbiriyle kombinasyonları kullanım yollarına bağlı olarak sedasyon derinliğini ve kalitesini değişik derecelerde etkilemektedir.

Medetomidin veteriner sahada en çok tercih edilen potansiyel sedatiflerdendir ve sedatif etkisinin artırılması için başka sedatif etkili ilaçlarla da kombine edilmektedir. Bu kombinasyonlara medetomidin butorfanol kombinasyonu örnek olarak verilebilir.

14,24

2.2. Medetomidin

Medetomidin pons üzerindeki locus coeruleus alanındaki santral ve periferde bulunan α_2 adrenerjik reseptörlere yüksek affinite göstererek sedatif etki oluşturan derialtı, kas içi ve damar içi yolla kullanılabilen α_2 adrenoseptör agonistidir. Adrenoseptör seçicilik oranı detomidin, klonidin ve ksilazin gibi diğer ilaçlara kıyasla daha yüksektir. ^{14,25} Sedatif etkisinin yanında spinal ve supraspinal alanlardaki reseptörlere etkiyerek analjezik etki de göstermektedir. ^{26,27}. Spinal ve supraspinal alanlara etkimesi, medetomidinin epidural uygulandığında da analjezik etki oluşmasına imkan vermektedir. ²⁸

Medetomidin kedi ve köpeklerde sedasyonda kullanılan yeni nesil güvenilir bir ajandır. Analjezi, kaslarda relaksasyon, ve anksiyolitik etkileri ihtiyaç duyulan anestezi madde miktarının azalmasına katkı sağlar. ¹⁴ Reseptörleri stimüle ederek doza bağlı sedatif ve analjezik etkiye neden olur. Medetomidin kullanımı kardiyak outputta azalma, bradikardi, sıklıkla hipotansiyon ve yüksek dozlarda şekillenen hipertansiyonun yanı sıra respirasyon frekansında azalmaya bağlı siyanoz, gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, endokrin değişikliklere bağlı hipotermi ve kusmaya neden olur. ²⁴ Yüksek dozlarda periferik vazokonstriktör etkisine bağlı hipertansiyon, sempatik aktivitede azalma ve vagal aktivitede blokaja neden olarak bradikardiye alt yapı hazırlar. ²⁴ Medetomidin kedilerde doza bağlı sedatif ve analjezik etki göstermektedir ve kas içi dozu 50-180 mcg/kg aralığında kullanılabilir. ²⁹ Bu dozlarda sedasyon süresi 90 dakikaya kadar uzayabilir ve analjezik etkisi 20-50 dakika arasında değişiklik göstermektedir. Yüksek dozlar sadece etki süresini uzatır ancak etkisini artırmamaktadır. ³⁰ Medetomidin deri altı, kas içi ve damar içi kullanılabilir. Ancak deri altı kullanımının etkisi önceden kestirilemeyebilir olduğundan kas içi ya da damar içi kullanım önerilmektedir. ³¹ Oral kullanımda gastrik ve intestinal mukozadan emilimi karaciğer metabolizmasına karıştığı için zayıf bir sedasyon oluşturmaktadır. ²⁹ Sublingual kullanıldığında oral mukozadan emilerek bir miktar sedasyon gelişir ancak kas içi uygulandığı seviyedeki derinliğe ulaşmaz. ³²

Medetomidin preanestezi olarak kullanıldığında sedatif ve analjezik etkisiyle öncülü olarak kullanıldığı anestezi maddenin dozunu belirli ölçüde düşürmektedir. Anesteziden yaklaşık 20 dakika önce uygulanarak anestezi maddelere preanestezi olarak takviye amacıyla kullanılabilir. ³³

Medetomidini klinik sahada kullanılabilir yapan durumlardan bir tanesi de etkisinin antagonize edilebilmesidir. ³⁴

2.3. Butorfanol

Butorfanol, kedilerde sıklıkla kullanılan, kappa reseptörü agonisti ve mu reseptörü antagonisti sentetik antinoseptif etkili opioid analjeziktir. ^{35,36} Butorfanol kedilerde hafif ve orta dereceli ağrıların dindirilmesinde etkilidir. ³⁷⁻³⁹

Kappa reseptörlerine etkimesi analjezi, sedasyon ve solunum depresyonu yapmasına alt yapı hazırlar. Hayvan deneylerinde butorfanolun antitüssif, gastrointestinal motilitede azalma, kısmi solunum depresyonu, kısmi kardiyovasküler etki, iskelet kası üzerinde etki, diürezis, mydriasis ve disfori oluşturduğu bildirilmektedir. ^{36,40} Butorfanol damar içi kullanılabilir, yarılanma ömrü 3-4 saattir ve karaciğerde metabolize olarak böbreklerden atılır. ⁴⁰ Butorfanol tek başına kullanıldığında derin analjezi ve derin sedasyon oluşturmaya da diğer premedikan ajanlarla kullanıldığında ideal sedasyon ve analjezi sağlar. Butorfanol analjezi süresi 4-6 saat kadar sürer. Fakat butorfanol ile oluşturulan analjezinin süresi tartışmalıdır ve büyük olasılıkla hayvan türüne, ağrının derecesine ve uygulama yoluna göre değişim gösterir. Medetomidin ile birlikte kullanıldığında ideal sedasyon sağlar. ^{24,39} Özellikle ovariohisterektomi gibi olgularda postoperatif ağrının yönetilmesinde de butorfanolun ağrı kesici kabiliyeti medetomidine kıyasla daha fazladır. ³⁹

Kedilerde ağırlı girişimlerde medetomidin ve butorfanolun kullanıldığı rutin sedasyon protokolleri Tablo 2. 2 de gösterilmektedir. ^{9,14,16,41}

2.1.Sedatif ilaçların uygulama yolları

Sedatif ilaçlar vücuda değişik yollarla verilebilmektedir. Klinik rutinde sedatiflerin uygulama yolları arasında en çok bilinenler IV, IM, SC, oral ve transdermal yollardır. ³

İntravenöz yol, kullanılan sedatifin hedef reseptöre en hızlı erişimine imkan vererek en hızlı etki etmesini sağlayan yoldur. Uygulanması için damar yolu açılması gereklidir ve bu yol bazen hastalar ve sahipleri için stres oluşturabilir. ^{3,42}

Tablo 2. 2 Medetomidin ve butorfanolun kullanıldığı sedasyon protokolleri

Sedatifler	Doz	Yol	Açıklama
Medetomidin	10 - 40 mcg/kg	IV	ASA I ve II hastalarda kullanılabilir. Hafif ağırlı girişimlerde çoğunlukla kaygıyı gidermek amacıyla.
	40 - 80 mcg/kg	IM	Kas gevşemesi gerekliyse. Aşırı sıcak aşırı soğuk stresi olan hastalarda kullanılmamalı.
Medetomidin + metadon ya da buprenorfin ya da butorfanol	20 mcg/kg + 0.5 mg/kg ya da 20 mcg/kg ya da 0.4 mg/kg	IM	ASA I ve II hastalarda ovariohisterektomi ya da kastrasyon gibi ağırlı girişimlerde
Medetomidin + midazolam + ketamin	30 mcg/kg + 3 mg/m ² + 3 mg/kg	IM	ASA I ve II hastalarda ovariohisterektomi ya da kastrasyon gibi ağırlı girişimlerde
Deksmedetomidin + butorfanol	0.01 mg/kg + 0.2 mg/kg	IM	ASA I ve II hastalarda kullanılabilir. Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) hastalarda tercih edilmemeli. Diyagnostik görüntüleme, torakosentez, sistosentez, abdominosentez, kalıcı IV kateter uygulamalarında. Minimal analjezik etki gerektiren yaklaşımlar.
Asepromazin + butorfanol	0.05 mg/kg + 0.2 mg/kg	IM	ASA I ve II hastalarda kullanılabilir. Hafif sedasyon yapar. Diyagnostik işlemlerde ve IV kateter yerleştirme için kullanılabilir.
Midazolam + butorfanol + ketamin	0.3 mg/kg + 0.3 mg/kg + 5 mg/kg	IM	ASA I, II, III ve IV hastalarda kullanılabilir. Kardiyovasküler sisteme minimum etki eder. Derin sedasyon sağlamaz ve vokalizasyon görülebilir. Ancak hastaların birçok girişimler prosedürlerinde güvenle kullanılabilir. Ketamin enjeksiyonda ağrıya neden olabilir. HCM'li hastalarda ketamin yerine Alfaksolon (2-3 mg/kg) tercih edilebilir. Oksijen desteği ve endotrakeal entübasyon malzemeleri hazır bulundurulmalıdır.

İntramüsküler yol, uygulama esnasında hastanın zapturaptının yapılmasına nispeten daha az ihtiyacın duyulduğu bir yoldur. Verilen ilacın emilim hızı SC uygulamaya göre daha hızlıdır. İntramüsküler yol çoğunlukla preanestezik/sedatiflerin kullanımında sıklıkla tercih edilen yoldur. Ancak bu yolun kullanımı özellikle yüksek hacimli ilaçların enjeksiyonunda ağrıya neden olabilir. Bunun yanı sıra agresif hayvanlarda uygulama güçlüğüne neden olan bir yoldur ve etkisinin başlama süresi IV yola kıyasla daha uzundur.^{3,41,43}

Subkutanöz yol, özellikle yüksek hacimli ilaçların kısa sürede hızlıca uygulanmasına imkan verir ve genellikle büyük bir ağrı duyumuna neden olmaz. Ancak bu yolla tercih edilen sedasyonun etki süresi çok değişken olduğu için kestirilemez ve çoğunlukla IM uygulanan ilaçlardan daha uzun sürede etki görülmesine neden olur.^{3,44,45}

Oral yol, sedatif ilaçların hayvan sahipleri tarafından uygulanmasına ihtiyaç duyulduğunda özellikle köpeklerde tercih edilen yoldur. Günümüzde oral uygulamaya uygun yalnızca asepromazin ve diazepam preparatları mevcuttur.³

Sedatif ilaçların yukarıda anılan yollardan başka uygulama yolları da mevcuttur. Ancak bunların büyük bir kısmı IV, IM, SC ve oral yol kadar kullanım sıklığına sahip değildir.³

2.1.1. İntranazal yol

İntranazal yol, anestezide ya da analjezide kullanılan kimyasalların nazal mukozaya püskürtülmesi ve mukozadan emilerek sistemik dolaşıma karışması ve merkezi sinir sistemini etkilemesi amacıyla uygulanan bir tekniktir. İntranazal yolun tercih edilme sebebi invaziv olmaması ve özellikle saldırgan hayvanlarda işlemin sahipleri tarafından gerçekleştirilmesine imkân sağlamasıdır.⁶

Intranazal yol, günümüzde insan hekimliğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde analjezikler, hasta tarafından yönetilen cihazlarla intranazal yol kullanılarak uygulanabilmektedir.^{18,46,47}

Veteriner sahada intranazal yol kullanılarak yapılan anestezi ve analjezi protokollerine ilişkin kaynak sınırlıdır. Bazı kaynaklarda ketamin, fentanil gibi maddelerin intranazal kullanım alanının bulunduğu bildirilmektedir.¹⁶ Kedilerde yapılan bir çalışmada Tiletamin-zolezepam kombinasyonları IM ve intranazal kullanılmış ve her iki yolun da hayvanlarda göz içi basıncını artırmadığı ve tatmin edici anestezi sağladığı bildirilmektedir.⁴ Tiletamin-zolazepam kombinasyonlarının kullanıldığı bir başka çalışmada yine intranazal yol ile IM yol karşılaştırılmış, her iki uygulama yolunun kardiyopulmoner parametreler üzerindeki etkisinin benzer olduğu ve intranazal yolun sedasyon için bir alternatif teknik olabileceği bildirilmiştir.⁴⁸ Kedilerde yapılan bir başka çalışmada ketamin ve midazolam intranazal yol kullanılarak verilmiş ve IM yol ile karşılaştırılmış, intranazal uygulama yolunun atravmatik olduğu, enjeksiyon ağrısını engellediği ve ketamin kombinasyonları kullanılacağı zaman etkili bir yol olduğu bildirilmiş ve uygulama yollarının anestezik maddenin etkisinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir.⁶ Bir başka çalışmada total intravenöz anestezi alan kedilerde intranazal ve IM yolla deksmedetomidin verilmiş ve IM yola kıyasla intranazal uygulama yolunun tatmin edici bir alternatif olduğu bildirilmektedir.⁵

Yapılan literatür taramasında intranazal uygulama yolu beşeri hekimlikte sıklıkla kullanılan bir yol olsa da veteriner sahada sıklıkla tercih edilmediği görülmektedir. Ancak kaynaklar^{4,6,48,49} incelendiğinde intranazal yolun anestezide IM uygulamalara alternatif olarak kullanıldığında tatmin edici düzeyde benzer sonuçlar verdiği anlaşılmaktadır ve çalışmalarda intranazal yolun kedilerde sedasyon için iyi bir alternatif yol olacağı kanısı oluşmaktadır.

Bu alışma kedilerde intranazal yolla verilen medetomidin ve medetomidin butorfanolun etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla kurgulanan hipotezler şoyledir:

H01: Medetomidin ya da medetomidin butorfanol kombinasyonu intranazal yolla kullanıldığında kedilerde sedasyona neden olmaz.

H02: Medetomidin ve medetomidin butorfanol kombinasyonu intranazal yolla kullanıldığında birbirinden farklı sedatif etkiye neden olmaz.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu tez çalışmasının hayvan materyalini, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Cerrahi kliniklerine getirilen ve fiziksel muayene, tırnak kesimi, retrofaringeal muayene, direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ekokardiyografi işlemleri nedeniyle sedasyon kullanımına ihtiyaç duyulan 2-6 yaş aralığındaki melez 16 farklı erkek kedi oluşturmaktadır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (HADYEK) 30.11.2020 tarih ve 173 numaralı kararıyla gerçekleştirilmiştir.

3.3. Metot

Klinik muayenesinde nazal akıntısı, polip, nefes darlığı veya solunumuyla ilgili semptomu bulunan hayvanlar çalışma dışında tutuldu. Sedasyon öncesinde kediler 6 saat boyunca aç bırakıldı, su kısıtlamasına gidilmedi. Çalışmanın materyalini oluşturan 16 kedi rastgele medetomidin (M) ve medetomidin butorfanol (MB) olarak isimlendirilen iki gruba ayrıldı. Medetomidin grubuna 100 mikrogram/kg medetomidin²⁹ (Domitor, Orion; Turku, Finlandiya), MB grubuna 100 mikrogram/kg medetomidin ve 0.4 mg/kg butorfanol⁵⁰ (Butomidor; Richter-Pharma Avusturya) çekilerek 1 mililitrelik enjektör içerisinde karıştırıldı. Gruplar için hazırlanan solüsyonlar enjektöre çekildi ve iğnesi çıkarılan enjektördeki hacim ikiye bölünerek her bir burun deliğinden içeriye, nostril üzerine enjektör ucu yaslanarak cavum nazi içerisine, nazal mukoza üzerine sıkıldı. Ardından kardiyopulmoner değişkenlerin incelenmesi için hasta başı monitörüne (MVM Medikal, GT9000F, İstanbul, Türkiye) ait prob ve elektrotlar vücuda bağlandı. İndirekt ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) ölçümü için tarsal eklem proksimalinin çapının %40'ına denk gelecek genişlikteki

sfigmomanometre kafi tarsal eklem proksimaline sarıldı, kalp atımı (HR) sol 5. interkostal aralıktan kosto-kondral birleşim yerinden stetoskop kullanılarak sayıldı ve kaydedildi. Solunum frekansı (fR) göğüs kafesi hareketleri gözlenerek sayıldı ve kaydedildi. Sedasyon derecesinin skorlanması kedi ve köpeklerde yapılan çalışmalarda kullanılan skarlama sistemlerinin harmanlanmasıyla elde edilen Modifiye sedasyon skarlama tablosu kullanıldı (EK-5).^{13,43-45,51-54}

Spontan duruşun bozulması, kedilerin dış bakısal gözlenmesiyle skorlandı. Palpebral reflekste azalma, sağ gözün önce lateral ardından medial açısına işaret parmağıyla dokunmanın göz kapağında oluşturduğu hareketin izlenmesiyle değerlendirildi. Çene tonusunda azalma, baş sağ elle tutulmaktayken sol el işaret parmağıyla mandibula üzerindeki incisiv dişlere bası yapılarak oluşan direnç ve ardından dilin yakalanarak dışarı doğru çekilmesine verilen tepki gözlenerek skorlandı. Sese tepkinin azalması, traş makinasının (Heiniger saphir, Herzogenbuchsee, Switzerland) sağ kulağa temas etmeyecek en yakın mesafeye getirilerek çalıştırıldığında oluşan tepkiye göre skorlandı. Lateral yatışta kısıtlamaya karşı olan direncin belirlenmesi için kediler ön ve arka ayakları yakalanarak sol yanlarının üzerine yatırıldı ardından lateral yatışta kalması için tutulma işlemine pasif bir şekilde devam edildi ve kedinin kurtulma çabası esnasında bırakılmasıyla oluşan tepkisi gözlenerek skorlandı. Kedilerin ensesinden yakalanarak sabitlenmesi işleminden kaçınıldı. Genel görünüşün bozulması, kedilerin sedasyon seviyelerinin gözlemsel olarak yorumlanmasıyla skorlandı. Skarlama esnasında hafif bir stimülasyon oluşturmak için işaret parmağı ile sağ spina skapula üzerine dokunuldu. Bulantı, dudağın yalanması ve salivasyon varlığı değerlendirilerek skorlandı,^{43,55} Kusma ise var ya da yok şeklinde skorlandı (Tablo 3. 1). Skorların tamamı aynı kişi tarafından değerlendirilerek kayıt altına alındı.

Değişkenlerin skorlanması ve kardiyopulmoner verilerin toplanması, ilaç verilmeden hemen önce (BL), ve 15 dakika aralıklarla T15, T30, T45 zamanlarında gerçekleştirildi. Kedilerin ayağa kalkma zamanları kaydedildi.

Çalışmadaki skorlardaki sayısal artış sedasyonun derinliğinin artışı, skorlardaki azalma da sedasyon derinliğinin azalmasını ifade edecek likertler halinde kodlandı.

Çalışmadaki kedilere ilave oksijen takviyesi verilmedi ve oda havasını spontan olarak soludular. Çalışma, üzerine cerrahi örtü serili operasyon masası üzerinde gerçekleştirildi ve masa ısıtılmadı.

Tablo 3. 1 Bulantı ve kusma skorları.

Kriter	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Bulantı	Bulantı yok	Hafif bulantı mevcut	Hafif ileri bulantı mevcut	Ciddi bulantı mevcut
Kusma	Kusma yok	Kusma var		



Şekil 3. 1 Sedatiflerin intranazal verilmesi



Şekil 3. 2 Sedasyondaki kedinin MAP değerlerinin monitorizasyonu

3.3.1. İstatistiksel analizler

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Varyanslarının homojenitesi Levene's testi ile ölçüldü.

Çalışmadan elde edilen, MAP, HR, fR değişkenlerinden T15, T30, T45 zamanlarında elde edilen verilerin BL zamanıyla karşılaştırılmasında (zaman içerisindeki değişim) tek yönlü tekrarlayan ölçümlerde ANOVA kullanıldı. Mauchly'nin küresellik varsayımını karşılamadığı durumlarda Greenhouse-Geisser omnibüs değeri kullanıldı. Spontan duruşun bozulması, çene tonusunun azalması, sese tepkide azalma, lateral yatışta kısıtlamaya karşı dirençte azalma, genel görünüşün bozulması, palpebral refleksin azalması, bulantı ve kusma değişkenlerinin zaman içerisindeki değişiminin belirlenmesinde Friedman testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Post Hoc testlerinden LSD testi kullanıldı.

Spontan duruşun bozulması, çene tonusunun azalması, sese tepkide azalma, lateral yatışta kısıtlamaya karşı dirençte azalma, genel görünüşün bozulması, palpebral refleksin azalması, bulantı ve kusma değişkenlerinden elde edilen skorlar gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ortalama arteriyel kan basıncı, HR, fR değişkenlerinin ilgili zamandaki gruplar arasındaki farklılıklarının belirlenmesinde ve ayağa kalkma zamanlarının gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız örneklemelerde t-testi kullanıldı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, parametrik olmayan veriler medyan (en küçük değer – en büyük değer) şeklinde verildi.

Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS programıyla yapıldı (IBM Company, Version 23, SPSS Inc. USA 2015), $P < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin tamamlandı. Sedasyon öncesinde ve ilk dakikalarda kedilerin sürekli hareket halinde olmaları nedeniyle SpO₂ probunu tolere edemediler ve bu nedenle oksijenasyon izlenemedi. Entübasyon mümkün olmadığından ana akım ya da yan akım kapnografisi izlenemedi. Kedilerin sedasyon öncesinde ve sedasyona girişte hareketli olmaları ve uyarıcı faktör olarak çalışma verilerini etkilememesi için rektal sıcaklık ölçümü yapılmadı.

Çalışmada verilerin ölçümünün 5 dakika aralıklarla yapılması planlansa da hastabaşı monitörünün ortalama arteriyel kan basıncı ölçüm hızının yaklaşık 3 dakika olması ve harekete bağlı olarak ölçüm hatası vermesi nedeniyle ancak 15 dakika aralıklı ölçümde kayıp veri olmaksızın veri biriktirilebildi.

Sedasyon uygulandığında M grubunda 8 hayvanda spontan lateral yatış gelişirken MB grubunda yalnızca 1 hayvanda spontan lateral yatışın geliştiği gözlemlendi. Diğer kedilerin pelvis üzerine oturur vaziyette durduğu, üçüncü göz kapaklarının korneayı kısmen örttüğü ancak spontan lateral yatış şekillenmediği belirlendi.

Her iki grupta da zaman içerisinde spontan duruş istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozuldu. Spontan duruş, BL zamanına kıyasla, M grubunda T15 ($P<0.001$), T30 ($P<0.001$) ve T45 ($P=0.002$) zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozulurken, MB grubunda T15 ($P=0.007$), T30 ($P=0.005$) ve T45 ($P=0.004$) zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozuldu. Ayrıca yine MB grubunda, T15 zamanına kıyasla T30 ($P=0.004$) ve T45 ($P=0.034$) zamanlarında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde spontan duruşun bozulduğu belirlendi (Tablo 4.1).

Palpebral refleks her iki grupta da zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı. Bu azalma, BL zamanına kıyasla, M grubunda T30 ($P=0.035$) ve T45

($P=0.035$) zamanlarında anlamlı seviyeye ulaşırken, MB grubunda yalnızca T45 zamanında anlamlı seviyeye ulaştı ($P=0.034$).

Çene tonusu zaman içerisinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı. Bu azalma, BL zamanına kıyasla, M grubunda yalnızca T15 ($P=0.004$) zamanında istatistiksel olarak anlamlıyken, MB grubunda T30 ($P=0.017$) ve T45 ($P=0.031$) zamanlarında ve T15 zamanına kıyasla T30 ($P=0.042$) zamanında anlamlıydı.

Sese tepki her iki grupta da zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı. Bu azalma, BL zamanına kıyasla M grubunda T15 ($P=0.025$), T30 ($P=0.009$) ve T45 ($P=0.004$) zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşırken, MB grubunda T15 ($P=0.017$), T30 ($P=0.006$) ve T45 ($P=0.005$) zamanlarında anlamlı düzeye ulaştı. Her iki grupta da sese tepkinin azalması 30 ve 45. dakika arasındaki zaman diliminde en yüksek seviyeye ulaştığı gözlemlendi.

Lateral yatışta kısıtlamaya karşı dirençte her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma oldu. Bu azalma, BL zamanına kıyasla, M grubunda T15 ($P=0.026$), T30 ($P=0.008$) ve T45 ($P=0.005$) zamanlarında anlamlıyken, MB grubunda T30 ($P<0.001$) ve T45 ($P<0.001$) zamanlarında anlamlı olduğu belirlendi. Bunun yanı sıra MB grubunda T15 zamanına kıyasla T30 ($P=0.025$) ve T45 ($P=0.033$) zamanlarında da anlamlı düzeyde azalma olduğu belirlendi.

Genel görünüş her iki grupta da zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozuldu. Bu bozulma, BL zamanına kıyasla M grubunda T15 ($P=0.003$), T30 ($P=0.001$) ve T45 ($P=0.001$) zamanlarında istatistiksel olarak anlamlıyken, MB grubunda T15 ($P<0.001$), T30 ($P<0.001$) ve T45 ($P<0.001$) zamanlarında anlamlıydı. Ayrıca, genel görünüşteki bozulmanın, MB grubunda, BL zamanına kıyasla T45 zamanında en yüksek seviyeye ulaştığı belirlendi ($P<0.001$).

Bulantı ve kusma yalnızca M grubunda zaman içerisinde anlamlı bir artış gösterdi. Bu artış, BL zamanına kıyasla bulantı için T15 ($P=0.025$) zamanında ve kusma için de yine T15 ($P=0.025$) zamanında istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi.

Ortalama arteriyel kan basıncı, HR ve fR değişkenlerinin zaman içerisinde anlamlı düzeyde değişmediği belirlendi (Tablo 4.2).

Spontan duruş, MB grubuna kıyasla M grubunda 15 ve 30. dakika aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bozulduğu ($P=0.041$) belirlendi (Tablo 4. 3).

Palpebral refleksde azalma, çene tonusunun azalması, sese tepkide azalma, lateral yatışta kısıtlamaya dirençte azalma, genel görünüşün bozulması ve kusma skorlarının gruplar arasında anlamlı düzeyde değişkenlik göstermediği belirlendi.

Bulantı ve kusma her iki grupta da gözlemlendi. Ancak bulantı, M grubunda yalnızca 15. dakikaya kadar gözlemlense de MB grubunda 30. dakikaya kadar görülmeye devam etti. Bulantı 15. dakikada M grubunda MB'ye kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($P=0.045$). İki grup arasında kusma skorları arasında anlamlı bir farklılık görülmesi de M grubunda anlamlılığa yakın düzeyde daha yüksek kusma skoru mevcuttu.

Ortalama arteriyel kan basıncı, HR ve fR verileri gruplar arası karşılaştırıldığında, HR verilerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılığa neden olmadığı belirlenirken, fR değişkeninin M grubuna (35.83 ± 6.82 rpm) kıyasla MB grubunda (45.58 ± 14.41 rpm) daha yüksek olduğu belirlendi ($P=0.005$), (Şekil 4.5). Bunun yanı sıra MAP değişkeninin M grubuna (100.33 ± 29.26 mmHg) kıyasla MB grubuna (119 ± 6.78 mmHg) göre yüksek olduğu belirlendi ($P=0.006$) (Tablo 4. 4).

İki grubun ayağa kalkma zamanları arasında istatistiksel bir anlamlılık belirlenmedi ($P=0.237$). M grubunda ortalama ayağa kalkma süresinin 49.17 ± 9.43 dakika, MB grubunda ise 44 ± 3.5 olduğu belirlendi.

Tablo 4. 1 Skorların zaman içerisindeki anlamlı değişiklikleri tablosu

Değişken Skoru	Grup	Zaman 1	Zaman 2	Ortalama fark	%95 Güven Aralığı		LSD P Değeri	Friedman testi P değeri
					Alt sınır	Üst sınır		
Spontan duruşun bozulması	MB	BL	T15	-2.83	-4.5	-1.2	0.007	0.001
		BL	T30	-3.00	-4.6	-1.37	0.005	
		BL	T45	-1.33	-5.05	-1.62	0.004	
		T15	T30	-0.83	-1.26	-0.40	0.004	
		T15	T45	-1.16	-2.12	-0.13	0.034	
	M	BL	T15	-4.67	-5.93	-3.4	<0.001	0.008
		BL	T30	-5.17	-6.2	-4.13	<0.001	
		BL	T45	-4.67	-6.73	-2.61	0.002	
Palpebral reflekste azalma	MB	BL	T30	-1.00	-1.94	-0.06	0.041	0.018
		BL	T45	-1.16	-2.2	-0.13	0.034	
	M	BL	T30	-1.60	-3.02	-0.18	0.035	0.062
		BL	T45	-1.60	-3.02	-0.18	0.035	
Çene tonusunda azalma	MB	BL	T15	-0.67	-1.21	-0.12	0.025	0.004
		BL	T30	-1.50	-2.6	-0.39	0.017	
		BL	T45	-1.67	-3.1	-0.23	0.031	
		T15	T30	-0.83	-1.6	-0.043	0.042	
	M	BL	T15	-0.83	-1.26	-0.40	0.004	0.001
		BL	T30	-0.83	-1.26	-0.40	0.004	
Sese tepkide azalma	MB	BL	T15	-2.66	-4.62	-0.71	0.017	0.01
		BL	T30	-3.83	-5.97	-1.69	0.006	
		BL	T45	-3.83	-5.87	-1.79	0.005	
	M	BL	T15	-2.66	-4.83	-0.49	0.025	0.004
		BL	T30	-3.66	-5.93	-1.4	0.009	
		BL	T45	-4.17	-6.31	-2.02	0.004	
Lateral yatışta kısıtlamaya karşı dirençte azalma	MB	BL	T15	-2.83	-5.17	-0.49	0.026	0.001
		BL	T30	-4.83	-5.86	-3.80	<0.001	
		BL	T45	-4.83	-6.38	-3.29	<0.001	
		T15	T30	-2.0	-3.63	-0.37	0.025	
		T15	T45	-2.0	-3.76	-0.24	0.033	
	M	BL	T15	-2.8	-5.17	-0.49	0.026	0.011
		BL	T30	-3.8	-6.17	-1.49	0.008	
		BL	T45	-4.17	-6.41	-1.92	0.005	

Tablo 4. 1 devamı

Değişken Skoru	Grup	Zaman 1	Zaman 2	Ortalama fark	%95 Güven Aralığı		LSD P Değeri	Friedman testi P değeri
					Alt sınır	Üst sınır		
Genel görünüşün bozulması	MB	BL	T15	-3.8	-5.06	-2.60	<0.001	0.001
		BL	T30	-4.83	-5.26	-4.40	<0.001	
		BL	T45	-5.0	-5.66	-4.33	<0.001	
		T15	T45	-1.17	-1.96	-0.37	0.013	
	M	BL	T15	-3.33	-4.91	-1.75	0.003	0.004
		BL	T30	-4.17	-5.56	-2.77	0.001	
		BL	T45	-4.3	-6.05	-2.62	0.001	
Bulantı	M	BL	T15	-2.0	-3.63	-0.37	0.025	0.007
		T15	T30	2.0	0.37	3.62	0.025	
		T15	T45	2.0	0.37	3.62	0.025	
Kusma	M	BL	T15	-0.67	-1.21	0.12	0.025	0.007
		T15	T30	0.67	0.12	1.21	0.025	
		T15	T45	0.67	0.15	1.21	0.025	

Tablo 4. 2 MAP, HR ve fR değişkenlerinin zaman içerisindeki dağılımı

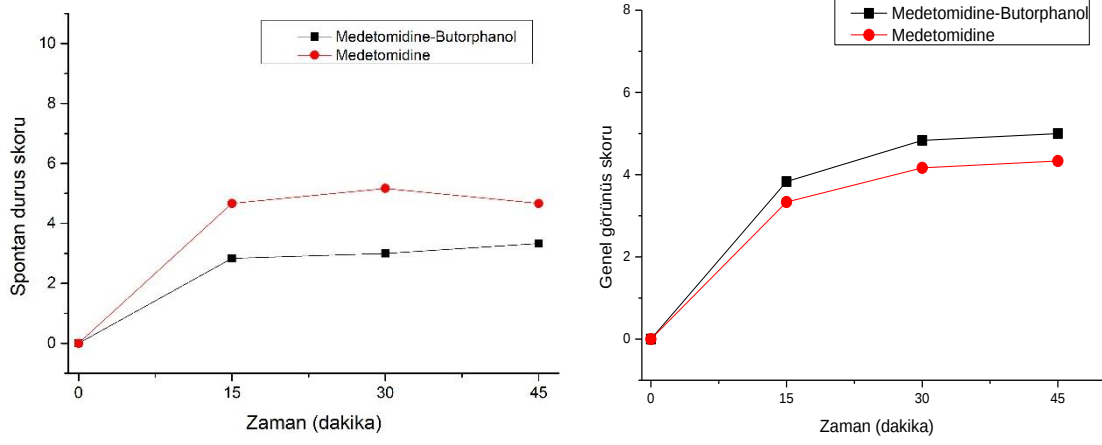
Değişken	Grup	df	F	Parsiyel eta kare	Gözlenen Power	P değerinin kaynağı	P değeri
MAP	MB	1.2	0.757	0.132	0.119	Greenhouse Geisser	0.535
	M	3	1.601	0.243	0.336	Sphericity Assumed	0.241
HR	MB	1.2	3.986	0.444	0.423	Greenhouse Geisser	0.087
	M	1.6	1.737	0.354	0.367	Greenhouse Geisser	0.128
fR	MB	3	0.844	0.144	0.166	Sphericity Assumed	0.491
	M	3	1.203	0.194	0.232	Sphericity Assumed	0.343

Tablo 4. 3 Değişkenlerin zaman dilimindeki skorunun gruplar arası karşılaştırması.

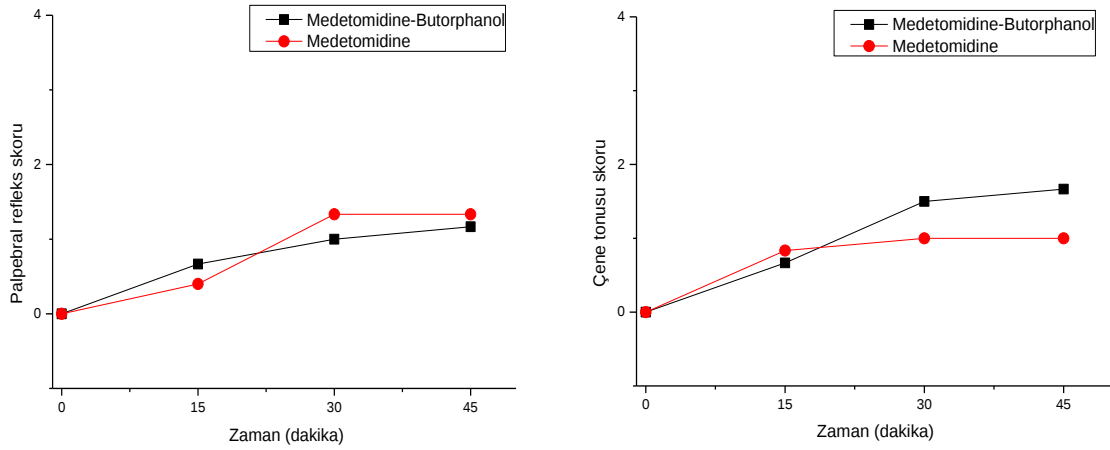
Değişken	Zaman	Medetomidin Medyan (Aralık)	Medetomidin + butorfanol Medyan (Aralık)	P değeri
Spontan duruşun bozulması	BL	0	0	1
	T15	4.5 (3-6)	2 (2-6)	0.041
	T30	5.5 (4-6)	2.5 (2-6)	0.026
	T45	5.5 (1-6)	3 (2-6)	0.240
Palpebral refleksin azalması	BL	0	0	1
	T15	0 (0-1)	0.5 (0-2)	0.609
	T30	1.5 (0-3)	1 (0-2)	0.616
	T45	1.5 (0-3)	1.5 (0-2)	0.799
Çene tonusunun azalması	BL	0	0	1
	T15	1 (0-1)	1 (0-1)	0.523
	T30	1 (1-1)	1.5 (0-3)	0.252
	T45	1 (1-1)	1.5 (0-4)	0.252
Sese tepkide azalma	BL	0	0	1
	T15	3 (0-5)	3 (0-5)	1
	T30	5 (0-5)	5 (0-5)	0.924
	T45	5 (0-5)	4.5 (0-5)	0.338
Lateral yatışta kısıtlamaya karşı dirence azalma	BL	0	0	1
	T15	4 (0-5)	3 (0-6)	1
	T30	5 (1-6)	5 (3-6)	0.530
	T45	5 (0-6)	5 (2-6)	0.438
Genel görünüşün bozulması	BL	0	0	1
	T15	4 (1-5)	3.5 (3-6)	0.867
	T30	5 (2-5)	5 (4-5)	0.400
	T45	5 (1-5)	5 (4-6)	0.528
Bulantı	BL	0	0	1
	T15	3 (0-3)	0 (0-2)	0.045
	T30	0	0 (0-1)	0.138
	T45	0	0 (0-1)	0.317
Kusma	BL	0	0	1
	T15	1 (0-1)	0 (0-1)	0.093
	T30	0	0	1
	T45	0	0	1

Tablo 4. 4 MAP, HR ve fR ölçüm zamanlarının gruplar arası karşılaştırılması.

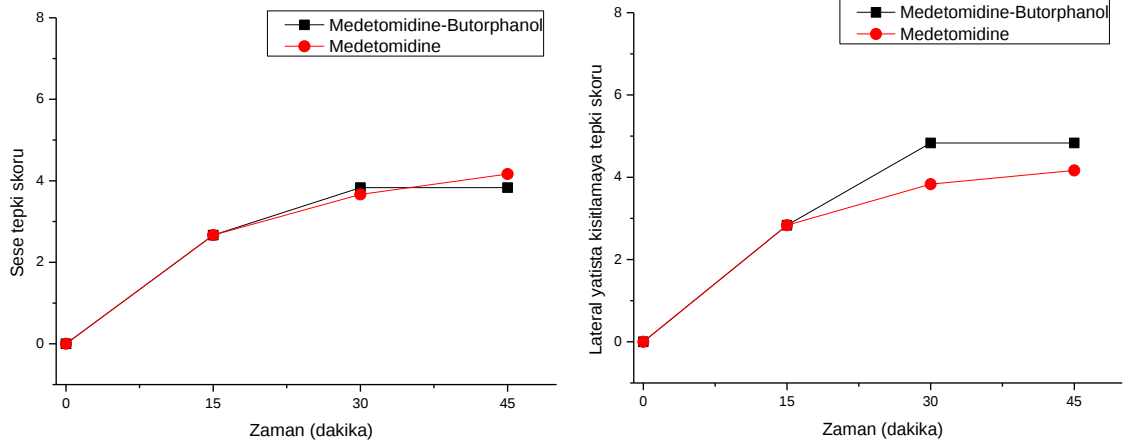
Değişken	Zaman	Medetomidin Medyan (Ortalama $\pm$ SD)	Medetomidin + butorfanol (Ortalama $\pm$ SD)	P değeri
MAP	BL	87.67 $\pm$ 29.49	98.67 $\pm$ 26.80	0.807
	T15	106.33 $\pm$ 25.05	113.67 $\pm$ 33.93	0.713
	T30	111.67 $\pm$ 25.41	102.5 $\pm$ 24.76	0.886
	T45	100.33 $\pm$ 29.26	119 $\pm$ 6.78	0.006
HR	BL	126.67 $\pm$ 39.89	121.33 $\pm$ 28.47	0.619
	T15	105.33 $\pm$ 23.14	88.67 $\pm$ 21.82	0.823
	T30	96 $\pm$ 18.24	87.33 $\pm$ 25.22	0.587
	T45	95.33 $\pm$ 15.06	92 $\pm$ 19.27	0.754
fR	BL	35.33 $\pm$ 8.91	51.33 $\pm$ 15.27	0.376
	T15	39.33 $\pm$ 7.76	44.67 $\pm$ 17.96	0.185
	T30	35.33 $\pm$ 3.93	43.67 $\pm$ 15.41	<0.001
	T45	33.33 $\pm$ 6.02	42.67 $\pm$ 10.33	0.122



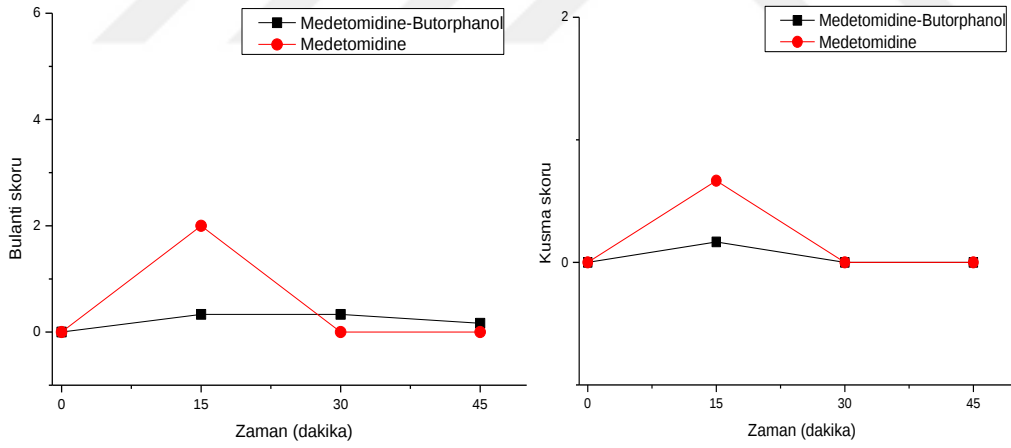
Şekil 4. 1 Spontan duruş ve genel görünüş skoru



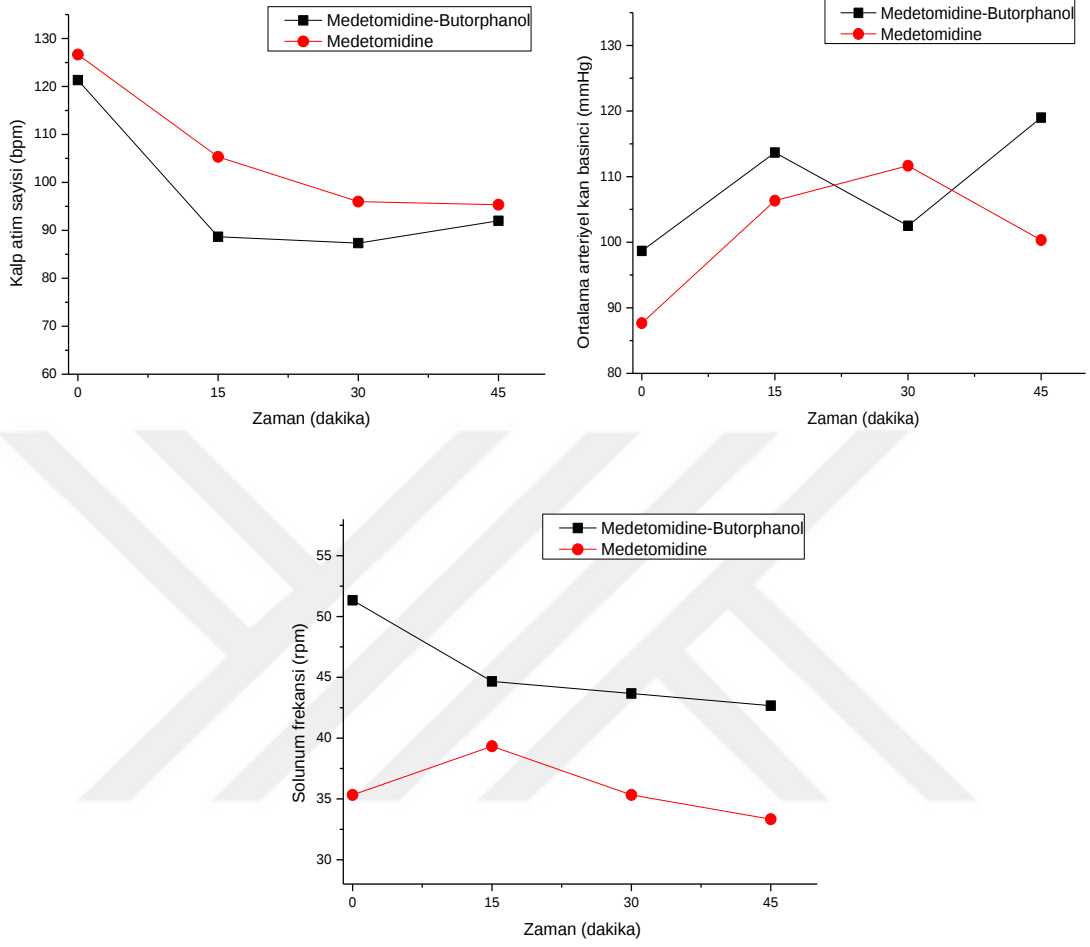
Şekil 4. 2 Palpebral refleks ve çene tonusunda azalma skoru



Şekil 4. 3 Sese tepki ve lateral yatışta kısıtlamaya dirençte azalma skoru



Şekil 4. 4 Bulantı ve kusma skoru



Şekil 4. 5 MAP, HR ve fR değişkenlerine ait skorlar

5. TARTIŞMA

Her iki grupta da uygulamanın intranazal olarak yapılması zaman içerisinde spontan duruşta ve genel görünüşte bozulmaya, palpebral refleks ve çene refleksinde azalmaya, sese ve lateral yatışta kısıtlamaya olan dirençte azalmaya, bulantı ve kusmaya neden olarak sedatif etki gösterdiğinden H01 hipotezi reddedildi.

Palpebral refleks azalma, çene tonusunun azalması, sese tepkide azalma, lateral yatışta kısıtlamaya dirençte azalma, genel görünüşte bozulma, kusma ve HR gruplar arasında farklılık göstermese de spontan duruşta bozulma, bulantı MAP ve fR'nin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermesi nedeniyle H02 hipotezi de reddedildi.

Intranazal yol, özellikle intravenöz erişim yolunun kısıtlı olduğu durumlarda alternatif olarak kullanılmaktadır. Nazal kavitenin poröz endotelial membranla kaplı olması ve alanda yüksek kan akımının mevcut olması verilen ilacın hızlı emilimine neden olarak sistemik dolaşıma karışmasına imkan sağlar.⁵⁶ Günümüzde beşeri hekimlikte ve veteriner hekimlikte birçok ilaç intranazal yolla kullanılmaktadır.^{6,18} İnvaziv bir yöntem olmaması nedeniyle özellikle veteriner sahada sedatif ve analjeziklerin intranazal yolla kullanımına ilişkin çalışmalar gün geçtikçe artış göstermektedir.^{4,6,48,49} Çalışmamızda da intranazal yolun invaziv olmayan ve sedasyon için etkili bir yol olduğu gözlemlendi.

Köpeklerde medetomidinin intranazal kullanımı intramüsküler kullanıma göre alternatif olabileceği ve iki yöntemin sedasyon süresinin farklı olmadığı bildirilmektedir.⁵⁷ Papağanlara intranazal yolla butorfanol ve midazolam verilmesi etkili bir sedasyon sağlamaktadır.⁵⁸ Kedilerde zolazepam-tiletamin kombinasyonunun intranazal kullanılması, intramüsküler yola alternatif olduğu bildirilmektedir.^{4,48} Çalışmamızla birlikte kedilerde intranazal yolla medetomidin ve medetomidin

butorfanol kombinasyonu ilk defa kullanıldı ve her iki ilacın birbirinden farklı derecelerde; MAP, fR ve sedatif etkileri olduğu belirlendi.

Medetomidin, kedilerde sıklıkla kullanılan, günümüzde ksilazinin yerini alan α_2 adrenerjik reseptör agonisti sedatif ajandır. Medetomidin, köpeklerde kaslarda titremeye ve kusmaya neden olsa da kedilerde genellikle yalnızca kusmaya neden olur ve kusma çoğunlukla medetomidinin kas içi ya da deri altı uygulandığında gözlenir. Medetomidin kedilerde klinik pratikteki birçok rutin prosedürü gerçekleştirmeye izin verecek düzeyde relaksasyon ve sedasyona neden olur, ancak bu etki doza bağlı değişkenlik gösterir. ²⁹ Çalışmamızın M grubundaki kedilerde intranazal yolla 100 mikrogram/kg dozundaki medetomidin spontan lateral yatışa neden oldu. Medetomidin uygulamasından sonra ayağa kalkma süresi yaklaşık 50 dakika sürse de çene tonusunun azalması, sese tepkinin azalması ve genel görünüşün bozulması skorlarının 15-45. dakika arasındaki zamanda en yüksek seviyeye ulaşması, medetomidinin sedatif etkisinin en derinleştiği zamanın 15 ve 45. dakikalar arasındaki zaman dilimi olduğunu göstermektedir. Ayrıca 100 mikrogram/kg dozda intranazal uygulamanın yaklaşık 50 dakika sedatif etkiye neden oldu. Yapılan çalışmalarda medetomidinin kedilerde 80-110 mikrogram/kg dozda kas IM yolla uygulandığında kedilerin yaklaşık %85'inin hafif anestezide olduğu ve ayağa kalkamadıkları ve etki süresinin yaklaşık 1-2 saat sürdüğü bildirilmektedir. ²⁹

Literatürde M ve MB kombinasyonlarının kullanıldığı hayvanların uyanma sürelerine ait bilgiler çelişkilidir. Bir çalışmada, köpeklere kas içi verilen MB'nin M'ye kıyasla yaklaşık 16.5 dakika daha kısa spontan lateral yatışa neden olduğu bildirilmektedir. ⁵⁹ Başka bir çalışmada, köpeklerde kas içi yolla kullanılan MB'nin M'ye kıyasla daha uzun süre sedasyona ve uyanmaya neden olduğu bildirilmektedir. ⁶⁰ Çalışmamızda, M grubundaki kedilerde lateral yatış ve belirgin bir sedasyon gözlenirken, MB grubunda her ne kadar kısmen sedatif etki gözlenirse de bu gruptaki

kedilerde bir kedi dışında spontan lateral yatış pozisyonu şekillenmedi Ayrıca MB grubundaki kedilerin üçüncü göz kapakları değişik derecelerde kornea üzerine düşmekteydi. Bunun yanı sıra, bu gruptaki ayağa kalkma süresi M grubundan 5.16 dakika daha kısaydı. Bunun sebebi MB grubunda MAP ve fR değişkenlerinin M'ye kıyasla daha yüksek olmasına bağlı olarak merkezi sinir sisteminin daha iyi oksijenlenmesi ve sedasyonun yüzeysel planda kalması olabilir. Bu bilginin daha iddialı yorumlanması için oksijen saturasyon bilgisi gerekmektedir, ancak çalışmamızda kediler puls oksimetre probunu BL zamanında tolere edemedikleri için oksijen konsantrasyonlarına ait kayıt oluşturulamadı.

Klinik olarak sağlıklı kedilerde izofluran anestezisinde kas içi medetomidin uygulamasının ortalama arteriyel kan basıncını anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmektedir.⁶¹ Çalışmamızda medetomidin intranazal olarak kullanıldığında spontan lateral yatışa sebep olacak derinlikte sedasyona sebep oluşturduğu halde zaman içerisinde ortalama arteriyel kan basıncında anlamlı düzeyde değişikliğe neden olmadı. Bunun muhtemel nedeni çalışmanın örneklem büyüklüğüne bağlı olabilir.

Kedilerde yapılan bir çalışmada parenteral butorfanol kullanımının kalp atımını ve solunum sayısını değiştirmedığı bildirilmektedir.⁶² Bir başka çalışmada butorfanolun deksmedetomidin ya da ketamin ile kombine edilmesi kedilerde klinik olarak önemsiz sayılacak düzeyde kardiyovasküler etkilere neden olmaktadır.⁶³ Çalışmamızda butorfanolun medetomidin ile birlikte intranazal olarak kullanılması solunum sayısı ve ortalama arteriyel kan basıncında anlamlı artışa neden oldu. Bunun muhtemel sebebi butorfanolun kalp ve kan basıncı üzerindeki stimulan etkisidir.⁶⁴

Köpeklerde yapılan bir çalışmada medetomidin ve butorfanolun birlikte kullanımının yalnız medetomidin kullanımına kıyasla daha üstün bir sedasyona neden olduğu ve medetomidin dozunun azaltılmasının da kardiyorespiratorik yan etkileri

azalttığı bildirilmektedir. ⁶⁵ Bazı çalışmalarda butorfanolun ortalama arteriyel kan basıncını belirli düzeyde düşürdüğü bildirilmektedir. ⁶⁶ Kan basıncındaki bu düşme de diastolik basıncın azalmasına bağlı olarak periferik vasküler tonusun azalmasıyla ilişkilendirilmektedir. ⁴⁰ Çalışmamızda MB kombinasyonu, M'ye kıyasla daha yüksek MAP ve fR verileri verdiği için, MB'nin intranazal kullanımının kardiyorespiratorik sistemi daha az baskı altına aldığı söylenebilir.

Köpeklerde yapılan bir çalışmada butorfanol kullanımının solunum sayısını artırdığı bildirilmektedir. ⁶⁶ Bir başka çalışmada köpeklerde medetomidin ve butorfanol birlikte kullanıldığında solunumun etkilenmediği bildirilmektedir. ⁵⁹ Çalışmamızda butorfanol kullanılan MB grubunda zaman içerisinde solunum sayısı anlamlı düzeyde değişmese de solunumun M grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlendi. Medetomidin ve MB grubunda aynı miktarda medetomidin kullanıldığı halde MB grubunda solunumun M grubuna kıyasla daha yüksek olması, butorfanolun kalp ve ortalama arteriyel kan basıncını stimulan etkisinin ⁶⁴ doğurduğu oksijen ihtiyacına bağlı olarak solunumu stimule ettiği düşünülebilir.

Medetomidin doza bağlı olarak HR'de yaklaşık %50 oranında düşmeye neden olmaktadır ve bu durum kedilerde olduğu gibi ²⁹ köpeklerde de ^{67,68} benzerlik göstermektedir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada medetomidin kas içi uygulandığında kalp atımını önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir. ⁶⁷ Medetomidin, farklı dozlarda sedasyona neden olabilir ve doza bağlı olarak HR'yi değişik derecelerde azaltabilir. ^{69,70} Mevcut çalışmada medetomidin intranazal kullanıldığında HR üzerinde anlamlı düzeyde baskılayıcı etkiye neden olmaksızın sedatif etki gösterdiği belirlendi. Bunun muhtemel nedeni çalışmanın örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır.

Atlarda yapılan bir çalışmada butorfanolun kalp atım sayısını anlamlı düzeyde değiştirmedeği bildirilmektedir. ⁷¹ Köpeklerde yapılan bir çalışmada butorfanolun kalp

atımını az da olsa anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmektedir. ⁶⁶ Bir başka çalışmada intramüsküler yolla kullanılan M ile MB'nin her ikisinin de köpeklerde kalp atımını önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir. ⁵⁹ Çalışmamızda kalp atım sayısı MB grubunda zaman içerisinde ve gruplar arasında anlamlı düzeyde değişiklik göstermedi. Çünkü butorfanol kalp ve kan basıncını stimüle etmektedir. ⁶⁴

Ortalama arteriyel kan basıncı medetomidin kullanımında doza bağlı olarak değişik derecelerde azalmaktadır. ⁶⁹ Bir çalışmada izofluran ile birlikte 0.01 mg/kg dozda medetomidin kullanımının kedilerde MAP'ı artırdığı bildirilmektedir. ⁶¹ Köpeklerde M ve MB intramüsküler yolla kullanıldığında MAP'ın her iki grupta da 100 mmHg üzerinde seyrettiği bildirilmektedir. ⁵⁹ Bir başka çalışmada medetomidinin kedilerde sistolik arteriyel kan basıncını bir saat süreyle değiştirmedeği ancak bir saatin sonunda kademeli olarak azalttığı bildirilmektedir. ⁷⁰ Çalışmamızdaki kedilerde 45 dakika süreyle MAP monitorizasyonu yapıldı ve MAP'ın çalışma boyunca 85-120 mmHg aralığında kaldığı belirlendi.

Atlarda yapılan bir çalışmada butorfanolun MAP üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmektedir. ⁷¹ Çalışmamızda MB grubunda da MAP zaman içerisinde anlamlı bir değişime uğramadı. Bunun muhtemel sebebi medetomidinin kardiyosupresif etkisinin ¹⁴ butorfanolun kardiyostimulan ⁶⁴ etkisiyle kompanze edildiği şeklinde açıklanabilir.

Sağlıklı köpeklerde iki farklı dozda medetomidinin kullanıldığı çalışmada zaman içerisinde fR'nin azaldığı bildirilmektedir. ⁶⁹ Kedilerde yapılan bir çalışmada medetomidin kullanıldığında fR'nin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmektedir. ⁷⁰ Çalışmamızda M ve MB gruplarında 45 dakikalık ölçüm periyodu boyunca fR'nin değişmediği gözlemlendi. Bunun sebebinin intranazal yol kullanıldığında sistemik dolaşıma geçen madde miktarının nispeten az olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Literatürde butorfanolun bulantı ve kusma üzerindeki etkileri çelişkilidir. Kedilerde yapılan bir çalışmada butorfanolun, deksemedetomidinden kaynaklanan kusmayı engellemek amacıyla kullanılabileceği bildirilmektedir. ⁴³ Bazı kaynaklarda butorfanolun transnazal kullanımının sıklıkla bulantı ve kusmaya neden olduğu bildirilmektedir. ⁷² Çalışmamızda, MB'nin M'ye kıyasla anlamlı derecede fazla bulantıya neden olduğu gözlemlendi. Butorfanolun MB grubunda daha fazla bulantıya neden olması, MB grubundaki kedilerin sedasyonlarının M'ye kıyasla daha yüzlek kalması ve kusma merkezini daha az deprese etmesine bağlanabilir.

Medetomidin kedilerde bulantı ve kusmaya neden olduğu bilinen bir ilaçtır. ⁷³ Çalışmamızda literatürde bahsedildiği gibi M grubunda ilk 15. dakikaya kadar kusmanın devam ettiği gözlemlendi. 15. dakikadan sonra sedasyon ve spontan lateral yatış şekillendi ve kusma bulgusu gözlenmedi.

Butorfanolun 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarının kedilerde sıcaklık testiyle antinosiseptif etkisinin belirlendiği bir çalışmada doza bağlı farklılık gözlenmediği ve antinosiseptif etkinin yaklaşık 90 dakika devam ettiği bildirilmektedir. ³⁶ Çalışmamızda gruplarda antinosiseptif etkisine ilişkin bir ölçüm yapılmasa da intranazal yolla 0.4 mg/kg dozunda verilen butorfanolun medetomidin ile birlikte kullanıldığında sedasyon etkisinin dış bulgularla 44 ± 3.5 sürmesinin gözlenmesi, bu süre boyunca analjezik etkinin de sürebileceğini düşündürmektedir. Ancak butorfanolun medetomidin ile kombine intranazal kullanımının antinosiseptif etkisinin belirlenebilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda karşılaşılan bazı eksiklik ve yetersizliklerden bahsedilmelidir. Medetomidin grubundaki kedilerin tamamı sternal pozisyona gelmeksizin hızlıca ayağa kalktıkları için sternal pozisyona gelme zamanları kaydedilemedi. MB grubundaki kediler pelvis üzerinde oturdukları için sedasyon sonrasında hızlıca ayağa kalktılar ve

bu nedenle bu grupta da sternal pozisyona gelme zamanı kaydedilemedi. Sedatif verilmeden önce kedilerin kulaklarına puls oksimetre probu klipsi yerleřtirilmek istense de kediler bunu tolere edemedi ve silkelenerek dūřurdūler ya da hareket ettikleri için istikrarlı veri kaydı oluřturulamadı ve bu nedenle SpO₂ verileri çalıřmaya dahil edilmedi. Ayrıca entūbasyon mūmkūn olmadıėından EtCO₂ verisine ait kayıt oluřturulamadı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kedilerde, medetomidin ve medetomidin butorfanol kombinasyonunun intranazal uygulanması, noninvaziv ve etkili bir sedasyon tekniğidir. Her iki protokolde de lateral yatışta kısıtlamaya tepkide azalmaya neden olacak düzeyde sedasyon oluşmaktadır.

Spontan lateral yatış gelişmesinin istendiği durumlarda M tercih edilebilir ancak intranazal M kullanımı solunumu ve ortalama arteriyel kan basıncını MB'ye kıyasla daha fazla baskılamaktadır. Bu nedenle kardiyorespiratorik baskının risk teşkil ettiği durumlarda M yerine MB tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak MB kullanılan kedilerde spontan lateral yatış gelişmemektedir.

Kusmanın risk teşkil ettiği hastalarda M'ye kıyasla MB kullanılabilir ancak MB'nin de önemli ölçüde bulantıya neden olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Muir, W. & Hubbell, J. Handbook of veterinary anesthesia. (2012).
2. Flecknell, P. A. Analgesia in small mammals. *Semin. Avian Exot. Pet Med.* 7, 41–47 (1998).
3. Turner, P. V., Brabb, T., Pekow, C. & Vasbinder, M. A. Administration of substances to laboratory animals: Routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* vol. 50 600–613 (2011).
4. Yanmaz, L. E., Dogan, E., Okur, S., Okumus, Z. & Ersoz, U. Comparison of the effects of intranasal and intramuscular administrations of zolazepam-tiletamine combination on intraocular pressure in cats. *Vet. Ophthalmol.* 19, 115–118 (2016).
5. Hommuang, K., Sattasathuchana, P. & Thengchaisri, N. Effects of intranasal and intramuscular dexmedetomidine in cats receiving total intravenous propofol anesthesia. *Vet. World* 15, 1706–1713 (2022).
6. Marjani, M., Akbarinejad, V. & Bagheri, M. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 42, 178–181 (2015).
7. Carney, H. C. *et al.* AAFP and ISFM Feline-Friendly Nursing Care Guidelines. *J. Feline Med. Surg.* 14, 337–349 (2012).
8. Rodan, I. *et al.* AAFP and ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines. *J. Feline Med. Surg.* 13, 364–375 (2011).
9. Simon, B. T. & Steagall, P. V. Feline procedural sedation and analgesia: When, why and how. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 22 1029–1045 (2020).

10. Coste, C. B. The Main Differences Between Sedation and Anesthesia. *Hot House - Glob. Clim. Chang. Hum. Cond.* 17, 2007 (2007).
11. Trim, C. M. Sedation and general anesthesia in ruminants. *Bov. Pract.* 1, 137–144 (1981).
12. Seddighi, R. & Doherty, T. J. Field Sedation and Anesthesia of Ruminants. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* vol. 32 553–570 (2016).
13. Santos, L. C. P. *et al.* Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes. *Vet. Anaesth. Analg.* 37, 417–424 (2010).
14. Sinclair, M. D. A review of the physiological effects of $\alpha 2$ -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.* 44, 885 (2003).
15. Royal College of Anaesthetists. Sedation explained. 2–7 <https://rcoa.ac.uk/patient-information/patient-information-resources/information-sedation> (2021).
16. Murrell, J. C. Pre-anaesthetic medication and sedation. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* 170–189 (2018). doi:10.22233/9781910443231.13.
17. Tekeli, A. E., Oğuz, A. K., Tunçdemir, Y. E. & Almali, N. Comparison of dexmedetomidine-propofol and ketamine-propofol administration during sedation-guided upper gastrointestinal system endoscopy. *Medicine (Baltimore)*. 99, 1–7 (2020).

18. Toussaint, S., Maidl, J., Schwagmeier, R. & Striebel, H. W. Patient controlled intranasal analgesia: Effective alternative to intravenous PCA for postoperative pain relief. *Can. J. Anesth.* 47, 299–302 (2000).
19. Abouleish, A. E. *et al.* Review of the ASA physical status classification: Comment. *Anesthesiology* vol. 136 864–865 (2022).
20. Polson, S., Taylor, P. M. & Yates, D. Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: A prospective, randomised clinical trial. *J. Feline Med. Surg.* 14, 553–559 (2012).
21. Barletta, M. *et al.* Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with opioids as injectable anesthesia for castration in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 238, 1159–1167 (2011).
22. Rand, J. S., Kinnaird, E., Baglioni, A., Blackshaw, J. & Priest, J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J. Vet. Intern. Med.* 16, 123–132 (2002).
23. Quimby, J. M., Smith, M. L. & Lunn, K. F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *J. Feline Med. Surg.* 13, 733–737 (2011).
24. Cullen, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal* vol. 152 519–535 (1996).
25. Virtanen, R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum* vol. 85 29–37 (1989).
26. Ossipov, M. H. *et al.* Antinociceptive interaction between opioids and

- medetomidine: Systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* 73, 1227–1235 (1990).
27. Omote, K., Kitahata, L. M., Collins, J. G., Nakatani, K. & Nakagawa, I. Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 74, 737–743 (1991).
 28. Duke, T., Cox, A.-M. K., Remedios, A. M. & Cribb, P. H. The Analgesic Effects of Administering Fentanyl or Medetomidine in the Lumbosacral Epidural Space of Cats. *Vet. Surg.* 23, 143–148 (1994).
 29. Vähä-Vahe, T. Clinical Evaluation of Medetomidine, a Novel Sedative and Analgesic Drug for Dogs and Cats. *Acta Vet. Scand.* 30, 267–273 (1989).
 30. Kuricova, M. Use of total intravenous anaesthesia (TIVA) in dogs (A Review). *Folia Vet.* 56, 39–47 (2016).
 31. England, G. C. W. & Clarke, K. W. The effect of route of administration upon the efficacy of medetomidine. *Vet. Anaesth. Analg.* 16, 32–34 (1989).
 32. Hall, L. *et al.* Plasma concentrations of medetomidine in dogs following sublingual and intramuscular administration. *Proc. 5th Int. Congr. Vet. Anaesth.* 21–25 (1994).
 33. Young, L. E. & Jones, R. S. Clinical observations on medetomidine/ ketamine anaesthesia and its antagonism by atipamezole in the cat. *J. Small Anim. Pract.* 31, 221–224 (1990).
 34. Granholm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C. & Aspegren, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Vet. Anaesth. Analg.* 33, 214–223 (2006).

35. Lascelles, B. D. X. & Robertson, S. A. Antinociceptive Effects of Hydromorphone, Butorphanol, or the Combination in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 190–195 (2004).
36. Lascelles, B. D. X. & Robertson, S. A. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1085–1089 (2004).
37. Costa, G. L. *et al.* Levobupivacaine Combined with Cisatracurium in Peribulbar Anaesthesia in Cats Undergoing Corneal and Lens Surgery. *Animals* 13, 1–8 (2023).
38. Gellasch, K. L., Kruse-Elliott, K. T., Osmond, C. S., Shih, A. N. C. & Bjorling, D. E. Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 1020–1024 (2002).
39. Ansah, O. B., Vainio, O., Hellsten, C. & Raekallio, M. Postoperative pain control in cats: Clinical trials with medetomidine and butorphanol. *Vet. Surg.* 31, 99–103 (2002).
40. Pachter, I., Evens, I. & Ronald, P. Butorphanol. *Drug Alcohol Depend.* 14, 325–338 (1985).
41. Slingsby, L. S., Bortolami, E. & Murrell, J. C. Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. *J. Feline Med. Surg.* 17, 864–872 (2015).
42. Seliškar, A., Nemec, A., Rošcar, T. & Butinar, J. Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. *Vet. Rec.* 160, 85–91 (2007).
43. Papastefanou, A. K., Galatos, A. D., Pappa, E., Lymperis, A. G. & Kostoulas, P.

- The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 42, 608–613 (2015).
44. Ramoo, S., Bradbury, L., Anderson, G. & Abraham, L. Sedation of hyperthyroid cats with subcutaneous administration of a combination of alfaxalone and butorphanol. *Aust. Vet. J.* 91, 131–136 (2013).
 45. Gurney, M., Cripps, P. & Mosing, M. Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. *J. Small Anim. Pract.* 50, 474–477 (2009).
 46. Striebel, H. W., Oelmann, T., Spies, C., Rieger, A. & Schwagmeier, R. Patient-controlled intranasal analgesia: A method for noninvasive postoperative pain management. *Anesth. Analg.* 83, 548–551 (1996).
 47. Sin, B., Wiafe, J., Ciaramella, C., Valdez, L. & Motov, S. M. The use of intranasal analgesia for acute pain control in the emergency department: A literature review. *American Journal of Emergency Medicine* vol. 36 310–318 (2018).
 48. Yanmaz, L. E. *et al.* Comparison of intranasal and intramuscular administration of zolazepam-tiletamine combination in cats. *Ataturk Univ. Vet. Bilim. Derg.* 12, 124–129 (2017).
 49. Enomoto, H., Love, L., Madsen, M., Wallace, A. & Messenger, K. M. Pharmacokinetics of intravenous, oral transmucosal, and intranasal buprenorphine in healthy male dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 45, 358–365 (2022).
 50. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Butorphanol tartrate.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/butorphanol-tartrate-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf, 25.01.2023.

51. Wagner, M. C., Hecker, K. G. & Pang, D. S. J. Sedation levels in dogs: A validation study. *BMC Vet. Res.* 13, (2017).
52. Grint, N. J., Burford, J. & Dugdale, A. H. A. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs?: PAPER. *J. Small Anim. Pract.* 50, 62–66 (2009).
53. Pypendop, B. H. & Ilkiw, J. E. Relationship between plasma dexmedetomidine concentration and sedation score and thermal threshold in cats. *Am. J. Vet. Res.* 75, 446–452 (2014).
54. Bhalla, R. J., Trimble, T. A., Leece, E. A. & Vettorato, E. Comparison of intramuscular butorphanol and buprenorphine combined with dexmedetomidine for sedation in cats. *J. Feline Med. Surg.* 20, 325–331 (2018).
55. Santos, L. C. P. *et al.* A randomized, blinded, controlled trial of the antiemetic effect of ondansetron on dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 38, 320–327 (2011).
56. Türker, S., Onur, E. & Ózer, Y. Nasal route and drug delivery systems. *Pharm. World Sci.* 26, 137–142 (2004).
57. Jafarbeglou, M. & Marjani, M. Comparison of the sedative effects of medetomidine administered intranasally, by atomization or drops, and intramuscular injection in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 46, 815–819 (2019).
58. Conner, C. M., Hoppes, S. M., Stevens, B. J. & Simon, B. T. Intranasal butorphanol and midazolam administered prior to intramuscular alfaxalone provides safe and effective sedation in Quaker parrots (*Myiopsitta monachus*). *Am. J. Vet. Res.* 1, 1–8 (2022).

59. Ko, J. C. H., Bailey, J. E., Pablo, L. S. & Heaton-Jones, T. G. Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 57, 535–540 (1996).
60. Hayashi, K. *et al.* Comparison of Sedative Effects Induced by Medetomidine, Medetomidine-Midazolam and Medetomidine-Butorphanol in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 56, 951–956 (1994).
61. Golden, A. L. *et al.* Cardiovascular effects of the α_2 -adrenergic receptor agonist medetomidine in clinically normal cats anesthetized with isoflurane. *Am. J. Vet. Res.* 59, 509–513 (1998).
62. Carroll, G. L. *et al.* Evaluation of analgesia provided by postoperative administration of butorphanol to cats undergoing onychectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 246–250 (1998).
63. Selmi, A. L., Mendes, G. M., Lins, B. T., Figueiredo, J. P. & Barbudo-Selmi, G. R. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222, 37–41 (2003).
64. Malamed, S. chapter 10 Intramuscular Sedation. in *Sedation-e-book: a guide to patient management* 134–163 (2017).
65. Güller, K., Busato, A., Lang, M. J. & Boschung, H. Medetomidine-butorphanol combination anesthesia in the dog. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 143, 601–605 (2001).
66. Trim, C. M. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 44, 329–331 (1983).

67. Yaygingül, R. & Belge, A. The comparison of clinical and cardiopulmonary effects of xylazine, medetomidine and detomidine in dogs. *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg.* 65, 313–322 (2018).
68. Bartram, D. H., Diamond, M. J., Tute, A. S., Trafford, A. W. & Jones, R. S. Use of medetomidine and butorphanol for sedation in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 35, 495–498 (1994).
69. Lamont, L. A., Burton, S. A., Caines, D. & Troncy, E. D. V. Effects of 2 different infusion rates of medetomidine on sedation score, cardiopulmonary parameters, and serum levels of medetomidine in healthy dogs. *Can. J. Vet. Res.* 76, 308–316 (2012).
70. Belda, E. *et al.* Sedative and cardiorespiratory effects of three doses of romifidine in comparison with medetomidine in five cats. *Vet. Rec.* 162, 82–88 (2008).
71. Robertson, J., Muir, W. & Sams, R. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. *Am. J. Vet. Res.* 42, 41–44 (1981).
72. *Butorphanol. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* (Elsevier, 2006). doi:10.1016/B0-44-451005-2/00172-8.
73. Murahata, Y. & Hikasa, Y. Comparison of the diuretic effects of medetomidine hydrochloride and xylazine hydrochloride in healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* 73, 1871–1880 (2012).

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Doğum Yeri: Doğum Tarihi: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: e-mail:
Eğitim
Yabancı Dil Bilgisi
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	İkram COŞAR
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik Cerrahisi
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program	Yüksek Lisans
Türü	

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	%5	% 15
II. Genel Bilgiler	%6	% 35
III. Materyal ve Metod	%4	% 35
IV. Bulgular	%0	% 15
V. Tartışma	%0	% 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

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : 75296309-050.01.04-E.2000302691
Konu : HADYЕК Kararı.

02.12.2020

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 26.11.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000293779 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 30.11.2020 tarihli ve 12 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 173 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesinde yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nın "Aydınlatılmış Onam Formu" ile birlikte Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.



TOPLANTI TARİHİ : 30.11.2020

TOPLANTI SAYISI : 12

KARAR N0 173: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK'ın yürütücülüğünde, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesinde “Hayvan Hastanesi Ruhsatı” yürütülecek olan **“Kedilerde İntranazal Kullanılan Butorfanol, Medetomidin, Midazolam ve Ketaminin Klinik Prosedürlerde Etkinliğinin Araştırılması”** isimli araştırma çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 26.11.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000293779 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma 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.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.



EK-4. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences

TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU

Öğrencinin Adı ve Soyadı	İkram COŞAR
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik Cerrahisi
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanlığına

Danışmanlığımı yürüttüğüm ve yukarıda bilgileri yazılı olan bilim dalımız öğrencisinin Tez adı aşağıda belirtilen şekilde değiştirilmiştir. Bilgilerinize arz ederim. 25.01.2

Değişiklik Türü	Tez Adı Değişikliği ☒
Tezin Eski Adı	KEDİLERDE İNTRANAZAL KULLANILAN BUTORFANOL, MEDETOMİDİN, MİDAZOLAM VE KETAMİNİN KLİNİK PROSEDÜRLERDE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI
Tezin Yeni Adı	KEDİLERDE İNTRANAZAL KULLANILAN MEDETOMİDİN VE MEDETOMİDİN BUTORFANOL KOMBİNASYONUNUN SEDATİF ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
Tezin İngilizce Adı	Comparison of the sedative effect of intranasal medetomidine and butorphanol in cats.
Değişikliğin Gerekçesi	Hayvan temin güçlüğü

elif

Tez Savunma Jüri Üyeleri

İmza

EK-5. MODİFİYE SEDASYON SKORU TABLOSU

Kriter	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4	Skor 5	Skor 6
Spontan duruşun bozulması	Ayakta ve normal yürüyebiliyor, hiçbir belirti yok	Ayakta ama yorgun görünüyor	Ayakta ama bir süre sonra pelvis üzerine oturuyor, ön ayaklarına yaslanıyor	Sternal yatış pozisyonunda, uyarılınca kalkabilir, kalktıktan sonra tekrar sternal yatmak istiyor	Sternal yatıyor stimulusa kalkmıyor	Lateral yatıyor stimulusa karşı kulağını çeviriyor, kuyruğunu hareket ettiriyor	Lateral yatış pozisyonunda, sese ya da dokunmaya yanıt vermiyor
Palpebral refleks azalma	Normal güçlü yanıt	Lateral ve medial refleks mevcut fakat zayıf	Lateral refleks yok medial refleks mevcut	Palpebral refleks yok			
Çene tonusunun azalması	Çene açılmasına güçlü bir direnç var	Tonus azalmış, ağzın açılmasına karşı pasif direnç var. Dilinin yakalanmasına direnç gösteriyor	Tonus azalmış, ağzın açılmasına pasif direnç var, dil kolaylıkla dışarı çekilebiliyor fakat dilini ağzına geri çekebiliyor. Çenesini kapatabiliyor	Tonus azalmış, Dil kolayca dışarı alınabiliyor ve kısmi bir gecikme ile ağzın içerisine geri çekiyor. Çenesini kapatabiliyor.	Çene direnci yok, dil kolayca ağızdan çıkarılabiliyor ve geri çekemiyor.		
Sese tepkide azalma	Sese kolayca reaksiyon veriyor, ayakta ya da oturarak vücuduyla dönerek bakıyor	Sese kolayca reaksiyon veriyor, oturduğu yerden kafasıyla dönerek bakıyor	Düşük reaksiyon veriyor, sternal pozisyondayken kafasını kaldırıyor	Orta reaksiyon var lateral yatıyor, sadece kafasını kaldırıyor	Hafif reaksiyon Yatıyor, kulak ya da kuyruk ucu hareketi var kafasını kaldırmıyor	Yatıyor, hiçbir tepki yok	

EK-5.DEVAMI

Kriter	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4	Skor 5	Skor 6
Lateral yatışta kısıtlamaya karşı dirençte azalma	Direnç gösteriyor ve ayağa kalkıyor	Kısmi direnç gösteriyor ve kolayca sternal pozisyona dönüyor	Direnç göstermiyor fakat bırakıldığında sternal pozisyona ön ayağı ileriye doğru çekildiğinde ayağını hızlıca topluyor	Direnç göstermiyor fakat bırakıldığında sternal pozisyona ön ayağı ileriye doğru çekildiğinde ayağını toplamakta gecikiyor	Lateral pozisyonda kalıyor fakat kafasını kaldıracabiliyor	Lateral pozisyonda tutulunca hareket etmeden yatıyor kafasını kaldırmıyor	Lateral yatışta kısıtlamaya gerek kalmadan kendisi spontan olarak lateral yatışta
Genel görünüşün bozulması	Uyanık, bilinç açık Sedasyon belirtisi hiç yok	Uyanık, bilinç açık ama sakin.	Oturuyor, gözlerini kısıyor, üçüncü göz kapağında hafif düşme var stimülasyona yanıt veriyor veya hareket edebiliyor	Hafif sedasyonda sternal yatıyor, üçüncü göz kapağında hafif ileri düşme var stimülasyonla ayağa kalkabiliyor veya hareket edebiliyor	Orta derecede sedasyonda, üçüncü göz kapağında ileri düşme var stimülasyona bir miktar cevap veriyor, ayağa kalkamıyor, başını kaldıracabiliyor	Orta derecede sedasyonda, üçüncü göz kapağında ileri düşme var stimülasyona bir miktar geciken cevap veriyor, ayağa kalkamıyor.	Derin sedasyonda stimülasyona cevap yok, yan yatıyor