

Atlarda Alfa₂ Adrenoseptör Agonistlerin Bazı Fizyolojik Parametreler Üzerindeki Etkileri

Nezihe GÖKHAN*

* Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars – TÜRKİYE

Yayın Kodu (Article Code): 2007/18-D

Özet

Son yıllarda veteriner cerrahi alanında, atlar üzerinde yapılan uygulamalarla α_2 -adrenoseptör agonist ilaçların yararlılığının farkına varılmıştır. Preanestezik olarak kullanılan bu maddeler, uçlarından epinefrin ya da norepinefrin açığa çıkaran adrenoseptör ajanların etkilerini azaltırlar. Alfa₂-adrenoseptör agonistler enjektabl ve inhalan ajanlardan önce preanestezik olarak kullanılır. Veteriner hekimlikte kullanılan ilk α_2 -adrenoseptör agonist xylazine'dir. Bunu detomidine, medetomidine, romifidine ve klonidine kullanımı takip etmiştir. Alfa₂-adrenoseptör agonistlerin dozu, istenilen sedasyon ve analjezinin derinliğine ve bazı organlardaki, özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki muhtemel yan etkilerine göre belirlenmelidir. Bütün α_2 - adrenoseptör agonistler sedasyon, analjezi, hipotansiyon, bradikardi, ürinaryonda artış, salivasyonda azalma, barsak motilitesinde azalma, uterusu stimülasyon, gözlerde midriyazis ve intraoküler basınçta azalmaya neden olurlar. Bu maddelerin en büyük avantajı, kullanımları sonucu oluşabilecek tüm yan etkilerin spesifik antagonistleriyle tamamen geriye döndürülebilmesidir.

Anahtar sözcükler: Alfa₂-adrenoseptör agonist, Anestezi, Fizyolojik parametre, At

Effects of Alpha₂ Adrenoceptor Agonists on Some Physiological Parameters in Horse

Summary

Recently, in the field of veterinary surgery, clinical applications made on horses have indicated that alpha₂ adrenoceptor agonists are valuable agents for horse's anaesthesia. These agents used as preanaesthetic reduce the effects of adrenoceptor agents which release epinephrine and norepinephrine in their ends. Alpha₂ adrenoceptor agonists are used as preanaesthetic agents before injectable and inhalant agents. Similarly, they are administered before local, regional and epidural anaesthesia. The first alpha₂ adrenoceptor agonists used in veterinary medicine is xylazine. Detomidine, medetomidine, romifidine and clonidine come after this. Appropriate dosage of alpha₂ adrenoceptor agonists should be calculated according to required analgesia, sedation and their possible side effect on some organs mainly cardiovascular systems. All α_2 - adrenoseptör agonists cause sedation, analgesia, hypotension, bradycardia, increased urination, decreased salivation, decreased motility in gut, stimulation in uterus, mydriasis and decreased intraocular pressure in eyes. The main advantages of these agents are that their effects can be reversed if required.

Key words: Alpha₂-adrenoceptor agonist, Anesthesia, Physiological parameters, Horse

İletişim (Correspondence)

Phone: +90 474 2426800/1217

E-mail: nezihegokhan@gmail.com

GİRİŞ

Alfa₂-adrenoseptör agonistler, α_2 -adrenoseptörlere presinaptik ve postsinaptik olarak bağlanıp membranda intrinsik değişikliğe yol açarak norepinefrin salınımını engellerler. Böylece sedasyon ve analjezi oluştururlar. Sedatif etkileri beyin gövdesinin alt bölgesindeki Locus coeruleus nöronlarının depresyonundan dolayı görülür. Bu maddelerin en büyük avantajı, kullanımları sonucu oluşabilecek tüm yan etkilerin spesifik antagonistleriyle tamamen geriye döndürülebilmesidir. Bu derlemede yapılacak araştırmalara ışık tutmak amacıyla, bu konuda yayınlanmış güncel bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmış ve α_2 -adrenoseptör agonistlerinin atlarda önemli fizyolojik parametreler üzerindeki etkileri açıklanmaya çalışılmıştır.

ALFA₂ ADRENOSEPTÖR AGONİSTLERİN KULLANIM AMAÇLARI

Alfa₂-adrenoseptör agonistler sedasyon ve analjezi oluşturmak amacıyla kullanılırlar. Bunlar premedikasyon için faydalıdır ve diğer sedatif/analjezik ajanların etkilerini önemli derecede kuvvetlendirirler ^{1,2}.

Premedikasyon: Premedikasyon; hayvanın daha kolay bir şekilde anestezisyona girişine, anestezinin devamına, aynı zamanda anestezinin rahat ve güven içerisinde çalışmasına olanak sağlar ³.

Premedikasyonda kullanılan α_2 -adrenoseptör ajanların amacı şunlardır: Metabolizmayı yavaşlatarak verilecek anestezi madde miktarını azaltmak, anestezi ilacının verilmesi sırasında görülebilen aşırı savunma hareketleri ve çabalamaları ortadan kaldırmak, anestezisi sırasında solunum yolunda tıkanıklığa neden olan salivasyon ve bronş sekresyonunu azaltmak, parasempatikolitik etki ile gastro-intestinal motiliteyi azaltarak kusmayı önlemek, eksitasyonsuz bir anestezisyona giriş ile kolay, eksitasyonsuz ve ağrısız uyanmayı sağlamak ³⁻⁵.

Sedasyon: Atlara α_2 -adrenoseptör agonistleri verildiğinde doza bağlı sedasyon etkisi gözlenir. Sedatif etkilerinin gerçekleştiği ana merkezin, beyinde vazomotor özellikli Locus coeruleus olduğuna inanılır ^{6,7}. Hayvanlarda sedasyon sağlayan bu ajanlar yüksek dozlarda genellikle hipnotik etki

yaparlar ^{8,9}.

Analjezi: Alfa₂-adrenoseptör agonistler, opioidler kadar güçlü analjezik etkiye sahiptir. Ayrıca anksiyolitik etkilerinden dolayı, anksiyete ve strese bağlı saldırgan davranış görülme olasılığını da azaltırlar ^{1,2,8,10}.

ALFA₂ ADRENOSEPTÖR AGONİSTLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Alfa₂-adrenoseptör agonistler, α_2 -adrenoseptörlere presinaptik ve postsinaptik olarak bağlanıp membranda intrinsik değişikliğe yol açarak norepinefrin salınımını engellerler. Salınımının bu maddeler tarafından bloke edilmesi sedasyon ve analjezi oluşturur ^{1,8,11}. Böylece santral sempatik aktivitede düşüşe (hipotansiyon, sistemik vasküler dirençte artış ve bradikardi), parasempatik tonusta artışa ve periferik sempatik aktivitede (nabız, kardiyak output ve kan basıncı) düşüşe neden olurlar ^{1,8,10,12}.

ALFA₂ ADRENOSEPTÖR AGONİSTLERİN KLİNİK UYGULAMASI

Veteriner sahada α_2 -adrenoseptör agonistlerin kullanıldığı değişik klinik endikasyonlar vardır. Bunlar sedasyon, analjezi, miyorelaksi ve anksiyolizistir. Sedatif etkileri beyin gövdesinin alt bölgesindeki Locus coeruleus nöronlarının depresyonundan dolayı görülür. Alfa₂-adrenoseptör agonistler analjezik etkileri spinal veya santral etki yoluyla sağlarlar. Sedasyon yapmaya gerek duyulduğunda, analjezi sağlamak için α_2 -adrenoseptör agonistlerin yüksek dozda kullanılması gerekir. Ancak sedatif ve analjezik etkiler arasındaki farkı görmek genellikle zordur ^{1,6,8,13-16}.

Anestezinin indüksiyon ve devamı için kullanılan bu maddeler IV, IM ve epidural yolla tek başlarına veya değişik ajanlarla kombine edilerek kullanılırlar ^{6,14}. Alfa₂-adrenoseptör agonistler, kaşeksi, kardiovasküler, respiratorik, hepatik ve renal disfonksiyon ile diabet durumlarında, ayrıca prematür doğum ve abort olasılığı nedeniyle gebe hayvanlarda kullanılmamalıdır ¹⁷. Ancak, sekiz aylık gebe bir kısrakta larengial granülasyon dokusunun endoskopik elektro-cerrahi yöntemiyle çıkarılmasında, premedikasyon için 20 μ g/kg romifidine IV yolla kullanılmış ve kısırağın komplikasyonsuz doğum yaptığı gözlenmiştir ¹⁸.

ALFA₂ –ADRENOSEPTÖR AGONİSTLERİN ATLARDAKİ ETKİLERİ

Alfa₂-adrenoseptör agonistler atların fizyolojik fonksiyonları üzerinde önemli derecede etkiye sahiptir ^{6,13,19} (Tablo 1).

1. *Kalp Atımı ve Ritmi:* Atlara çok düşük oranlarda bile α_2 -adrenoseptör agonistlerin verilmesi ciddi bradikardi oluşturur. Bu ajanların IV verilmesini takiben genellikle 1 dak. içerisinde kalp atımı hızla düşer. Kalp atımı ve ritmi üzerinde en az etkiye sahip olan xylazine (1 mg/kg)'dir. Detomidine (20 μ g/kg) veya romifidine (80 μ g/kg)'in kalp oranı üzerindeki etkisi daha uzun sürelidir ^{1,2,6,19,20}. Bütün α_2 -adrenoseptör agonistlerin verilmesini izleyen ilk 5 dak'da kalp bloku oldukça şiddetlidir. Sonra kalp atımı zamanla yavaş yavaş büyür ve kalp bloku kaybolur. Romifidine'in bradikardi ve kalp bloku etkisi xylazine veya detomidine'den daha uzun sürelidir ^{6,12,19}.

2. *Arteriyel Kan Basıncı:* Alfa₂-adrenoseptör agonistlerin IV verilmesini takiben, doza bağlı olarak başlangıçta geçici bir hipertansiyon meydana gelir. Bunu takiben kan basıncında sürekli fakat hafif bir azalma görülür ^{7,14,19,21}.

Kısaca, α_2 -adrenoseptör agonistlerin verilmesiyle görülen hipertansif fazın uzunluk ve devamlılığı doza ilişkilidir. Hipertansif fazı, hipotansif periyod takip eder ^{6,7,19,21}.

3. *Kardiyak Output:* Atlara xylazine'in IV verilmesi kardiyak outputta önemli bir azalma (%40) meydana getirir ^{6,14}. Medetomidine de hem kardiyak outputta hem de vuruş sayısında önemli bir azalma meydana getirir. Maksimum etki medetomidine'in verilmesinden sonra 5 dak'da meydana gelir. Kardiyak outputtaki azalma muhtemelen bradikardi sonucudur. Çünkü arteriyel kan basıncı artarken kardiyak output azalır ⁶.

4. *Solunum:* Alfa₂-adrenoseptör agonistler bazen solunum depresyonuna neden olur. Xylazine başlangıçta hızlı ve yüzeysel solunuma, sonra yavaş ve derin solunuma neden olur ⁶. Detomidine verilmesini izleyerek görülen etkiler doza bağlı olarak değişir ¹⁹.

5. *Arteriyel Kan Gazları:* Arteriyel kan gazı konsantrasyonu α_2 -adrenoseptör agonistlerlerce

değiştirilebilir. Xylazine, paO₂'de hafif azalma ve paCO₂'de minimal bir artışa neden olur ¹⁴. Detomidine ve romifidine, verilmelerinden 5 dak sonra paO₂'de az fakat önemli bir azalma ve paCO₂'de artışa neden olur ^{6,19}.

6. *Sedatif Etkiler:* Alfa₂-adrenoseptör agonist verilen atlarda ilk olarak korku görülür. Bunu takiben baş aşağı doğru düşer, göz kapakları ve alt dudak aşağı doğru sarkar. Atlar hızlı bir şekilde ataksik olurlar ve bazen peniste gevşeme görülür. Dış uyarılara tepki meydana gelebilirse de genellikle çevreye duyarlılık azalır ^{6,7}.

Xylazine'de maksimum sedatif etki IV verilmesinden sonra 5 dak içinde görülür ve 15-60 dak devam eder. Detomidine'in IV verilmesinden sonra 2 dak içinde sedatif etki başlar ve etki süresi doza bağlı olarak 30-200 dak'dır. Medetomidine atlarda sedatif dozda xylazine'e göre daha büyük ve uzun süreli ataksi meydana getirir. Bu nedenle medetomidine'in atlarda kullanımı önerilmez ve sadece küçük hayvanlarda kullanımı uygundur ^{6,22}. Romifidine'in sedatif etkisi dozla ilişkilidir, daha derin ve daha uzun süreli bir sedasyon sağlar. Romifidine'le oluşan ataksinin derecesi daha düşüktür ^{6,8,23}.

7. *Analjezik Etkileri:* Hayvanlarda analjezinin derecesini saptamak oldukça zordur ⁶. Alfa₂-adrenoseptör agonistlerin analjezik etkisi kullanılan ajana ve doza bağlıdır ¹³. Xylazine atlarda sancıyı önlemek için mükemmel bir ajandır. Detomidine dozla ilişkili olarak uzun ve kuvvetli bir analjezi sağlar ¹³.

8. *Diğer Etkileri:* Çoğu α_2 -adrenoseptör agonistin verilmesini takiben atlarda çeşitli yan etkiler görülür ve bunlar ajanlar arasında önemli farklılık göstermez. Xylazine, detomidine ve romifidine doza bağlı bir hiperglisemi oluşturabilir ¹⁷. Bazen idrar glikoz konsantrasyonunun arttığı gözlenir. Alfa₂-adrenoseptör agonistlerin çoğu benzer derecede ve sürede diüresis oluşturur. Bunun kan glikoz konsantrasyonundaki artıştan kaynaklanan osmotik bir diüresis olduğu düşünülür ve muhtemelen antidiüretik hormonun inhibisyonu buna aracılık eder. Bu ajanlara bağlı olarak vücut ısısında önemli bir değişiklik gözlenmez ⁶. Ayrıca hipertansif hastaların plateletleri daha fazla α_2 -adrenoseptör eksprese eder ²⁴. Alfa₂-adrenoseptör agonistler midriazis ve oküler hipotansif etki gösterir.

rirler. Bu etkilerini humor aköz yapımını azaltıp, uveoskleral yoldan atılımını arttırarak, göz içi basıncını düşürerek gerçekleştirdikleri düşünülmektedir ²⁵.

Xylazine, detomidine ve romifidine, kısırlarda uterus basıncında artış oluşturarak, gebeliğin çok erken ve geç dönemlerinde abortusa neden olabilirler ²⁶. Terleme, salivasyon artışı, kas titremesi, horultu ya da horlama, barsak motilitesinde azalma ve penil protrüzyon gibi etkileri de benzerdir ^{6,15,17}. Romifidin kullanımında sıklıkla ürtikarial reaksiyonlar meydana gelebilir ¹⁴.

YAYGIN OLARAK KULLANILAN ALFA₂-ADRENOSEPTÖR AGONİSTLER

Yaygın olarak kullanılan α_2 -adrenoseptör agonistler xylazine, detomidine, medetomidine, romifidine ve klonidine'dir ^{6,8} (Tablo 2).

1. Klonidine

Daha çok insan hekimliğinde kullanılır. Hafif sedatif etkiye sahiptir ve kan basıncını düşürmek amacıyla (özellikle erkeklerde) kullanımı yaygındır. Bu etkisi ile analjezik ve anestezi madde miktarını azaltır. Solunum üzerinde değişken etkiye sahiptir ^{6,27}. Gastro intestinal motiliteyi azaltır ²⁸. Sedasyon, yorgunluk, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon ve impotans gibi yan etki gösterir ²⁴.

2. Medetomidine

Medetomidine, pre ve postsinaptik α_2 -adrenoseptör üzerinde oldukça etkili, seçici ve spesifik α_2 -adrenoseptör agonistidir ^{10,17}. Medetomidine'in sedatif, analjezik ve hipnotik etkileri vardır ²⁷. Önemli hipnotik özelliğinden dolayı atlarda sedatif amaçla rutin olarak kullanım için uygun değildir ¹⁴.

Medetomidine önemli derecede bradikardi ve vagal kökenli disritmilere neden olur ¹⁷. Solusyon non-irritandır ve IV, IM ve SC yolla uygulanabilir. Daha çok kedi ve köpeklerde kullanımı uygundur ¹⁷.

Medetomidine, kritik ve acil hastalar için kontraindikedir ²⁸.

3. Xylazine

Veteriner sahada 1962'den bu yana kullanılan

ilk α_2 -adrenoseptör agonisttir ^{6,13}. Xylazine, güçlü sedatif ve analjezik etkiye sahiptir, IV, IM ve SC yolla uygulanabilir ^{1,3,5-8,13,14,16}. Atlardaki sedatif etkisi daha azdır ve analjezik etki süresi diğer α_2 -adrenoseptör agonistlere göre daha kısadır ^{1,5,8,14}. Analjezik etkisini, beyindeki α_2 -adrenerjik reseptörleri uyararak noradrenalin ve dopamin salınımını engelleyerek oluşturur ^{8,14,29}.

Xylazine HCl, 0.5-1.1 mg/kg dozda IV verildiğinde 3-5 dk içinde etki göstermeye başlar ^{5,7,11,14}. Sedasyon olduğunda baş aşağı doğru eğilir, göz kapakları yarı kapalı bir hal alır, alt dudakta sarkma görülür. Sedasyon sırasında sallantılı yürüyüş meydana gelse bile, atlar genellikle ayakta durabilirler. Sedasyonun maksimum etkisi 5 dk içinde oluşur ve doza bağlı olarak 30-60 dk kadar sürer ^{5,14,30}.

Xylazine HCl 2-3 mg/kg dozda IM yolla uygulandığında IV uygulamadaki benzer etkiler görülür. Ancak istenilen etki yaklaşık olarak 20 dk sonra gerçekleşir ^{1,5,14}.

Atlarda xylazine, kardiyovasküler sistemde bir takım değişiklikler meydana getirir. IV enjeksiyonu takiben 1-2 dak'lık süre ile kan basıncında geçici bir artış (hipertansiyon) görülür, daha sonra yavaşça normal değerlerin altına düşer ve en az 1 saat baskılanmış olarak kalır ^{1,5,13,14,20,27}. Hipertansif faza uygun atrio-ventriküler ve sino-atrial kalp blokunun her ikisiyle ilişkili, ileri derecede bir bradikardi meydana gelir. Kalp bloku, ilk birkaç dakikada oldukça şiddetlidir ve kalp ritminin artmasıyla ortadan kaybolur. Arteriyel kan basıncındaki değişikliklerin şiddeti ve süresi doza bağlıdır; 1.1 mg/kg - IV uygulandığında kardiyak output önemli derecede (%20-40 kadar) azalır ^{1,5,14,20,30}.

Kalın derili atlarda, özellikle atmosferik ısı yüksek olduğunda terleme görülebilir ^{1,14,27}. Derin sedasyonda kas titremesi görülebilir ¹⁸. Xylazine'in diğer yan etkileri; gastro-intestinal motilitede azalma, hipoinsülinemi sonucu hiperglisemi ve diürezistir ^{14,20,27}.

Xylazine'in Taylar Üzerindeki Etkileri

Xylazine, taylarda güvenli bir sedasyon sağlar. Sağlıklı taylarda xylazine'in yüksek dozları (1.1 mg/kg, IV) ile sedasyonda kardiyopulmoner yanıtta önemli değişiklikler görülmez. Bu doz 60-90 dak'lık sedatif bir etki gösterir. Bu esnada kalp

ritmi yaklaşık olarak %20-30 kadar düşer. Ancak kan basıncı iyi korunur ve yetişkinlerde tipik olarak görülen ikinci derece atrio-ventriküler blok taylarda nadiren görülür ³¹.

4. Detomidine

Detomidine atlarda 1982 yılından beri kullanılan non-narkotik, sedatif ve analjezik özelliğe sahip α_2 -adrenoseptör agonistidir ³¹. Xylazine'e göre 10 kat daha güçlüdür ve yan etkisi daha azdır ¹³. Xylazine'le sağlanandan daha derin ve daha uzun süreli sedasyon ve analjezi oluşturur. Çoğunlukla IM, IV ve SC yolla kullanılır ^{13,14,30}. Maksimum sedatif etkinin 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda IV verilmesiyle sağlandığı görülmüştür. Ancak iyi analjezi sağlamak amacıyla daha yüksek dozları tercih edilebilir ¹⁴. 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda IV verilmesinden sonra sedatif etkisi 5-20 dak'da pik yapar. Sedatif ve kas gevşetici etkisi 90 dak kadar uzun sürer ^{7,14}.

Detomidine, SC dokulardan ve mukoz membranlardan iyi absorbe edilir ¹⁴. Detomidine atlarda akut kutanöz ve visseral ağrı durumlarında, ayrıca, kolik, ayakta kastrasyon, üreme sistemi cerrahisi, tendon yaralanmaları, kronik tırnak ağrısı ile tırnak cerrahisi ve dental uygulamalarda güvenle kullanılabilir ^{1,32}. Detomidine, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ üzerindeki dozlarda hipertansif, daha düşük dozlarda hipotansif etki gösterir. Bütün dozlarda bradikardi oluşturur ^{1,8}. Detomidine'in solunuma etkisi değişkendir. Atlarda solunum frekansını değiştirir ve önemsiz bir solunum stimülasyonu görülür ⁸.

Detomidine'le görülen diğer yan etkiler; piloereksiyon, terleme, salivasyon, horlama, barsak motilitesinde azalma, yüzeysel kas titremeleri, idrar volümünde artma, 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ üzerindeki dozlarda kullanıldığında baş ödemi, penil prolapsus, ürtikaryal reaksiyonlar ve ataksidir ^{1,8,13,14}.

Atlarda ekstremitelerin sıcaklığı, yorgunluk ya da ileri derecedeki karaciğer ve böbrek hastalıklarında kontrendikedir ¹.

5. Romifidine

Romifidine, atlarda kullanmak amacıyla klonidine'den geliştirilmiş en yeni ve en güçlü sedatif preanestezik bir ajandır ^{7,27,30}. Romifidine'le sağlanan sedasyonun tipi diğer α_2 -adrenoseptör agonistlerle sağlanandan farklıdır ve ataksi oldukça

azdır ^{14,30}. Diğer α_2 -adrenoseptör agonistlerle karşılaştırıldığında anesteziden sonra kendine gelme daha kolay ve daha sakindir ³⁰.

Klinik pratikte romifidine, özellikle istenilmeyen ataksi durumlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Romifidine cerrahi işlemler için hayvanlarda sedasyon amacıyla kullanıldığında genellikle opioid ajanlarla kombine edilir ^{7,14}. Sedasyondan sonra, atlar başını aşağıya doğru tuttuğundan venöz konjesyon nedeniyle yüz ödemi şekillenir ¹².

Romifidine'in farmakolojik etkileri, diğer α_2 -adrenoseptör agonistlerinkine benzerdir. IV verilmesini takiben bradikardi, paCO_2 'de minimal artış ve hipertansiyonu takiben hipotansiyon görülür ¹⁴. Bradikardinin şiddeti ve süresi ilacın dozuyla ilişkilidir ^{13,19,21,23}.

Romifidine, doza bağlı olarak barsak motilitesini azaltır. Ürtikaryal reaksiyonlar oluşturabilir. Romifidine'le sağlanan analjezinin derecesi şüpheli bulunmaktadır. Buna rağmen romifidine premedikasyon amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır ¹⁴.

ALFA₂-ADRENOSEPTÖR ANTAGONİSTLER

Alfa₂-adrenoseptör antagonistler, α_2 -adrenoseptör agonistlerin santral ve periferik etkilerini ortadan kaldırmada kullanılan preparatlardır ^{1,27,33}. En çok kullanılan α_2 -adrenoseptör antagonistler; tolazoline, yohimbine, idazoxan ve atipamezole'dir ^{1,17,33} (Tablo 3).

Yohimbine: Parantral yolla ve ağızdan verildiğinde kolay emilen bir alkaloiddir ^{11,17}. Atlarda detomidine'in etkisini geriye çevirmek için 20-50 mg/kg dozlarda kullanılır ².

Tolazoline: Alfa₂-adrenoseptör antagonistler arasında en düşük α_2 -adrenoseptör spesifitesine sahiptir ¹⁰.

Atipamezole: Veteriner hekimlikte medetomidine antagonisti olarak sentezlenmiştir ¹⁰. Atlarda daha çok detomidine'nin sedasyonunu geriye çevirmede etkilidir ²⁷.

ATLARDA ALFA₂-ADRENOSEPTÖR ANTAGONİSTLERİN KULLANIMI

Atlarda yaygın olarak kullanılan α_2 -adreno-

septör agonistlerin hepsi benzer özelliklere sahiptir. Kullanımları, istenen etki süresine, verilme yoluna ve uygulamayı yapacak olan hekimin kişisel tercihinine bağlıdır ¹⁴.

Atlarda kısa süreli genel anestezi; enjektabel anestezikler, bunların sedatif, trankilizan ve analjezik ilaçlarla yapılan kombinasyonları ile güvenli bir şekilde uygulanabilir ³⁴.

1. Sıvı Ajanlarla Kombinasyonlar

Alfa2-adrenoseptör agonistler önemli derecede kardiyopulmoner yan etkilere sahiptir. Bazen kolaps ve ölüme neden olabilirler. Bu nedenle bu ajanları kullanırken yan etkilerini en aza indirebilmek için çeşitli ilaçlarla kombinasyonları gerekir ^{13-15,22}.

Atlarda kısa süreli anestezinin indüksiyonu ve idamesi için xylazine ve ketamine kombinasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır ^{15,35}.

Ketamine, tek başına kullanıldığında ideal bir genel anestezik olmaması nedeniyle premedikasyon uygulaması gerektirir. Böylece, anestezi indüksiyonu kolaylaşır, indüksiyon ajanı daha az dozda kullanılır, anesteziye bağlı yan etkiler azalır ve anesteziden uyanma rahat olur. Bu nedenle ketamine, premedikasyon amacıyla α_2 -adrenoseptör agonist ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır ³⁶.

Atalan ve ark.³⁷ 12 sağlıklı köpekte, düşük dozdaki α_2 -adrenoseptör agonistlerinden xylazine ve medetomidine'nin ayrı ayrı ve ketamine'le kombine edilerek oluşturulan genel anestezinin, kan parametreleri, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve klinik uygulamadaki kullanılabilirlikleri yönünden karşılaştırılmasını yapmış, her iki anestezik kombinasyonun da veteriner pratikte güvenle kullanılabilirliğini kanıtlamışlardır. Topal ³⁸ yaptığı çalışmada, kedilerde tiletamin/zolazepam ve xylazine/ketamine anestezisinin her ikisini de güvenli bulmuştur. Özba ve ark.³⁹'ünün yaptığı bir çalışmada xylazine ve atropin uygulanmasından 10 dak sonra zolezepam/tiletamine'nin IM enjeksiyonu ile 5-10 dak içerisinde 45-90 dak süren derin bir anestezi sağlandığı, kalp ritmi, solunum oranı ve rektal ısıda önemli değişikliklerin olmadığını gözlemişlerdir.

2. Diğer Ajanlarla Kombinasyonlar

Alfa2-adrenoseptör agonistlerle sedate edilmiş atlar, uyarılara ani tepki gösterebilirler. Alfa2-adrenoseptör agonistlerle opioid ilaçların kombinasyonu bu tepkiyi azaltır ⁶.

Halothane gibi inhalan anesteziklerle xylazine ve detomidine kombine kullanıldığında, inhalasyon anestezisi için gerekli olan halothane'in dozu %55 azalır ve kardiyopulmoner yan etkiler minimize edilir ³⁵. Alfa2-adrenoseptör agonistlerle morfin kombine edildiğinde (özellikle detomidin) atlarda ağrının azalmasında güvenle kullanılabilir ⁴⁰.

ATLARDA ALFA₂-ADRENOSEPTÖR AGONİSTLERİN İNFÜZYONU ve DİĞER YOLLARLA VERİLMESİ

Sedasyon için kullanılan α_2 -adrenoseptör agonistlerin, bazen etki sürelerini arttırmak gerekir. Bu amaçla uygulanan orijinal dozun %25-50'si kadar fazla doz uygulaması etkili olur. Atlara xylazine'nin 0.55 mg/kg infüzyonu minimal ataksiyle iyi bir sedasyon sağlar ¹⁴. Alfa2-adrenoseptör agonistlerin epidural veya subaraknoid enjeksiyonla verilmesi, α_2 -adrenerjik reseptörler aracılığıyla derin anesteziye neden olur ve kuvvetli analjezik etki oluşturur ^{14,41}.

SONUÇ

Sonuç olarak, atlarda birçok muayene ve operatif girişimde sedasyon, premedikasyon ve analjezinin sağlanması amacıyla atlar üzerinde yaygın olarak kullanılan α_2 -adrenoseptör agonistlerinin, fizyolojik ve hemodinamik etkilerinin iyi bilinmesinin önemi büyüktür.

Bu ajanların aktivitelerindeki bazı farklılıklar, çeşitli reseptörler için seçiciliklerindeki farklılıklar sonucu oluşabilmesine rağmen, farmakolojik etkileri benzerdir. Özellikle kardiyopulmoner etkileri, atlarda etkili olan sedatif dozlar verildiğinde benzerdir. Romifidine ile sağlanan sedasyonun tipi diğer α_2 -adrenoseptör agonistlerle sağlandan farklıdır ve ataksi oldukça azdır. Bu nedenle atlarda kullanılması tavsiye edilmektedir.

Bu maddelerin en büyük avantajı, kullanımları sonucu oluşabilecek tüm yan etkilerin spesifik antagonistleriyle tamamen geriye döndürülebilir olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. **Clarke JO, Clark TP:** Analgesia. **In**, Vasallo J (Ed): *Vet Clin North Am: Equine Pract*, 15 (3): 705-723, 1999.
2. **Cox JH:** Rescue Technique. **In**, White NA and Moore JN (Eds): *Current Techniques in Equine Surgery and Lameness*. p. 60-64, WB Saunders Co, Philadelphia, 1998.
3. **Aslanbey D:** Veteriner Operasyon Bilgisi. II. Baskı, Ankara Üniv Vet Fak Yayınları, s. 411, Ankara, 1986.
4. **Koç B:** Veteriner cerrahide premedikasyon. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 1 (2): 63-37, 1995.
5. **Topal A:** Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Notu, s. 41-49, *Uludağ Üniv Vet Fak*, Bursa, 2001.
6. **England GCW, Clarke KW:** Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse. *Br Vet J*, 152 (6): 641-657, 1996.
7. **Mama K, Aubin M:** İnjektabl Anaesthetic Protocols. **In**, Robinson NE (Ed): *Current Therapy in Equine Medicine*. Chapter 1.5: 17-19, WB Saunders Co, London, 2003.
8. **Short CE:** Neuroleptanalgesia and Alpha-Adrenergic Receptor Analgesia. **In**, Short CE (Ed): *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. p. 47-56, Baltimore, Williams and Wilkins, 1987.
9. **Short CE:** Special considerations for equine anesthesia. **In**, Short CE (Ed): *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Chapter 13, 271-285, Baltimore, Williams and Wilkins, 1987.
10. **Okumuş Z:** Köpeklerde alfa₂-adrenoseptör agonistlerin ve antagonistlerin etkileri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 9 (1-2): 68-73, 2003.
11. **Şanlı Y:** Veteriner Klinik Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım İlkeleri, 3. Baskı, 2. Bölüm, Ankara, 1999.
12. **Alef M, Oechtering G:** Anesthesia beim pferd. *Spor Atı Cerrahisi Sempozyumu*, Tebliğler kitabı, Bursa, 1997.
13. **Hall LW, Clarke KW, Trim CM:** Anaesthesia of the horse. **In**, Hall LW, Clarke KW, Trim CM (Eds): *Veterinary Anaesthesia*, p. 75-112, 247-313, WB Saunders Co, London, 2001.
14. **Taylor PM, Clarke KW:** Sedation, analgesia and premedication. **In**, Taylor PM, Clarke KW (Eds): *Handbook of Equine Anesthesia*, Chapter 2, 15-32, WB Saunders Co, London, 1999.
15. **Turner AS, Mcllwraith CW:** Anesthesia and fluid therapy. **In**, Turner AS, Mcllwraith CW (Eds): *Techniques in Large Animal Surgery*, 2 (9-43), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1989.
16. **Paddleford RR, Harvey RC:** Alpha₂ Agonists and Antagonists. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 29 (3): 737-745, 1999.
17. **Booth TM, Hainisch EK, Knottenbelt DC, Edward GB, Clegg PD:** Endoscopic electrosurgical excision of laryngeal granulation tissue in a standing pregnant mare. *Vet Rec*, 147 (15): 418-420, 2000.
18. **Freeman SL, Bowen IM, Bettschart-Wolfens Berger R, England GCW:** Cardiopulmonary effects of romifidine and detomidine used as premedicants for ketamine/halothane anaesthesia in ponies. *Vet Rec*, 147 (19), 2000.
19. **Kollias-Baker CA, Court MH, Williams LL:** Influence of yohimbine and telazolone on the cardiovascular respiratory and sedative effects of xylazine in the horse. *J Vet Pharmacol Therap*, 16, p. 350-358, 1993.
20. **Freeman SL, England GCW:** Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet Rec*, 147 (18):507-511, 2000.
21. **Greene SA, Rankin DC, Keegan RD, Bayly WM, Schneider RK:** Cardiopulmonary effects of medetomidine/Telazol anesthesia in horses immediately after exercise: <http://www.vetmed.wsu.edu>, *Erişim tarihi:* 11.08.2004.
22. **Hamm D, Turchi P, Jöchle W:** Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Vet Rec*, 136 (13): 324-327, 1995.
23. **Kaya S, Pirinçi İ, Bilgili A:** Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Medisan Yayınevi, Ankara, 2000.
24. **Güzelbulut F:** Hipertansiyon hastalarında ortalama platelet hacmi ve antihipertansif tedavinin etkisinin değerlendirilmesi. *İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2006.
25. **Anonim 1:** <http://www.abdipharma.com>, Alphagan göz damlası %0.2, *Erişim tarihi:* 13.04.2008.
26. **Topal A:** Preanestezik ilaçlar. **In**, Topal A (Ed): *Veteriner Anestezi*. 3. Bölüm, s. 33-56, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, Bursa, 2005.
27. **Cihan M:** Kritik hastalarda anestezi protokolü. **In**, Özyayın İ (Ed): *Veteriner Acil Klinik*, s. 85-92, Eser Ofset, Erzurum, 2004.
28. **Hekimoğlu A, Kervancıoğlu P, Çiçek R:** Klonidinin sıçan ileumunda meydana getirdiği gevşeme yanıtları üzerine nitrik oksit rolü. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg*, 21(2): 49-54, Elazığ, 2006.
29. **Smith CL:** Critical care therapeutics for mature horses. **In**, Robinson NE (Ed): *Current Therapy in Equine Medicine*, p.19-20, WB Saunders Co, London, 2003.
30. **Gamez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Ruiz I, Dominguez JM, Avila I, Salleras JM:** Clinical effectiveness of romifidine in the horse: <http://www.vetmed.wsu.edu>, *Erişim tarihi:* 10.08.2004.
31. **Robertson SA:** Sedation and General Anesthesia of Foals. **In**, Robinson NE (Ed): *Current Therapy in Equine Medicine*. p. 687-692, WB Saunders Co, London, 2003.
32. **Lowder MQ:** Routine dental care. **In**, White NA, Moore JN (Eds): *Current Techniques in Equine Surgery and Lameness*. p. 240-245, WB Saunders Co, Philadelphia, 1998.
33. **Van Miert ASJPAM, Faghihi SM, Van Duin CTM:** Food intake and rumen motility in dwarf goats. Effects of atipemazole on the inhibitory effects induced by detomidine, medetomidine and romifidine. *Veterinary Research Communications*, 18 (6): 457-469, 1994.
34. **Hayat A, Ceylan C, İpek H, Şakar M:** Atlarda Xylazine-Tiletamin-Zolazepam ve Xylazine-Tiletamin-Zolazepam-Propofol anestezisi. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 10 (1-2): 13-19, 2004.
35. **Mama KR:** Anesthetic management of the horse: Intravenous anesthesia. **In**, Steffey EP (Ed): *Recent Advances in Anesthetic Management of Large Domestic Animals*: <http://www.ivis.com>, *Erişim tarihi:* 20.08.2004.
36. **Gülanber EG, Kaya Ü, Aktaş M, Düzgün O, Baştan A, Mutlu İ, Öztürk A, Arıkan N:** Köpeklerde medetomidine-ketamine anestezisinin bazı fizyolojik fonksiyonlara ve kan parametrelerine etkisi. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 6 (1-2): 5-9, 2000.
37. **Atalan G, Özba B, Erdoğan HM, Demirkan İ, Çelebi F:** Köpeklerde xylazine-ketamin HCl anestezik ajan kombinasyonunun medetomidin-ketamin HCl kombinasyonu ile klinik ve kardiyovasküler etkileri yönünden karşılaştırılması. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 7 (1-2): 21-27, 2001.
38. **Topal A:** Kedilerde tiletamin/zolazepam ve xylazine/ ketamin anestezisinin karşılaştırılması. *VII. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi*, Bursa, 25-28 Ekim 2000.

39. **Özba B, Özaydın İ, Kılıç E, Atalan G, Baran V:** Xylazine and zolazepam- tiletamine anesthesia in calves for umbilical operation. Indian Vet J, 80, 46-48, 2003.
40. **Anonim 2:** <http://www.usyd.edu.au/su/rirdc>, Rirdc equine

- research news. *Erişim tarihi:* 13.04.2008.
41. **McMurphy RM:** Providing Analgesia. In, White NA, Moore JN (Eds): Current Techniques in Equine Surgery and Lameness. p. 2-6, WB Saunders Co, Philadelphia, 1998.

Tablo 1. Alfa₂- adrenoseptör agonistlerin etkileri
Table 1. Effects of α_2 -adrenoceptor agonists

Etkilenen Bölge	Etki
Merkezi Sinir Sistemi	Sedasyon, analjezi, hipotansiyon, bradikardi
Kardiyovasküler Sistem	Periferel vazokonstriksiyon → başlangıçta hipertansiyon. Merkezi bradikardi ve vazomotor depresyon → hipotansiyon
Barsak	Relaksasyon, motilitede azalma
Salivasyon	Azalma
Gastrik Sekresyon	Azalma
Uterus	Stimülasyon
Hormonlar	İnsülin, renin ve antidiüretik hormon (ADH)'un salınımında azalma
Gözler	Midriazis ve göziçi basıncında azalma
Trombositler	Kümeleşme

Tablo 2. Atlarda kullanılan α_2 -adrenoseptör agonistler ve ticari preparatları
Table 2. Alpha₂- adrenoceptor agonists and commercial products in horses

Etken Madde	Dozu	Ticari Preparat Adı	Önerilen Doz
Xylazine	0.5, 0.8, 1.0 mg/kg, IV 1.0-2.0 mg/kg, IM	Rompun %2 (Bayer) Alfazyne %2 (Alfasan) Rompun %10 (Bayer)	5-10 ml / 500 kg, IM 12-20 ml / 500 kg, IV 25-50 ml / 500 kg, IM
Detomidine	Orta düzeyde sedatif doz 10-20 μ g/kg, IV, IM En büyük sedatif doz 20-40-(80) μ g/kg, IV, IM En düşük sedatif doz 4-10 μ g/kg, IV, IM	Domosedan	Orta düzeyde sedatif doz 0.5-1 ml/500 kg, IV, IM En büyük sedatif doz 1-2-(4) ml/500 kg, IV, IM En düşük sedatif doz 0.2-0.5 ml/500 kg, IV, IM
Romifidine	Orta düzeyde sedatif doz 60 μ g / kg, IV, IM En büyük sedatif doz 102 μ g / kg, IV, IM En düşük sedatif doz 30 μ g / kg, IV, IM	Sedivet (Boehringer Ingelheim)	Orta düzeyde sedatif doz 3 ml/500 kg, IV, IM En büyük sedatif doz 6 ml/500 kg, IV, IM En düşük sedatif doz 1.5 ml/500 kg, IV, IM

Tablo 3. Alfa₂- adrenoseptör agonistler ve antagonistler
Table 3. Alpha₂- adrenoceptor agonists and antagonists

Agonist	Antagonist
Clonidine	Yohimbine (Yobine)
Xylazine (Rompun)	İdazoxan
Detomidine (Domosedan)	Atipamezole (Antisedan)
Medetomidine (Domitor)	Telazoline (Priscoline)
Romifidine (Sedivet)	