

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE

Maja Vasiljević

**UTICAJ MEDETOMIDINA U KOMBINACIJI SA
PROPOFOLOM I SEVOFLURANOM NA SERUMSKU
KONCENTRACIJU SRČANOG TROPONINA I KOD PASA,
PRILIKOM GASTROSKOPIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

Maja Vasiljević

**THE EFFECT OF MEDETOMIDINE COMBINED WITH
PROPOFOL AND SEVOFLURANE ON SERUM CARDIAC
TROPONIN I DURING GASTROSCOPY IN DOGS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor: **Dr Vanja Krstić, redovni profesor**
Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine
Katedra za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači

Mentor: **Dr Alenka Seliškar, docent**
Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta
Klinika za kirurgijo in male živali

Članovi komisije: **Dr Vanja Krstić, redovni profesor**
Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine
Katedra za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači

Dr Alenka Seliškar, docent
Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta
Klinika za kirurgijo in male živali

Dr Danijela Kirovski, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine
Katedra za fiziologiju

Dr Mirjana Milovanović, docent

Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine

Katedra za Farmakologiju i toksikologiju

Dr Sanja Stanković, naučni saradnik

Klinički centar Srbije, Centar za medicinsku biohemiju

Medicinska biohemija

Datum odbrane: _____

Veliku zahvalnost dugujem:

- *svom mentoru dr Alenki Seliškar, na bezgranično dobroj volji, za znanje i iskustvu koje mi je prenela*
- *dr Danijeli Kirovski, dr Mirjani Milovanović, dr Saši Trailović i dr Vladimiru Nešić za strpljenje, razumevanje, kao i za veliki broj stručnih i korisnih saveta*
- *dr Sanji Stanković i Kliničkom centru Srbije za divnu saradnju prilikom izrade ove doktorske disertacije i za buduće planove za dalje lično napredovanje i napredovanje veterinarske struke*
- *kolektivu Katedre za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu što su imali razumevanja za moje ponekad „neobično“ ponašanje prilikom izrade ove doktorske disertacije*
- *dr Alenki Nemec Svete, Klinika za kirurgiju in male živali, Veterinarska fakulteta Univerzeu Ljubljani , dr Petri Zrimšek, Klinika za reprodukciju in konje, Veterinarska fakulteta Univerze u Ljubljani , dr Miloradu Mirilović i asistentu Spomenki Đurić, Katedra za ekonomiku i statistiku, Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu za veliku pomoć u obradi i interpretaciji rezultata dobijenih u ovoj doktorskoj disertaciji*
- *dr Oliveri Valčić za nesebičnu pomoć prilikom prevođenja jednog dela ove doktorske disertacije na engleski jezik*
- *dr Vojislavu Iliću koji je omogućio da ova doktorska disertacija dobije formu predviđenu pravilima Univerziteta u Beogradu*
- *stažistima i kolegama na Klinici za male životinje, Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu*
- *posebnu zahvalnost dugujem dr Veliboru Stojić za pruženu priliku da se bavim poslom koji volim, kao i svom životnom mentoru dr Vanji Krstić*

UTICAJ MEDETOMIDINA U KOMBINACIJI SA PROPOFOLOM I SEVOFLURANOM NA SERUMSKU KONCENTRACIJU SRČANOG TROPONINA I KOD PASA, PRILIKOM GASTROSKOPIJE

REZIME

Srčani markeri se definišu kao biomarkeri koji se koriste za detekciju oštećenja miokarda zbog ishemije, traume, toksina i inflamacije. Srčani troponin I (cTnI) je prepoznat kao najpouzdaniji i najsenzitivniji biomarker koji ukazuje na oštećenje miokarda. Za opštu anesteziju pasa često se upotrebljava kombinacija medetomidina sa propofolom i sevofluranom. Medetomidin se takođe može koristiti i kao pojedinačni agens za sedaciju pasa. Uticaj medetomidina kao pojedinačnog agensa i u kombinaciji sa propofolom i sevofluranom na serumsku koncentraciju cTn I nije poznat.

U istraživanje smo uključili 66 pasa, pacijenata Klinike za male životinje, Fakulteta veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu. Pre sedacije ili anestezije rađen je klinički pregled pasa, uzorkovanje krvi za hematološke i biohemijske analize i kardiološki pregled, koji je obuhvatao auskultaciju srca i EKG. Prva grupa je obuhvatala 20 pasa (M grupa) koji su sedirani intravenskom aplikacijom medetomidina u dozi od 0,04 mg/kg. Kod ove grupe pasa je urađen ultrazvučni ili ortopedski pregled. Druga grupa je obuhvatala 20 pasa (P+S grupa) koji su pregledani gastroskopski pod opštom anestezijom sprovedenom kombinacijom propofola (6 do 8 mg/kg i.v.) i sevofluranu koncentraciji od 4,5 % u kiseoniku. Ova grupa pasa je predstavljala kontrolnu grupu, jer psima nije aplikovan medetomidin. Treća grupa je obuhvatala 26 pasa (M+P+S grupa) koji su pregledani gastroskopski pod opštom anestezijom sprovedenom kombinacijom medetomidina (0,04 mg/kg i.v.), propofola (1 do 3 mg/kg i.v.) i sevoflurana u koncentraciji od 3 % u kiseoniku. Krv za analizu serumske koncentracije cTnI smo uzorkovali pre sedacije i anestezije - početna vrednost (0 h), zatim nakon 6 i 12 časova i 4. dan od sedacije i anestezije.

U grupi M cTnI je bio pre sedacije (0 h) ispod granice detekcije kod 11 pasa. Statistički značajno povećanje serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 i 12 časova nakon sedacije u odnosu na početnu vrednost ($p=0,007$ i $p=0,002$, pojedinačno). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 12 časova, ali razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). U odnosu na početnu vrednost, 4. dana serumska koncentracija cTnI je bila statistički značajno viša ($p=0,016$). U grupi P+S cTnI je bio pre anestezije (0 h) ispod granice detekcije kod 16 pasa. Statistički značajno povećanje serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 i 12 časova nakon anestezije u odnosu na početnu vrednost ($p=0,035$ i $p<0,001$, pojedinačno). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 6 časova, ali bez statističke značajnosti ($p>0,05$). Četvrtog dana nakon anestezije cTnI se statistički značajno smanjila u odnosu na 12 časova ($p=0,005$), ali je u odnosu na početnu vrednost još uvek je serumska koncentracija cTnI bila viša, međutim razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). U grupi M+P+S cTnI je bio pre anestezije (0 h) ispod granice detekcije kod 17 pasa. Statistički značajno povećanje serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 i 12 časova nakon anestezije u odnosu na početnu vrednost ($p<0,001$ i $p<0,001$, pojedinačno). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 12 časova ali razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). U odnosu na početnu vrednost 4. dana serumska koncentracija cTnI je bila i dalje viša, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). Poređenjem serumske koncentracije cTnI između grupa u početnoj vrednosti i nakon 6 časovanja je utvrđena statistički značajna razlika. Nakon 12 časova cTnI je kod M grupe bio statistički značajno viši od cTnI kod M+P+S grupe ($p=0,006$). Srčani troponin I je bio statistički značajno viši ($p=0,022$) nakon 12 časova kod P+S grupe u odnosu na M+P+S. Nakon 4. dana se može uočiti statistički neznajna razlika između M grupe i M+P+S grupe, gde je koncentracija cTnI bila viša u grupi M, ali je razlika bila na granici statističke značajnosti ($p=0,052$). Na osnovu rezultata za vrednosti srčane frekvence tokom sedacije ili anestezije uočeno je da nema značajne statističke razlike između grupa M i M+P+S ($p>0,05$). Dalje je uočeno da postoji značajna statistička razlika između grupa M i P+S ($p<0,001$) i grupa P+S i M+P+S ($p<0,001$). Na osnovu rezultata za vrednosti srednjeg arterijskog pritiska tokom sedacije ili anestezije uočeno je da nema značajne statističke razlike između grupa M i M+P+S ($p>0,05$). Dalje je uočeno da postoji značajna statistička razlika između grupa M i P+S ($p<0,001$) i grupa P+S i M+P+S ($p<0,001$)

Naši rezultati ukazuju da sedacija sa medetomidinom i anestezija sa propofolom i sevofluranom, sa ili bez premedikacije sa medetomidinom, utiču na povećanje serumske koncentracije cTnI. Povećanje serumske koncentracije cTnI ukazuje na oštećenje miokarda usled hipoksije, pri čemu je oštećenje bilo veće kod pasa sediranih medetomidinom, koji udišu vazduh u odnosu na pse koji su anestezirani i udišu kiseonik.

Ključne reči: Pas, srčani troponin I (cTnI), medetomidin, propofol, sevofluran

Naučna oblast: Fiziologija, farmakologija, patološka fiziologija

Uža naučna oblast: Veterinarska anesteziologija, klinička patologija i terapija malih životinja

UDK broj: 636.7.8:616-092:616.05

THE EFFECT OF MEDETOMIDINE COMBINED WITH PROPOFOL AND SEVOFLURANE ON SERUM CARDIAC TROPONIN I DURING GASTROSCOPY IN DOGS

SUMMARY

Cardiac markers are defined as biomarkers which can be used for the detection of myocardial damage due to ischemia, trauma, toxins and inflammation. Cardiac troponin I (cTnI) is known as the most reliable and sensitive biomarker of myocardial cell injury. General anaesthesia with medetomidine in combination with propofol and sevoflurane is commonly used in dogs. Medetomidine can be also used as a single agent for sedation of dogs. The effect of medetomidine as a single agent, and in combination with propofol and sevoflurane on serum cTnI concentration is not known.

Sixty-six client-owned dogs, presented for various procedures at Small Animal Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade, were recruited for this study. Prior to sedation or anaesthesia, a clinical examination of the dogs, blood sampling for haematological and biochemical tests and cardiology examination including heart auscultation and ECG were carried out. The first group of 20 dogs (M group), presented for ultrasound or orthopaedic examination, was sedated with an intravenous application of medetomidine at a dose of 0.04 mg/kg. The second group consisted of 20 dogs (P + S group) which were examined gastroscopically under general anaesthesia. The dogs were induced to anaesthesia with propofol (6 to 8 mg/kg i.v.) and maintained with sevoflurane (vaporizer setting 4.5 %) in oxygen. This group of dogs was the control group, as in these dogs medetomidine was not administered. The

third group consisted of 26 dogs (M + P + S group) examined gastroscopically under general anaesthesia. The dogs were premedicated with medetomidine (0.04 mg/kg i.v.), induced to anaesthesia with propofol (1 to 3 mg/kg i.v.), and maintained with sevoflurane (vaporizer setting 3 %) in oxygen. Blood samples for analysis of serum cTnI concentration were sampled when sedation and anaesthesia commenced i.e. basal value (0h), at 6 and 12 hours and 4 days after sedation and anaesthesia.

In group M, cTnI was below the detection limit in 11 dogs before sedation (0h). A statistically significant increase in serum cTnI concentration was at 6 and 12 hours after sedation when compared to basal values ($p=0.007$ and $p=0.002$, respectively). Serum cTnI concentration decreased on the day 4 comparing to the values reached after 12 hours, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). When compared to the basal value, cTnI concentration was significantly higher on the day 4 ($p=0.016$). In group P+S, cTnI was below the detection limit in 16 dogs before anaesthesia (0 h). A statistically significant increase of serum cTnI concentration was at 6 and 12 hours after anaesthesia when compared to basal values ($p=0.035$ and $p<0.001$, respectively). Serum cTnI concentration decreased on the day 4 comparing to the values measured at 6 hours, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). On the 4th day after anaesthesia, cTnI significantly decreased ($p=0.005$) when compared to the values measured at 12 hours. Comparing to the basal values, serum cTnI concentration was still higher, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). In group M+P+S, cTnI was below the detection limit in 17 dogs before anaesthesia (0 h). A statistically significant increase in cTnI concentration was at 6 and 12 hours after anaesthesia, when compared to basal values ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Serum cTnI concentration decreased on the day 4 when compared to 12 hours, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). Comparing to the basal values, serum cTnI concentration was higher on the day 4, but there was no statistical significance ($p>0.05$). Comparing the serum cTnI concentrations between groups, there were no statistically significant differences ($p>0.05$) at basal values and 6 hours later. At 12 hours, cTnI was significantly higher in the group M when compared to the group M+P+S ($p=0.006$) and in the group P+S comparing to the group M+P+S. At the day 4, a statistically insignificant difference ($p=0.052$) between group M and group M+P+S was recorded, where cTnI was higher in the former group.

Based upon the results for the heart rate during sedation or anaesthesia it was established that there were no statistically significant differences between groups M and M+P+S ($p>0.05$). There were statistically significant differences between group M and group P+S ($p<0.001$) and group P+S and M+P+S ($p<0.001$). Based upon the results for mean arterial pressure during sedation or anaesthesia it was recognized that there was no statistically significant difference between groups M and M+P+S ($p>0.05$). Further on, there were statistically significant differences between group M and group P+S ($p<0.001$) and groups P+S and M+P+S ($p<0.001$).

Our results have shown that sedation with medetomidine and anaesthesia with propofol and sevoflurane, with or without premedication with medetomidine have caused an increase in cTnI concentration. Further on, it can be concluded that the increase in serum cTnI concentration indicates the myocardial damage due to hypoxia, where damage was higher in dogs sedated with medetomidine breathing air compared with dogs that were breathing oxygen during anaesthesia..

Key words: Dog, cardiac troponin I (cTnI), medetomidine, propofol, sevoflurane

Scientific field: Physiology, Pharmacology, Patophysiology

Field of academic expertise: Veterinary anaesthesiology, Clinical pathology and small animal therapy

UDK number: 636.7.8:616-092:616.05

SADRŽAJ

1. UVOD -----	1
2. PREGLED LITERATURE -----	4
2.1. Srčani biomarkeri -----	4
2.2. Srčani troponin I -----	7
2.2.1. Referentne vrednosti kod zdravih pasa i mačaka -----	7
2.2.2. Srčani troponin I kod pasa sa bolešću srca -----	8
2.2.3. Srčani troponin I kod različitih oboljenja pasa -----	10
2.2.4. Srčani troponin I kod anesteziranih pasa -----	12
2.3. Medetomidin -----	13
2.3.1. Farmakološke karakteristike -----	13
2.3.2. Uticaj na kardiovaskularni sistem -----	16
2.4. Propofol -----	19
2.4.1. Farmakološke karakteristike -----	20
2.4.2. Uticaj na kardiovaskularni sistem -----	22
2.5. Sevofluran -----	23
2.5.1. Farmakološke karakteristike -----	23
2.5.2. Uticaj na kardiovaskularni sistem -----	25
3. CILJ I ZADACI -----	29
4. MATERIJAL I METODE -----	31
4.1. Materijal -----	31
4.2. Metode -----	32
4.2.1. Opšti klinički pregled -----	33
4.2.2. Hematološka ispitivanja -----	33
4.2.3. Biohemijska ispitivanja krvi -----	33

4.2.4. Kardiološko ispitivanje-----	34
4.2.5. Ispitivanje i određivanje serumske koncentracije srčanog troponina I -----	34
4.2.6. Sedacija prilikom ultrazvučnog ili ortopedskog pregleda kod prve grupe pasa (M grupa)-----	34
4.2.7. Opšta anestezija prilikom gastroskopije kod druge grupe pasa (grupa P+S) i kod treće grupe pasa (grupa M+P+S)-----	35
4.2.8. Monitoring -----	36
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA -----	38
5.1. Klinički nalaz -----	38
5.2. Hematološki nalaz -----	38
5.3. Biohemijski nalaz -----	42
5.4. Kardiološki nalaz -----	44
5.5. Koncentracija srčanog troponina I-----	45
5.5.1. Serumska koncentracija srčanog troponina I kod pasa sediranih sa medetomidinom -----	45
5.5.2. Serumska koncentracija srčanog troponina I kod pasa anesteziranih sa propofolom i sevofluranom -----	48
5.5.3. Serumska koncentracija srčanog troponina I kod pasa sediranih sa medetomidinom, a zatim anesteziranih sa propofolom i sevofluranom -----	50
5.6. Uporedna analiza serumske koncentracije srčanog troponina I između grupa -----	52
5.7. Frekvenca srca u toku sedacije i anestezije kod grupa M, P+S, M+P+S -----	56
5.8. Srednji arterijski pritisak tokom sedacije i anestezije kod grupa M, P+S, M+P+S -----	57
6. DISKUSIJA -----	58
7. ZAKLJUČCI-----	68
8. LITERATURA	70

1. UVOD

Srčani biomarkeri se definišu kao kliničko-laboratorijski markeri koji se koriste za detekciju oštećenja miokarda zbog ishemije, traume, toksina i inflamacije (Plebani, 2001; Burgener i sar., 2006).

Troponin je proteinski kompleks na tankim filamentima sarkomere poprečno prugastih mišića i uključen je u regulaciju mišićne kontrakcije. Sastoji se od tri proteina koja su kodirana različitim genima. Srčani troponin I (cTnI, molekulske mase 23 kDa) inhibira intreakciju aktin-miozin, inhibirajući Mg^{2+} ATP-azu i uslovljava relaksaciju mišića; troponin C (cTnC, 18 kDa) vezuje kalcijumov jon i troponin T (cTnT, 35 kDa) vezuje se za tropomiozin olakšavajući kontrakciju. Oko 6-8% cTnT i 3-4% cTnI od ukupnog troponina nalazi se slobodno u citosolu (Parmacek i sar. 2004).

Troponin se oslobađa u uslovima ireverzibilnog oštećenja miocita. Korišćenjem testova koji nisu visoko osetljivi za merenje troponina, merljivo oslobađanje troponina počinje između 4 i 6 h nakon ćelijske smrti, dostiže pik između 18 i 24 h, a može se detektovati u krvi i do 14 dana. (Katus i sar. 1992; Wolfe Barry i sar. 2008).

Oslobađanje troponina u kontekstu reverzibilne nekroze miocita nije još uvek razjašnjeno. Pretpostavlja se da oslobađanje citosolne komponente može da bude povezano sa povećanjem propustljivosti membrane miocita, kao što je to npr. u sepsi. Nasuprot cTnC, cTnT i cTnI su kodirani različitim genima u srčanom mišiću i sporim i brzim skeletnim mišićima. Kao posledica toga, u različitim skeletnim mišićima, eksprimiraju se skeletne ali ne i srčane izoforme. Zbog ekspresije njihove kardiospecifične izoforme, cTnT i cTnI po oslobađanju u cirkulaciju mogu da se koriste kao osetljivi i specifični markeri oštećenja miokarda. (Remppis i sar. 1995, Ricchiuti i sar. 1998, Ricchiuti i sar. 1999).

Analiza serumske koncentracije cTnI ima značajnu ulogu kako kod subkliničkih, tako i kod klinički vidljivih oštećenja miokarda. Ovo je potrebno naglasiti, jer hirurgija i anestezija kod pacijenata mogu izazvati hipoksično oštećenje miokarda i usporiti oporavak nakon hirurške intervencije (Ham i sar., 1997; Schober, 2005).

Oštećenje miokarda usled ishemije, traume, toksina ili inflamacije može biti klinički vidljivo, ali se može manifestovati i subklinički. Takođe, i u ovim stanjima, subkliničkog oštećenja miokarda, određivanje serumske koncentracije cTnI može doprineti bržoj i efikasnijoj terapiji pacijenata (Sleeper i sar., 2001).

Oyama i saradnici (2004) su utvrdili da dolazi do promene u smisli povećanja serumske koncentracije cTnI kod pasa sa kongenitalnom bolešću srca, kardiomiopatijom, degenerativnim oboljenjem valvula i subvalvularnom aortnom stenozom (Burgener i sar., 2006; Pelander i sar., 2008).

Povećana serumska koncentracija cTnI može kod pasa ukazivati i na oboljenja koja mogu dovesti do sekundarnog oštećenja miokarda kao što su sindrom dilatacije i torzije želuca (Schober i sar., 2002; Burgener i sar., 2006), erlihioza (Diniz i sar., 2008; Koutinas i sar., 2012), babezioza (Lobetti i sar., 2002; Lobetti i sar., 2012), lajšmanioza (Silvestrini i sar., 2012), piometra (Hagman i sar., 2007; Pelander i sar., 2008), ujed zmije (Langhor i sar., 2014), oboljenje bubrega (Porciello i sar., 2008; Sharkey i sar., 2009), nekardiološki respiratorni distres (Payne i sar., 2011) i parvoviroza (Kocaturk i sar., 2012).

U kliničkoj praksi, za opštu anesteziju pasa, često se upotrebljava kombinacija medetomidina sa propofolom i sevofluranom. Medetomidin se takođe može koristiti i kao pojedinačni agens za sedaciju pasa (Schmeling i sar., 1991; Cullen, 1996). Uticaj medetomidina kao pojedinačnog agensa i u kombinaciji sa propofolom i sevofluranom na serumsku koncentraciju cTn I nije poznat.

Predmet ove doktorske disertacije je da se utvrdi da li sedacija medetomidinom ili anestezija propofolom i sevofluranom sa ili bez premedikacije medetomidinom može dovesti do povećanja serumske koncentracije cTnI kod pasa.

Ovim istraživanjem bi se dokazalo da li usled sedacije i anestezije dolazi do hipoksičnog oštećenja miokarda kod kardiološki zdravih pasa. Vremenski interval u kome će se određivati serumska koncentracija cTnI je pre sedacije ili opšte anestezije (0h), nakon 6 i 12 časova i četvrtog dana. Kod sediranih pasa će se raditi ultrazvučni pregled abdomena ili ortopedski pregled, a kod anesteziranih pasa će se raditi gastroskopija, kao minimalno invazivna procedura.

Doze medetomidina, kao pojedinačnog agensa za sedaciju pasa, koje se koriste u praksi (0,04 mg/kg i više) su mnogo veće nego doze koje su korišćene u dosadašnjim istraživanjima (Singletary i sar., 2010). Do sada je dokazano da medetomidin u kombinaciji sa butorfanolom ne utiče na promenu serumske koncentracije cTnI. Doze medetomidina koje su do sada korišćene su bile relativno male (0,01 mg/kg i.v.) i serumska koncentracija cTnI je praćena samo u prvih 24 časa od aplikacije medetomidina (Singletary i sar., 2010).

Uticaj medetomidina na kardiovaskularni sistem zavisi od doze (Ko i sar., 2000). Zbog ove činjenice može se postaviti pitanje, da li medetomidin kao pojedinačni agens za sedaciju pasa, u dozama većim nego što su do sada korišćene u istraživanjima, može dovesti do oštećenja srca usled potencijalne hipoksije miokarda. Ovo oštećenje miokarda, subkliničko ili kliničko, detektovalo bi se povećanjem serumske koncentracije cTnI.

Takođe, ne postoje podaci koji ukazuju da li pojedinačni agensi, propofol i sevofluran, ilikombinacija medetomidinasa propofolom i sevofluranom imaju uticaja na serumsku koncentraciju cTnI. U premedikaciji sa medetomidinom smanjuje se doza propofola i sevoflurana do 80%, što znatno umanjuje uticaj ovih anestetika na kardiovaskularni sistem, posebno njihov uticaj na posledičnu hipotenziju zbog vazodilatacije (Short i sar., 1999).

Iz dosadašnje literature poznato je da prilikom hirurških intervencija, kako kod zdravih, tako i kod bolesnih pasa, dolazi do oslobađanja cTnI (Pelander i sar., 2008; Cilli i sar., 2010; Verbiest i sar., 2012). Postavlja se pitanje, da li povećanje serumske koncentracije cTnI dolazi usled samog hirurškog zahvata ili zbog anestezije. Preporuka autora do sada objavljenih radova je da se prati serumska koncentracija cTnI u toku anestezije, kod zdravih pasa, prilikom nekih dijagnostičkih procedura koje ne zahtevaju hiruršku intervenciju (Pelander i sar., 2008; Verbiest i sar., 2012). Zbog toga je kao model neinvazivne dijagnostičke procedure u našem istraživanju izabrana gastroskopija.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. SRČANI BIOMARKERI

National Institutes of Health (NIH) radna grupa je 2001.godine standardizovala definiciju biomarkera (Biomarkers Definitions Working Group, 2001) kao parameter koji se objektivno može izmeriti i oceniti kao indikator normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološki odgovor na primenjenu terapije i definisala tipove biomarkera: tip 0-prognostički marker, tip 1-marker biološke aktivnosti (odgovor na terapiju) i tip 2-surogat marker (marker koji substituiše klinički ishod, predviđa terapijsku efikasnost)(Majkić-Singh, 2011).

Karakteristike idealnog srčanog biomarkera bi bile sledeće (Majkić-Singh, 2005.):

- *veličina*: manji markeri izlaze brže iz oštećenog tkiva
- *ćelijska lokalizacija*: rastvorljivi citoplazmatski marker je bolji od strukturnog markera
- *apsolutna srčana tkivna specifičnost*: marker ne treba da postoji u drugim tkivima u fiziološkim ili patološkim uslovima
- *viisoka tkivna specifičnost*: zastupljenost u srčanom tkivu i odsustvo u plazmi
- *specifičnost za ireverzibilno oštećenje*: mora da ima sposobnost razlikovanja reverzibilnog (ishemija) od ireverzibilnog (nekroza) oštećenja
- *izlazak*: izlazak iz miokarda mora da bude potpun nakon oštećenja i u direktnoj proporciji s veličinom oštećenja (veličina infarkta)
- *stabilnost*: marker mora da dostigne maksimalni nivo ubrzo nakon oštećenja i da se zadrži u cirkulaciji nekoliko sati kako bi omogućio pogodan dijagnostički okvir

- *klirens*: marker mora da se uklanja brzo kako bi omogućio dijagnostikovanje ponovnog oštećenja
- *primene*: mora da omogući praćenje reperfuzije, reokluzije ili oba procesa i to pri ranom i kasnom dijagnostikovanju srčanog oštećenja
- *pogodnost određivanja*: treba da postoji mogućnost brzog, kvantitativnog i pristupačnog određivanja markera u punoj krvi.

Za mnoge novootkrivene biomarkere postoji eksperimentalni dokaz koji podržava njihovu patofiziološku ulogu i preliminarnu korisnost za kliničku primenu. Kriterijumi koji novi srčani biomarker mora da ispuni za definitivnu kliničku implementaciju su (Panteghini, 2010):

- definisan analitički metod, ispitani preanalitički faktori koji mogu da utiču na rezultat određivanja (tip i stabilnost uzorka, analitički faktori-karakteristike kalibratora, specifičnost antitela, osetljivost i preciznost, interferencije)
- definisana osetljivost/specifičnostu specifičnom kontekstu (razmotriti prevalenciju bolesti): prediktivna vrednost
- definisana optimalna/e "cut-off" (granica odlučivanja) vrednost/i (često zavise od metode)
- vreme merenja (kinetika oslobađanja biomarkera)
- evaluacija vrednosti markera u smislu postavljanja dijagnoze i procene rizika kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (AKS)
- uticaj na lečenje pacijenta i ishod bolesti i isplativost.

Prava revolucija na polju srčanih markera beleži se početkom devedesetih godina prošlog veka, sa otkrićem troponina. Srčani troponin je u odnosu na sve poznate markere, biomarker izbora za dijagnozu nekroze miokarda zbog velike osetljivosti i specifičnosti za oštećenje/nekrozu miokarda. Danas je troponin inkorporiran u univerzalnu definiciju infarkta. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda (AIM) postavlja se detekcijom povećanja i/ili smanjenja srčanih biomarkera (naročito troponina) sa najmanje jednom koncentracijom većom od 99-togpercentila zdrave populacije i najmanje jednim simptomom ishemije (promene u EKG, pojava patološkog Q talasa u EKG ili dokaz novog gubitka vijabilnosti miokarda ili nove regionalne abnormalnosti u pokretljivosti zida). National Academy of Clinical Biochemistry je u 2007.

godini izdala skoro identične preporuke (Thygesen i sar. 2007, Apple i sar. 2007, Morrow i sar. 2007). Treba naglasiti da optimalna preciznost (% koeficijent varijacije (KV)) na 99-tom percentilu za svaki korišćeni test za određivanje troponina trebala bi da bude $< 10\%$.

Otkriće biomarkera dovelo je do neslučenih mogućnosti u istraživanju ateroskleroze i koronarne bolesti, rane dijagnostike i mogućnosti boljeg prepoznavanja rizika, biomarkerima usmerene terapije i boljeg određivanja kratkoročne i dugoročne prognoze bolesnika. Mnogi biomarkeri poseduju izuzetno visoku specifičnost i senzitivnost, kao i pogodno vreme pojavljivanja i iščezavanja iz plazme. Otkriveni su markeri koji dominantno ukazuju na procese inflamacije, tromboze/fibrinolize, neurohumoralne aktivnosti i nestabilnosti unutar samih plakova (Newby, 2000; Keller i sar., 2009; Willemsen i sar., 2009).

Biomarkeri rupture plaka, biomarkeri ishemije i biomarkeri miokardnog naprezanja mogu obezbediti raniju procenu rizika za pacijenta. Marker miokardne nekroze u humanoj medicini su: mioglobin, glikogen fosforilaza BB (GPBB), protein vezane masne kiseline (FABP), kreatin kinaza (CK-MB), troponin I i troponin T (Futterman i sar., 2002; Ciric, 2006; Weber i sar., 2008).

Srčani troponini se u humanoj medicini mogu primenjivati kod različitih kliničkih stanja kod pacijenata bez jasne kliničke slike srčane ishemije. Neka od tih stanja su: traume srca, urođene srčane mane, hipertenzija, hipotenzija, hronična slabost bubrega, pacijenti sa dijabetesom, miokarditisom, plućnom embolijom, sepsom, amiloidozom, pacijenti na hemoterapiji (Lauer i sar., 1997, Spies i sar., 1998, Del Carlo i sar., 1999; Giannitsis i sar., 2000; Cardinale i sar., 2000).

Glavno pitanje koje se i danas postavlja odnosi se na izbor najpreciznijeg srčanog biomarkera i njegovu pojedinačnu upotrebu ili istovremenu upotrebu više srčanih biomarkera za brzu i efikasnu, kao i ekonomski opravdanu detekciju oštećenja srca. U radu koji je publikovan od strane Evropskog udruženja kardiologa i Američkog kardiološkog koledža dolazi se do zaključka da su srčani troponini najviše specifični i senzitivni u odnosu na druge srčane biomarkere u dijagnozi nekroze miokarda. (Alpert i sar., 2000).

2.2. SRČANI TROPONIN I

Srčani troponin I je prepoznat kao najpouzdaniji i najsenzitivniji biomarker koji ukazuje na oštećenje miokarda u humanoj medicini, u odnosu na izoenzim kreatin kinaze (CK-MB), ali i u odnosu na druge srčane biomarkere kao što je srčani troponin T (Adams i sar., 1993; La Vecchia i sar., 2000).

Brojne studije su pokazale, da su konstantni regioni cTnI stabilni delovi molekula i nisu specifični za vrstu (Cummins i sar., 1987; Hastings, 1996; Collinson i sar., 2001).

2.2.1. Referentne vrednosti kod zdravih pasa i mačaka

Adin i saradnici (2006) su merili serumsku koncentraciju cTnI na tri različita analizatora. Analizatori koji su korišćeni su: Biosite Triage Meter (Biosite Inc, San Dijego, Kalifornija), Dade-Behring Stratus (Dade-Behring, Newark, Danska) i Beckman-Coulter Access (Beckman Coulter Inc, Fullerton, Kalifornija). U studiju je uključeno 23 psa sa kardiološkim problemima. Koncentracija cTnI određivana je korišćenjem enzimskih imuno testova. Serumaska koncentracija cTnI kod bolesnih pasa je bila <0,05-5,72 ng/ml (Biosite), 0,02-11,1 ng/ml (Access) i 0,02-9,73 ng/ml (Stratus). Analizom rezultata ustanovili su da postoji visoka korelacija između testova upotrebljenih na ova tri analizatora. Analizirana varijabila je bila niža za Access (1,2-10,4%) a viša za Stratus (4,8-33,6) i Biosite (2,8-16,5%). Autori sugerišu na referentne vrednosti kod pasa koje se podudaraju sa referentnim vrednostima dobijenim i u ostalim objavljenim studijama (Sleeper i sar., 2001; Oyama i sar., 2004; Adin i sar., 2005), to su za Biosite <0,05-0,12 ng/ml, Stratus <0,03-0,07 ng/ml i Access 0,01-0,11 ng/ml.

Sleeper i saradnici (2001) objavili su studiju u kojoj su odredili vrednosti koncentracije cTnI u plazmi kod zdravih pasa i mačaka. Oni su uzorkovali krv od 41 psa i 21 mačke koji su klinički i kardiološki bili zdravi, starosne kategorije od 5 meseci do 10 godina. Psi uključeni u ovu studiju su bili i mešanci i rasni psi, a mačke su sve bile mešanci. Jedan do 3 ml krvi su uzorkovali u vakutajnere sa litium heparinom i merenje su radili dva časa nakon uzorkovanja. Određivanja su urađena na Straus CS analizatoru. Analitička senzitivnost testa za određivanje cTnI bila je 0,03 ng/ml. Koncentracija cTnI kod zdravih mačaka je bila u intervalu od <0,03 do 0,16 ng/ml, a kod pasa od <0,03 do 0,07 ng/ml. Na osnovu ovih podataka oni su zaključili, da je koncentracija cTnI u serumu kod zdravih pasa ista kao i kod ljudi (0,0 do 0,04

ng/ml). Srednja vrednost serumske koncentracije cTnI kod mačaka je veća nego kod pasa sa širim opsegom. Autori takođe na osnovu rezultata i ostalih studija ukazuju, da se cTnI može koristiti kod pasa i mačaka kao senzitivni biomarker za detekciju oštećenja miokarda (Cummins i sar., 1987).

Spratt i saradnici. (2005) su sproveli studiju na kardiološki zdravim psima kod kojih su bile rađene dijagnostičke procedure kao što je ultrasonografija, radiografija i elektrokardiografija. Od svih pasa u studiji su uzimali 4 do 5 ml krvi, zatim centrifugirali na 3000 rpm 10 minuta. Odvajali su serum i čuvali ga do analiziranja na -20°C . Serumsku koncentraciju cTnI su određivali korišćenjem komercijalnog testa Immulite Troponin I (Diagnostic Products Corporation, Kalifornija) na analizatoru Immulite. Granica detekcije ovog testa za određivanje koncentracije troponina je 0,05 ng/ml. Rezultati koje su dobili, ukazuju na to da je srednja vrednost serumske koncentracije cTnI kod pasa bila 0,05 ng/ml (referentne vrednosti 0,05 do 0,24 ng/ml), gde je 81% pasa imalo serumsku koncentraciju ispod granice detekcije, a 92% pasa je imalo ispod 0,1 ng/ml. Na osnovu rezultata i u poređenju sa drugim studijama Spratt i saradnici preporučuju upotrebu Immulite Troponin I testa za merenje serumske koncentracije cTnI kod pasa.

2.2.2. Srčani troponin I kod pasa sa bolešću srca

U veterinarskoj medicini kod pasa infarkt miokarda je retka pojava i u ovakvim situacija određivanje serumske koncentracije cTnI ima malo značaja. Međutim, značaj serumske koncentracije cTnI kod pasa se ogleda u tome, da se prepoznaju potencijalno kritični kardiološki pacijenti i pacijenti sa nepecifičnim simptomima vezanim za kardiovaskularni sistem (Swynghedaue, 1999).

Oyama i saradnici (2004) su objavili studiju, gde su želeli da utvrde, da li dolazi do promene serumske koncentracije cTnI kod pasa sa kongenitalnom bolešću srca, kardiomiopatijom (CM), degenerativnim oboljenjem valvula (MVD) i subvalvularnom aortnom stenozom (SAS). U studiji je učestvovalo 269 pasa. Serumsku koncentraciju cTnI su određivali na Access analizatoru (Beckman Coulter, Inc., Kalifornija) sa granicom detekcije od 0,02 ng/ml. Na osnovu dobijenih rezultata oni su zaključili da je kod 179 zdravih pasa srednja vrednost cTnI bila 0,03 ng/ml. U poređenju sa zdravim psima, srednja vrednost serumske koncentracije cTnI je bila povećana kod pasa sa CM (0,14 ng/ml; raspon 0,03-1,88 ng/ml; $p < 0,001$; $n=26$), kod pasa sa

MVD (0,11 ng/ml; raspon 0,01-9,53 ng/ml; $p < 0,001$; $n = 37$) i kod pasa sa SAS (0,08 ng/ml; raspon 0,01-0,94 ng/ml; $p < 0,001$; $n = 30$). Kod pasa sa CM i MVD uočena je korelacija između serumske koncentracije cTnI i veličine leve pretkomore i komore.

Istraživanja koja su objavili Shaw i saradnici (2004) ukazuju na to da postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI kod pasa sa perikardijalnom efuzijom u odnosu na kontrolnu grupu. Oni su takođe dokazali, da psi sa perikardijalnom efuzijom kao posledicom srčanog hemangiosarkoma imaju višu serumsku koncentraciju cTnI u odnosu na pse sa idiopatskom perikardijalnom efuzijom.

U studiji koju su 2009 godine objavili Bakirel i saradnici želeli su, da procene ulogu serumske aktivnosti cTnI, laktat dehidrogenaze (LDH), srčanog troponina T (cTnT) i MB izoenzima kreatin kinaze (CK-MB) prilikom detekcije oštećenja miokarda kod pasa sa hroničnom insuficijencijom mitralnih valvula (CMVD). Oni su istraživanje obavili na 55 pasa kod kojih je dijagnostikovana CMVD. Aktivnost LDH su određivali na analizatoru MTS 1024, Clinical analyzer, Japan). Serumsku aktivnost cTnI su merili koristeći enzimoimunofluorometrijski metod (Dade Behring, Rueil-malmaison, France). Minimalna detektovana koncentracija je bila 0,01 ng/ml. Serumsku aktivnost cTnT i CK-MB su određivali korišćenjem elektro-hemiluminiscentnog imuno testa na analizatoru Elecsys-1010 (proizvođača Roche-Diagnostic, Singapore). Minimalna detektovana aktivnost je bila 0,01 ng/ml i 1,0 I. J./l. Rezultati ukazuju na to, da je srednja vrednost serumske aktivnosti cTnI bila statistički značajno veća kod pasa sa CMVD u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$). Takođe su zaključili da postoji značajno povećanje i serumske aktivnosti cTnT i LDH kod pasa sa CMVD u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$ i $p < 0,05$). Na kraju su zaključili, da su srčani biomarkeri cTnI i cTnT mnogo pouzdaniji i preciznije ukazuju na oštećenje miokarda i davanje prognoze kod pasa sa CMVD u odnosu na LDH i CK-MB.

Polizopoulou i saradnici (2014.) su želeli da dokažu svrhu odnosno značaj praćenja serumske koncentracije cTnI dva puta nedeljno u toku 6 meseci kod pasa sa mitralnom valvularnom degeneracijom (MVD). U svoju studiju su uključili 46 pasa koje su podelili u tri grupe na osnovu kliničkih znakova koje su ispoljavali. U prvoj grupi su bili psi koji nisu ispoljavali kliničke znake MVD, ali je tokom rutinskog pregleda ustanovljena bolest, drugu grupu su činili psi sa blagim kliničkim znacima MVD, a treća grupa su bili psi sa teškim

kliničkim simptomima MVD. Ovu podelu su napravili na osnovu saveta internacionalnog kardiološkog zdravlja srca malih životinja (International Small Animal Cardiac Healthy Council). Prva grupa pasa u toku 6 meseci nije dobijala medikamentoznu terapiju, a ostale dve grupe jesu. Serumsku koncentraciju cTnI su određivali korišćenjem komercijalnog testa koji se zasniva na hemiluminiscentnom određivanju na analizatoru Advia Centaur CP (Bayer Healthcare Diagnostics, Tarrytown, SAD). Analitička senzitivnost ovog testa bila je 0,006-5,0 ng/ml. Na osnovu dobijenih rezultata zaključili su, da je došlo da značajnog smanjenja serumske koncentracije cTnI kod pasa iz treće grupe nakon što su dobili terapiju. Takođe autori su zaključili, da postoji signifikantna korelacija između kliničke procene i serumske koncentracije cTnI. Preporuka autora je, da se određivanje serumske koncentracije cTnI uvrsti u svakodnevnu kliničku praksu prilikom sumnje ili dijagnostikovanja MVD, jer može pomoći u ranom otkrivanju, tj. pre ispoljavanja kliničkih znaka, te kod procene i praćenja odgovora na terapiju u dužem vremenskom periodu.

Takođe postoje radovi koji sugerišu kontinuirano praćenje serumske koncentracije cTnI kod pasa sa bilo kojim kardiološkim problemima, jer samo praćenje cTnI može ukazati na efikasnost terapije (Shober i sar., 2005). Neki autori sugerišu i praćenje cTnI dva puta na svaka dva meseca i kod nekih urođenih kardioloških mana (Fonfara i sar., 2010).

2.2.3. Srčani troponin I kod različitih oboljenja pasa

Visoka serumska koncentracija cTnI može ukazivati i na oboljenja koja mogu dovesti do sekundarnog oštećenja miokarda kao što su sindrom dilatacije i torzije želuca (Burgener i sar., 2006), erlihioza (Diniz i sar., 2008; Koutinas i sar., 2012), babezioza (Lobetti i sar., 2002; Lobetti i sar., 2012), lajšmanioza (Silvestrini i sar., 2012), piometra (Hagman i sar., 2007; Pelander i sar., 2008), ujed zmije (Langhor i sar., 2014), oboljenje bubrega (Porciello i sar., 2008; Sharkey i sar., 2009), nekardiološki respiratorni distres (Payne i sar., 2011) i parvoviroza (Kocaturk i sar., 2012)

Istraživanje koje su sprovedi Burgener i saradnici (2006) ukazuje na značaj srčanih biomarkera kod pasa sa sindromom dilatacije i torzije želuca, kao i kod tupe traume toraksa. U njihovoj studiji učestvovalo je 28 pasa sa sindromom dilatacije i torzije želuca i osam pasa sa tupom traumom grudnog koša. Svi psi su urgentno zbrinuti, a krv za određivanje serumske koncentracije srčanih biomarkera bila je uzorkovana pre bilo kakvog medikamentnog tretmana, zatim nakon 24 časa i 48 časova. Pored cTnI određivali su i serumsku koncentraciju

cTnT, mioglobina i izoenzim MB kreatin kinaze (CK-MB). Serumsku koncentraciju cTnT i mioglobina su određivali pomoću Cardiac Reader analajzera (Roche Diagnostics Ltd, Rotkreuz, Švajcarska). Dobijeni opseg za cTnT je bio 0,05-2 ng/ml i 30-700 ng/ml za mioglobin. Serumsku koncentraciju cTnI su određivali pomoću analajzera Abbott AxSYM System (Abbott AG, Diagnostics Division, Švajcarska), koji je već korišćen u studiji za određivanje serumske koncentracije cTnI slobodnog i vezanog u kompleksu kod pasa sa babeziom (Lobetti i sar., 2002). Međutim, Burgener i saradnici (2006) su merili serumsku koncentraciju cTnI na još tri analajzera, koji su već korišćeni u dosadašnjim studijama, kako bi uporedili dobijene vrednosti. Ti analajzeri su: OPUS Troponin I (Behring Diagnostics, West-wood, MA), referentne vrednosti su od 0 do 1,37 ng/ml (Schober i sar., 1999), Stratus CS stat (Dade Behring, Newark, DE), referentne vrednosti su od 0 do 0,07 ng/ml (Sleeper i sar., 2001) i Access (Beckman Coulter, Fullerton, CA), referentne vrednosti su od 0,01 do 0,15 ng/ml (Oyama i sar., 2004). Dobijeni rezultati u ovoj studiji ukazuju, da postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između kontrolne grupe i pasa sa sindromom dilatacije i torzije želuca, kao i između kontrolne grupe i pasa sa tupom traumom grudnog koša ($p < 0,001$) ali nema razlike između pasa sa sindromom dilatacije i torzije želuca i tupom traumom grudnog koša. Takođe rezultati ukazuju, da postoji statistički značajna razlika kod pasa sa sindromom dilatacije i torzije želuca između nulte vrednosti i nakon 24 časa, kao i između nulte vrednosti i nakon 48 časova u smislu povećanja serumske koncentracije cTnI ($p < 0,001$).

U studiji, koju su objavili, Pelanderi i saradnici (2008) su hteli da dokažu značaj promene serumske koncentracije cTnI pre i odmah po završetku ovariohisterektomije kod kuja sa piometrom. U studiji je učestvovalo 46 kuja kod kojih je dijagnostikovana piometra. Serumsku koncentraciju cTnI su određivali na analizatoru Immulite (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, SAD). Granica detekcije je bila 0,2 ng/ml. U kontrolnoj grupi koju je činilo 15 pasa kod kojih su radili ovariohisterektomiju bez piometre i mastektomiju, nije bilo povećanja serumske koncentracije cTnI pre hirurškog zahvata, a 13 kuja (28%) sa piometrom od 46 imale su povećanu serumsku koncentraciju cTnI u rasponu od 0,3 do 13,2 ng/ml. Dve kuje u kontrolnoj grupi (13%) su imale povećanje serumske koncentracije cTnI jedan dan nakon hirurškog zahvata (0,4 i 3 ng/ml). Osamnaest kuja (39%) sa piometrom je imalo povećanje serumske koncentracije cTnI odmah nakon hirurškog zahvata (0,3-6,4 ng/ml). Autori su zaključili, da blago do umereno

povećanje serumske koncentracije cTnI kod kuja sa piometrom pre i odmah posle hirurške intervencije nema veliki klinički značaj.

Hamacher i saradnici (2015) su ispitivali značaj određivanja serumske koncentracije cTnI kod pasa sa sindromom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS). U studiji je učestvovalo 60 pasa kod kojih je na osnovu kliničke slike i analiza krvi dijagnostikovano SIRS. Takođe psima je urađen i kardiološki pregled kako bi se isključili psi sa potencijalnim primarnom srčanom bolešću. U kontrolnu grupu su uključili 10 zdravih pasa. Ceo ogled je trajao 28 dana, nakon čega je 41 pas preživeo, 17 eutanazirano, jedan pas je uginuo i jedan je eutanaziran zbog ponovnog pojavljivanja simptoma SIRS-a nakon 28 dana. Krv za određivanje serumske koncentracije cTnI su uzorkovali 1., 2., 3. i 5. dana. Serumsku koncentraciju cTnI su određivali na ADVIA Centaur XP analizatoru (Siemens Healthcare, Munich, Nemačka). Utvrdili su, da postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između preživelih i uginulih pasa, tj. da je serumska koncentracija cTnI veća kod uginulih pasa ($p=0,004$). Serumska koncentracija cTnI se povećala od prvog do drugog dana kod 23 psa (18 je preživeo, 5 je uginulo), a smanjila kod 15 pasa (11 je preživeo, a 4 uginulo). Od prvog do trećeg dana se povećala kod 11 pasa (7 je preživeo, 4 nije), a smanjila kod 12 pasa (9 je preživeo, 3 je uginulo). Pik serumske koncentracije cTnI prvog dana je zabeležen kod 34 psa (20 pasa je preživeo, 14 je uginulo), drugog dana kod 21 psa (18 je preživeo, 3 psa nisu preživela) i treći dan kod 5 pasa (3 su preživela, a dva psa su uginula). Autori zaključuju, da je serumska koncentracija cTnI značajno povećana kod pasa sa SIRS-om, koji nisu preživeli u odnosu na pse koji su preživeli više od 28 dana.

2.2.4. Srčani troponin I kod anesteziranih pasa

U studiji koju su objavili Verbiest i saradnici (2012) ispitivana je perioperativna promena serumske koncentracije cTnI kod pasa. Zapravo oni su želeli da ispituju, da li opšta anestezija utiče na serumsku koncentraciju cTnI kod pasa. U studiji je učestvovalo 18 pasa kod kojih je rađen ortopedski hirurški zahvat. Svi psi su premedicinirani metadonom i.v., zatim je uvođenje u anesteziju rađeno propofolom, a održavanje anestezije izofluranom. U toku intervencije psi su bili na konstantnoj infuziji fentanila. Krv za određivanje serumske koncentracije cTnI je uzorkovana 12 časova pre uvođenja u anesteziju i 12 časova od kraja anestezije. Serumska koncentracija cTnI je određivana Architect STAT Troponin I testom na

analajzeru Architect 2000 (Abbott Laboratories, SAD). Granica detekcije (validacija na ljudima) je 0,01 ng/ml, kalibracioni opseg od 50 ng/ml i analitička senzitivnost <0,01 ng/ml. Kod 55% pasa je došlo do porasta serumske koncentracije cTnI nakon opšte anestezije i autori zaključuju, da kod zdravih pasa nakon opšte anestezije dolazi do porasta serumske koncentracije cTnI.

U sličnim studijama, koje su objavili Saunders i saradnici (2009) i Cilli i saradnici (2010) zaključuje se, da kod 10% odnosno u drugoj studiji kod 14% pasa dolazi do povećanja serumske koncentracije cTnI nakon 24 časa od anestezije. Međutim ove razlike Verbiest i saradnici tumače upotrebom senzitivnijih testova za određivanje serumske koncentracije cTnI. Naime Saunders i saradnici kao i Cilli i saradnici su u svom radu koristili Immulite analizator sa granicom detekcije od 0,2 ng/ml. U radu koji su objavili Saunders i saradnici nijedan pas od 20 pasa nije imao serumsku koncentraciju cTnI iznad granice detekcije pre opšte anestezije, a u radu Cilli i saradnici 12 pasa od 105 (11%) je imao serumsku koncentraciju cTnI iznad granice detekcije pre opšte anestezije. Međutim Verbiest i saradnici prvi upotrebljavaju Architect STAT troponin I kao visoko specifični test ali zbog relativno malog broja pasa ne mogu doneti zaključke o referentnim vrednostima serumske koncentracije cTnI.

2.3. MEDETOMIDIN

Medetomidin je klasifikovan u grupu alfa-2-adrenergičkih agonista i široko je rasprostranjen u kliničkoj praksi za izazivanje sedacije i analgezije (Vainio, 1989). To je smeša dva optička izomera, levo-izomer, levomedetomidina i dekstro-izomer, deksmedetomidina. Levomedetomidin se smatra farmakološki inertnim dok deksmedetomidin indukuje sve relevantne alfa-2-adrenoreceptorom posredovane efekte (Virtanen, 1986; Kuusela i sar., 2000).

2.3.1. Farmakološke karakteristike

Medetomidin je visoko selektivan za alfa-2-adrenoreceptore, odnos za vezivanje na alfa-2 i alfa-1-receptore je 1620:1 (Virtanen, 1986). Alfa-2-adrenoreceptori su podgrupa alfa adrenergičkih receptora koji se nalaze u centralnom nervnom sistemu i praktično u svakom perifernom tkivu. (Vainio, 1997). Alfa-2-adrenoreceptori su sastavljeni od velikog broja subtipova kao što su alfa-2a, alfa-2b, alfa-2c i alfa-2d (Scheinin i sar., 1989; Vainio, 1997). Podela na ove subtipove je izvršena na osnovu klasičnih farmakoloških i molekularnih ispitivanja i svi podtipovi su distribuirani širom centralnog nervnog sistema (Scheinin i sar.,

1989; MacDonald i sra., 1995). Različita gustina i raspoređenost određenih subtipova alfa-2-adrenoreceptora kod ljudi i životinja dovela je do značajne razlike u dozama i efekta medetomidina. Klinički posmatrano najznačajni je sub tip alfa-2a koji određuje stepen svesnog stanja i budnost i alfa-2b koji je odgovoran za nastajanje periferne vazokonstrikcije (Vainio, 1997). Alfa-2a dominira kod pasa i pacova u moždanom stablu (Schwartz i sar., 1999), a alfa-2d u moždanom stablu ovaca (Schwartz i sar., 1998). Klinički stepen sedacije i analgezije dobijen aplikacijom alfa-2-adrenergičkih agonista ne zavisi samo od broja i rasprostranjenosti subtipova već i od afiniteta i selektivnosti za alfa-1 ili alfa-2 receptore. Većina trenutno klinički raspoloživih alfa-2-adrenergičkih agonista može aktivirati alfa-1 adrenoreceptore. Alfa-1 adrenoreceptori imaju određenu ulogu u delovanju nespecifičnih agenasa, kao što je ksilazin. Aktivacija alfa-1 receptora dovodi do uzbuđenja, uznemirenosti, povećanja lokomotorne aktivnosti i budnosti (Puumala i sar., 1997). Ovi efekti se mogu primetiti kod upotrebe visokih doza ksilazina (4-8 mg/kg) (Ambrisko i sar., 2002).

Zbog svoje lipofilne strukture medetomidin se brzo apsorbuje posle intramuskularne aplikacije i dostiže maksimum koncentracije u plazmi za približno pola sata (Salonen, 1989). Intravenska aplikacija medetomidina dovodi do bržeg delovanja i jačeg kardiovaskularnog efekta u odnosu na intramuskularnu aplikaciju (Pypendop i sar., 1998). Medetomidin se eliminiše iz organizma relativno brzo uz vreme poluraspada u rasponu od 1 čas do 1,3 časa (Kuusela i sar., 2000; Salonen, 1989).

Pozitivni efekti koje prouzrokuje aplikacija medetomidina su isti kao i kod drugih lekova iz grupe alfa-2-adrenergičkih agonista a to su: sedacija, analgezija, mišićna relaksacija i anksiolitički efekat. Dat u premedikaciji medetomidin značajno redukuje doze indukcionog sredstva kao i inhalacionih anestetika za održavanje opšte anestezije (Sinclair, 2003). Pored pozitivnih efekata u literaturi su opisani i negativni efekti medetomidina kao što su bradikardija, aritmije, hipertenzija ili hipotenzija što ukazuje na kontrolisanu i opreznu primenu medetomidina u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Sinclair, 2003).

Sve veće interesovanje za korišćenje alfa-2-adrenergičkih agonista u veterinarskoj anesteziji je zbog pozitivne osobine ovih agenasa da prouzrokuju dobru sedaciju i zadovoljavajući anksiolitički efekat. Ovi efekti su posredovani receptorima koji se nalaze pre svega u lokusu coeruleusu (De Sarro i sar. 1987; Correa-Sales i sar., 1992). Alfa-2-adrenergički

agonisti se vezuju i suštinski menjaju membranu alfa-2 adrenoreceptora, sprečavajući tako dalje oslobađanje neurotransmitera noradrenalina. Generalno, noradrenalin je neophodan za stanje budnosti i uzbuđenja, ako je njegovo oslobađanje blokirano kao posledica dolazi do sedacije. Nemogućnost da se postigne optimalna sedacija upotrebom alfa-2-adrenergičkih agonista može nastati zbog povećanog straha, stresa, uzbuđenja ili bola. U takvim stanjima dolazi do povećanja koncentracije endogenog nivoa kateholamina koji smanjuju efekat alfa-2-adrenergičkih agonista. Kod ekstremno uzbuđenih pacijenta može izostati sedativni efekat medetomidina. Zadovoljavajuća sedacija se može postići aplikacijom medetomidina u mirnoj i tihoj prostoriji bez ostalih životinja u okruženju sa što manje stresa. Psi koji su zadovoljavajuće sedirani medetomidinom mogu iznenada postati jako uznemireni, a takođe dokazana je i velika osetljivost na zvučne stimuluse kod pasa sediranih medetomidinom (Clarke, 1989).

Medetomidin i u novije vreme deksmedetomidin se obično koriste u kliničkoj praksi za sedaciju i analgeziju pasa za kratke, neinvazivne procedure ili kao deo anestetičkog protokola vezan za premedikaciju. Uprkos pozitivnim kliničkim efektima ovog leka postoje dva značajna razloga za ograničavanje njihove upotrebe u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a to su njihov uticaj na kardiovaskularni sistem i ograničeno trajanje nakon jedne aplikacije leka u bolusu. U studiji koju su objavili Kuo i saradnici (2004) nakon jednokratne aplikacije medetomidina intravenski u dozi od 0,02 mg/kg psi leže u lateralnom položaju 103 minuta, a nakon 154 minuta normalno hodaju.

Jedan od osnovnih razloga za korišćenje medetomidina u svakodnevnoj kliničkoj praksi je taj što on značajno redukuje dozu ostalih injekcionih anestetika, kao i inhalacionih (Vainio, 1997). Kod pasa sediranih sa medetomidinom dolazi do značajnog smanjenja doze propofola za uvođenje u anesteziju zbog sinergizma između ovih lekova (Hammond i sar., 1994; Thurmon i sar., 1994). Dokazano je da medetomidin dat u premedikaciji u dozi od 0,02 do 0,04 mg/kg redukuje dozu propofola za indukciju i održavanje anestezije za 75% (Manners, 1990). Medetomidin takođe kod pasa dat u premedikaciji dramatično redukuje minimalnu alveolarnu koncentraciju (MAK) inhalacionih anestetika (Bloor i sar., 1992). Mehanizam kojim alfa-2-adrenergički agonisti potenciraju efekte inhalacionih anestetika do sada nisu poznati, jer nemaju zajedničke receptore sa inhalacionim anestheticima, međutim sinergizam sigurno postoji,

jer dolazi do povećanja provodljivosti kalijuma i hiperpolarizacije neurona u mozgu (Scheinin i sar., 1989).

Preporučene doze medetomidina kao sedativa i analgetika kod pasa su 750 mikrograma/m² i.v. ili 1000 mikrograma/m² i.m. što odgovara dozi od 0,02 mg/kg i.v. i 0,04 mg/kg i.m. Sedacija nastaje u roku od i jednog minuta nakon intravenske aplikacije, a za 5 minuta nakon intramuskularne aplikacije. Niže doze se preporučuju za intravensku aplikaciju. U opsegu ovih doza medetomidin prouzrokuje sedaciju, analgeziju i mišićnu relaksaciju ali endotrahealna intubacija nije moguća. U dozi od 0,03 mg/kg i.m. medetomidin dovodi do sedacije koja traje 70 do 90 minuta (Vainio i sar., 1989). U literaturi je opisano, da veće doze medetomidina (0,08 mg/kg) neće prouzrokovati dublji stepen sedacije, već će samo produžiti vreme trajanja sedacije (Vainio i sar., 1989).

Jedna od prednosti upotrebe medetomidina u kliničkoj praksi je reverzibilnost njegovog efekta sa α_2 antagonistima kao što je atipamezol (Sinclair, 2003). Atipamezol pokazuje individualnu selektivnost i afinitet za α_2 i α_1 receptore slično kao i sam medetomidin. Na osnovu ove činjenice tj. visoke selektivnosti i specifičnosti za α_2 i α_1 receptore kako medetomidina tako i atipamezola, aplikacijom atipamezola kod pasa se postiže identično stanje kao i pre sedacije. Ova vrsta kompetitivnog antagonizma je izuzetno važna usled mogućih komplikacija vezanih za kardiovaskularni sistem ili u slučaju predoziranja medetomidinom. (Vainio, 1997).

Atipamezol dat u dozi od 4 do 6 puta većoj od doze medetomidina (u mg/kg), aplikovan i.m., u potpunosti će antagonizovati efekte medetomidina u roku od 3 do 7 minuta (Clarke i sar., 1989). Poluživot atipamezola je dva puta veći od medetomidina (Scheinin i sar., 1989).

2.3.2. Uticaj na kardiovaskularni sistem

Medetomidin kao alfa-2 adrenergički agonista stimulacijom centralnih i perifernih adrenoreceptora značajno utiče na funkcionisanje kardiovaskularnog sistema. Ovaj uticaj medetomidina je od velikog značaja kod pasa kod kojih su prisutni slabost i promene u funkcionisanju kardiovaskularnog aparata (Cullen, 1996; Paddleford i sar., 1999). Najznačajniji negativni efekat medetomidina na kardiovaskularni sistem uključuje bradikardiju praćenu bradiaritmijom (1. i 2. stepen atrioventrikularnog bloka), dramatično smanjenje srčanog odliva i

do 50% povećanje sistemske vaskularne rezistencije (Lammintausta, 1991; Pypendop i sar., 1998). U literaturi se navode dva važna uzroka za nastanak bradikardije pod uticajem medetomidina: prvi razlog je smanjenje simpatičkog tona, a drugi je povećanje sistemske vaskularne rezistencije. Medetomidin smanjuje stvaranje noradrenalina u centralnom nervnom sistemu, tako smanjen simpatički ton rezultira nastajanjem sedacije, ali isto tako dovodi i do smanjenja srčane frekvence (Sinclair, 2003).

Premedikacija sa antiholinergicima prilikom sedacije sa medetomidinom je bila u prošlosti široko rasprostranjena u kliničkoj praksi. Antiholinergici treba da spreče nastanak bradiaritmije i potencijalno smanjenje srčanog odliva (Mirakhur, 1988). Međutim, postoje različita mišljenja u literaturi vezana za korišćenje antiholinergika i medetomidina u premedikaciji (Vainio i sar., 1989; Alibhai i sar., 1996; Cullen, 1996; Pypendop i sar., 1998; Paddleford i sar., 1999; Greene, 1999). U istraživanjima koja su rađena do sada nije uočen pozitivan efekat antiholinergika na kardiovaskularni sistem kod pasa sediranih sa medetomidinom (Sinclair i sar., 2002; Sinclair i sar., 2003). Generalno antiholinergici indukuju povećanje broja srčanih otkucaja što potencira hipertenziju izazvanu alfa-2 adrenergičkim agonistima (Vainio i sar., 1989; Ko i sar., 2001; Sinclair i sar., 2002). Sve ovo može dovesti do infarkta miokarda, velike potrošnje kiseonika i opterećenja srca (Muir, 1978). Preventivno davanje antiholinergika radi sprečavanja bradikardije nastale zbog aplikacije medetomidina, može izazvati početnu tahikardiju i dovesti do poremećaja srčanog ritma (Short, 1991; Ko i sar., 2001). Poremećaj ritma srčanog rada može dovesti do srčanog bloka, prevremenih ventrikularnih kontrakcija i tahikardije. Za sada rutinska primena antiholinergika i medetomidina u kombinaciji nije preporučljiva jer nije dokazana bilo kakva korist, već samo može doći do štetnih efekata kao što je povećanje potrebe miokarda za kiseonikom i mogući nastanak infarkta.

Uticaj medetomidina na periferne alfa-2 adrenoreceptore dovodi do dramatičnog povećanja sistemske vaskularne rezistencije. Ova pojava se klinički može manifestovati kao povećanje arterijskog krvnog pritiska. Rađena su istraživanja gde je medetomidin aplikovan u dozi od 0,04 mg/kg intravensko zdravim psima i uočeno je značajno povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska (u proseku 175 mmHg unutar 3 minuta) (Pypendop i sar., 1998). Ova hipertenzija indukuje refleksnu fiziološku bradikardiju. Brojna istraživanja su dokazala da smanjenje srčanog odliva nije direktno u vezi sa uticajem medetomidina na kontraktilnost

miokarda, ali je indirektno povezano sa povećanjem sistemske vaskularne rezistencije i smanjenjem srčane frekvence (Muir i sar., 1977; Autran de Morais i sar., 1995).

Nakon određenog vremena periferni uticaj medetomidina na kardiovaskularni sistem će se smanjivati i doći u fiziološke granice (Savalo, 1989).Intezitet i dužina trajanja povećane vaskularne rezistencije prouzrokovane upotrebom medetomidina zavisi od više faktora. Neki od njih su selektivnost leka za alfa-2 adrenoreceptore, doza upotrebljena (Pypendop i sar., 1998) i način aplikacije (intravenski ili intramuskularni) (Vainio i sar., 1989).

Arterijski krvni pritisak kod pasa sediranih samo sa medetomidinom u zavisnosti od doze na samom početku se poveća da bi se na kraju vratio do fizioloških granica (Ko i sar., 1996; Ko i sar., 2001).Studije o upotrebi medetomidina kod pasa nisu dokazale hipotenzije, ali je dokazano da postoji trend opadanja vrednosti arterijskog krvnog pritiska do fiziološkog nivoa (Savalo, 1989; Vainio i sar., 1989; Ko i sar., 1996; Pypendop i sar., 1996; Pypendop i sar., 1998; Ko i sar., 2000). Kao primer tome navodi se da kod pasa sediranih medetomidinom u dozi od 0,01 mg/kg intravenski početne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska su bile u proseku 140-160 mmHg da bi se u roku od jedan čas te vrednosti smanjile na prosečnih 90-110 mmHg (Pypendop i sar., 1998) .

Aplikacija medetomidina psima redukuje srčani ritam u pravcu smanjenja broja otkucaja za 30 do 50% (Cullen, 1996).Bradiaritmija izazvana stimulacijom n. vagusa te prvi i drugi stepen atrioventrikularnog bloka su takođe u literaturi zabeleženi kao pojave koje se dešavaju nakon aplikacije medetomidina psima (Short, 1991).Pojava ovih aritmija neće životno ugroziti zdrave životinje i ne moraju se posebno tretirati, jer nastaju zbog stimulacije baroreceptora koji prouzrokuju refleksnu perifernu vazokonstrikciju i smanjenje simpatičkog tonusa. Međutim u literaturi je opisano da medetomidin retko ali može dovesti do pojave srčanog bloka trećeg stepena i sinusnog aresta (Muir i sar., 1996).

U nekim studijama je dokazano da aritmogeni efekat alfa-2-adrenergičkih agonista zavisi od njihove selektivnosti, doze i načina primene (Lemke i sar., 1994).Uprkos tome što doprinosi nastanku bradiaritmijske, medetomidin nema sposobnosti da poveća osetljivost miokarda na adrenalin i samim tim indukuje aritmije. Manje selektivni alfa-2-adrenergički agonisti su više aritmogeni od visoko selektivnih alfa-2-adrenergičkih agonista koji sprečavaju adrenalin da dovede do pojave aritmija.

Aplikacijom α_2 antagoniste atipamezola kod pasa, sediranih sa medetomidinom, može doći do pojave hipotenzije, tahikardije, uzbuđenja, ali i do poništavanja analgetskog efekta medetomidina (Maze i sar., 1991). Nagle promene u funkciji kardiovaskularnog sistema kod pasa se mogu javiti nakon i.v. aplikacije atipamezola. Preporuka autora je i.m. aplikacija, kako bise omogućilo postepeno buđenje i minimalizovale preomene u vrednostima krvnog pritiska, srčane frekvence i srčanog odliva (Greene, 1999).

Prolazna hipotenzija se ipak može javiti i nakon i.m. aplikacije atipamezola kod pasa sediranih medetomidinom. Međutim, ovakva prolazna hipotenzija nije klinički značajna kod zdravih i stabilnih pasa (Vainio, 1990).

Aplikacija atipamezola kod pasa koji nisu sedirani može dovesti do slabih ekscitatornih efekata i povećanja plazma koncentracije noradrenalina (Lammintausta, 1991).

Atipamezol nije registrovan za i.v. aplikaciju zbog mogućih komplikacija, ali u urgentnim situacijama preporučuje se i.v. aplikacija (Sinclair, 2003).

2.4. PROPOFOL

U veterinarskoj praksi je veoma česta upotreba propofola kao samostalnog anestetika ili u kombinaciji sa drugim anestheticima (Funkquist i sar. 1997; Bayan i sar., 2002). Takođe zabeležena je njegova upotreba kod mačaka (Cassu i sar., 2003; Mendes i sar., 2003) i ovaca (Reid i sar., 1993; Singh i sar., 2003) za kratke procedure (5 do 10 minuta), kao što je pregled usta, dijagnostička ultrasonografija, uklanjanje manjih tumora, kastracija, ovariektomija, biopsija, drenaža apscesa i ušivanje manjih rana.

U kliničkoj veterinarskoj praksi propofol se može koristiti kod pasa kao samostalni anestetik ili u kombinaciji sa trankilajzerima, barbituratima, opioidima i inhalacionim anestheticima (Funkquist i sar., 1997; Bayan i sar., 2002).

Yoo i saradnici (2002) su nakon poređenja tiopentala i propofola došli do zaključka da je propofol mnogo bolje indukciono sredstvo kod pasa, kao i da je kontinuirana infuzija propofola bolja od naizmeničnih bolus aplikacija. Takođe prednost propofolu u odnosu na tiopental daju i Funkquist i saradnici (1997) na osnovu rezultata broja preživelih štenaca nakon carskog reza kod kuja kod kojih je anestezija indukovana propofolom.

Apnea nakon održavanja anestezije propofolom kod pasa se mnogo češće javlja u odnosu na anesteziju inhalacionim anestetima, ali ređe u odnosu na bolus aplikaciju propofola (Watkins i sar., 1987; Morgan i sar., 1989; Weaver i sar., 1990; Sano i sar., 2003). Bufalari i saradnici (1997) su ukazali na čestu pojavu post-indukcione apneje nakon aplikacije propofola. Oni su zabeležili apneju kod 75% pasa ako je propofol bio aplikovan u roku od 30-60 sekundi, a Murison (2001) je zabeležio kod 60% pasa ako je propofol bio aplikovan u roku od 20-30 sekundi.

2.4.1. Farmakološke karakteristike

Propofol je derivat alkilfenola (2,6-di-izopropil fenola) i spada u grupu anestetika, koji se odlikuju brзом indukcijom, zadovoljavajućim stepenom sedacije, dobrom hemodinamskom stabilnošću i brzim oporavkom (Watkins i sar., 1987; Weaver i sar., 1990; Sharma, 2010). Koristi se za uvođenje u opštu anesteziju ili totalnu intravensku anesteziju pasa i mačaka. Podjednako dobro deluje na konje i svinje, ali se iz ekonomskih razloga ne primenjuje puno kod ovih vrsta životinja (Jezdimirović, 2010). Brzo se metaboliše u organizmu, ne pokazuje bilo kakve znake kumulativnog efekta. Nakon bolus aplikacije ili konstantne infuzije propofola dolazi do veoma brzog oporavka. Omogućava brzo, sigurno uvođenje u anesteziju prilikom sprovođenja opšte anestezije (Hall i sar., 1987; Short i sar., 1999).

Studije sprovedene u ranim 1970. godinama pokazale su da neki derivati fenola imaju hipnotičko svojstvo i mogu se koristiti kao injekcioni anestetici. Ova istraživanja su doprinela razvoju novog molekula 2,6-di-izopropil fenola. Prva klinička ispitivanja koja su sproveli Kay i saradnici (1980) na ljudima ukazala su na veliki potencijal ovog jedinjenja kao injekcionog anestetika. Tokom poslednjih 10 do 15 godina propofol postaje sve popularniji kao intravenski anestetik za indukciju i održavanje opšte anestezije u veterinarskoj kliničkoj praksi.

Prva formulacija koja je uključena u kliničko ispitivanje sadržala je 1% rastvora propofola i 16% rastvora kremofora (organskog rastvarača za injekcione farmaceutske formulacije). Međutim neki neželjeni efekti kao što su jak bol prilikom aplikacije (Major i sar., 1981) i anafilaktička reakcija (Dye i sar., 1980) primećeni su tokom ranih kliničkih ispitivanja. Zbog ovih neželjenih reakcija dolazi do unapređenja djuvansa u injekcionim formulacijama propofola.

Formulacija propofola koja se danas najviše koristi predstavlja emulziju ulja i vode bez prisustva konzervansa. Iz ovih razloga savetuje se da svaka boca propofola ako je otvorena i nije iskorišćena u roku od šest sati bude bačena. Na taj način bi se smanjio rizik od kontaminacije i eventualnih negativnih uticaja na zdravlje pacijenta. Zbog ekonomske opravdanosti danas se u veterinarskoj kliničkoj praksi koristi i alternativna formulacija koja u sebi sadrži 2% benzil-alkohol kao konzervans. Ovakav konzervans pokazao se kao veoma koristan protiv gram pozitivnih bakterija, plesni i gljivica i malo manje efikasan protiv gram negativnih mikroorganizama (Brunson, 2005).

Propofol je anestetik koji ne proizvodi analgeziju i kompletnu mišićnu relaksaciju. Iz ovog razloga kombinuje se sa analgeticima i relaksantnim lekovima. Dokazano je da propofol poseduje antikonvulzivna svojstva, slična tiopentalu (Lowson i sar., 1990; DeRiu i sar., 1992).

Tačan mehanizam njegovog delovanja još nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, do sadašnja istraživanja navode da propofol dovodi do povećanja gabaergičke transmisije u centralnim neuronima kore i drugih delova mozga. (Sharma,, 2010).

Za razliku od barbiturata propofol ne deluje antinociceptivno (Briggs i sar., 1982).

Propofol, kao slaba organska kiselina sa pKa 11,0 ostaje skoro u potpunosti nejonizovan u krvi. Intezivno se vezuje za plazma albumine. Nakon bolusne injekcije propofola njegova koncentracija u plazmi pada brzo. To se dešava zbog preraspodele propofola iz mozga i tkiva sa većom perfuzijom u tkiva sa manjom perfuzijom (mišići i masti). Propofol se dalje veoma brzo biotransformiše u jetri u sulfatni i glukuronski konjugat koji nemaju hipnotička svojstva. Eliminacija se odvija putem urina, pri čemu se manje od 1% izlučuje u nepromenjenom obliku (Bowman, 1989).

Nastajanje brzog, početnog efekta nakon aplikacije propofola posledica je njegove brze distribucije u centralni nervni sistem. Kratko trajanje efekta propofola i brzo buđenje rezultat su brze preraspodele propofola od mozga ka drugim tkivima (Zoran i sar., 1993). Propofol se brzo biotransformiše, čak 10 puta brže nego tiopenton kod ljudi (Shafer, 1993).

2.4.2. Uticaj na kardiovaskularni sistem

Propofol dovodi do depresije miokarda i vazodilatacije, slično kao i barbiturati, ali za razliku od barbiturata ne dovodi do kompezatornog povećanja frekvence srca. Propofol ne senzibilizuje miokard na aritmije. Neka klinička ispitivanja ukazuju na to da nastala hipotenzija je u direktnoj vezi sa aplikacijom propofola, ali se ne slažu oko toga da propofol ima direktan uticaj za nastajanje bradiaritmije (Thomson i sar., 1987).

Ikeno i saradnici (1998) su proučavali uticaj propofola na sinoatrijalni čvor, intraatrijalno provođenje i atrioventrikularni čvor, u cilju da se dokaže direktan efekat propofola na srce. Došli su do zaključka da propofol nema uticaj na gore navedene tačke u srcu i dokazali da nema promena u frekvenci srca usled smanjenja arterijskog pritiska, te samim tim dokazali da propofol nema direktan uticaj na funkcionisanje srca kod pasa.

Uvođenje u anesteziju sa propofolom kod pasa je praćeno smanjenjem arterijskog pritiska što je povezano sa smanjenim krvnim izlivom i sistemskim vaskularnim otporom (Cummings i sar., 1984; Stephen i sar., 1986). Ove promene koje se javljaju mogu biti posledica aktivnosti simpatičkog nervnog sistema usled gubitka svesti. Međutim, druge studije rađene na ljudima ukazuju na to da je depresija kardiovaskularnog sistema mnogo veća nakon aplikacije propofola u poređenju sa tiopentalom (Fahy i sar., 1985; Patrick i sar., 1985), metoheksitalom (Mackenzie i sar., 1985) i alfaksalon-alfadolonom (Cummings i sar., 1985). Ove razlike mogu biti u vezi sa postignutom dubinom anestezije, mada neki autori navode da su korišćene ekvivalentne doze anestetika (Grounds i sar., 1985). Još uvek je moguće da ove razlike u depresiji kardiovaskularnog sistema između agenasa mogu biti zbog različitih efekata centralnog nervnog sistema. Goodchild i saradnici (1989) i dalje ne isključuju direktan efekat propofola na kardiovaskularni sistem.

Musk i saradnici (2005) su na psima postigli četiri puta veću koncentraciju propofola u plazmi u odnosu na najčešće korišćenu i zaključili su da kod pasa ne dolazi do pojave hipotenzije ili bradikardije bez obzira što srednji arterijski pritisak ima tendenciju opadanja. Takođe Musk i saradnici (2007) govore o tome da kod pasa sa perzistentnim aortnim lukom u toku anestezije sa propofolom i remifentanilom nisu uočene bilo kakve hemodinamske promene. Mogućnost nastanka hipotenzije kod pasa nakon konstantne infuzije propofola u dozi od 0,4 mg/kg/minuti

nakon premedikacije sa acepromazinom je takođe bila niska (Keegan i sar., 1993; Nolan i sar., 1993)

Amengual i saradnici (2013) su u svojoj studiji imali dve grupe zdravih pasa kod kojih su za indukciju kod jedne grupe koristili brzu i.v. aplikaciju propofola, a drugoj grupi brzu i.v. aplikaciju alfaksalona. Zaključili su da se frekvencija srca statistički neznajno smanjuje odmah nakon indukcije sa propofolom. Ova tvrdnja se poklapa sa studijom Cullen i saradnika (1987) i Sellgren i saradnika (1994).

2.5. SEVOFLURAN

Sevofluran je jedan od inhalacionih anestetika koji spada u grupu gasova sa niskom rastvorljivosću u krvi. Sintetizovan je 1960. godine. Međutim tih godina sevofluran nije bio dobro prihvaćen na tržištu, jer su se pored njega razvijali i usavršavali i drugi inhalacioni anestetici. Jedan od glavnih razloga za slabu upotrebu sevoflurana u to vreme bila je njegova potencijalna nefrotoksičnost usled oslobađanja fluoridnih jona tokom njegovog metabolizma. Od tog vremena objavljeni su mnogi radovi u kojima se došlo do zaključka da oslobađanje fluoridnih jona prilikom metabolizma sevoflurana ima veoma nisku nefrotoksičnost (Martis i sar., 1981; Malan, 1995). Postoje podaci koji ukazuju da je maksimalna koncentracija fluoridnih jona nakon anestezije sa sevofluranom (20 mikromola/l) bila pet puta manja od vremenski kraće anestezije sa metoksifluranom (106 mikromola/l) (Brunson i sar., 1979; Martis i sar., 1981). Dalje je dokazano da serumska koncentracija fluoridnih jona nije dobar indikator nefrotoksičnosti (Kharasch i sar., 1995). Takođe je dokazano da su psi manje podložni nefrotoksičnom efektu oslobođenih fluorida u poređenju sa ljudima (Greene, 1996).

Sevofluran je tek 1990. godine „reotkriven“ u Japanu i počinje da se koristi mnogo više u odnosu na druge inhalacione anestetike u humanoj medicini (Brown, 1995). U Sjedinjenim Američkim Državama sevofluran je odobren 1995. godine za upotrebu u humanoj medicini, a u veterinarskoj 1999.

2.5.1. Farmakološke karakteristike

Sevofluran je bezbojna, nezapaljiva tečnost, blagog, karakterističnog mirisa sličnog etru. Sevofluran je stabilan na sobnoj temperaturi i tačka ključanja mu je na 58,6 °C i sa

pritiskom u vaporu od 157 mmHg, stoga se sevofluran mora koristiti u originalnom vaporu (Patel i sar., 1996).

U anesteziologiji mera potentnosti nekog inhalacionog anestetika je minimalna alveolarna koncentracija (MAK), koja predstavlja potrebnu koncentraciju inhalacionih anestetika koja kod 50% pacijenata neće prouzrokovati reakciju na inicijalni rez (Quasha i sar., 1980). Kao što je slučaj sa drugim inhalacionim anestheticima, potentnost sevoflurana je u korelaciji sa njegovom lipidnom rastvorljivošću (Meyer-Overton pravilo). Potentnost sevoflurana je iz ovog razloga niža od halotana i izoflurana, ali je oko tri puta jača od desflurana (Scheller i sar. 1998). Jedna od bitnih karakteristika inhalacionih anestetika je njihova rastvorljivost u krvi izražena kao krv:gas parcijalni koeficijent. Sa krv:gas parcijalnim koeficijentom od 0,69 sevofluran je manje rastvorljiv od ostalih inhalacionih anestetika, ali više rastvorljiv od desflurana (0,42) i azotnog oksidula (0,47) (Eger, 1994). Međutim različite studije mogu imati različite rezultate. Esper i saradnici (2015) u svojoj studiji nalaze da je krv:gas parcijalni koeficijent za izofluran $1,45 \pm 0,12$, za sevofluran $0,74 \pm 0,06$ i za desfluran $0,57 \pm 0,04$. Sevofluran je halogenizovani etar sa kliničkim karakteristikama sličnim izofluranu (Frink i sar., 1994; Brown, 1995). Sevofluran kod pasa ima manji krv:gas parcijalni koeficijent (0,68 naspram 1,46) i veći MAK u poređenju sa izofluranom (2,1% do 2,36% u poređenju sa 1,28% do 1,39%) (Steffey, 1996). Manji parcijalni koeficijent ukazuje na to da anestezija sevofluranom treba da obezbedi bržu indukciju i lakši oporavak u poređenju sa izofluranskom anestezijom. Johnson i saradnici (1998) su dokazali da je indukcija pomoću maske sa sevofluranom kod pasa i mačaka mnogo brža od indukcije sa izofluranom.

Između 95% i 98% udahnutog sevoflurana se eliminiše iz organizma preko pluća. S obzirom da se samo 2% do 5% apsorbirane doze metaboliše u organizmu, metabolički klirens sevoflurana nije od značaja za njegovu farmakokinetiku. Niska rastvorljivost sevoflurana u krvi u poređenju sa izofluranom, enfluranom i halotanom dovodi do brzog farmakokinetičkog efekta, što omogućava lakšu kontrolu anestezije u poređenju sa drugim inhalacionim anestheticima. Njegov prijatan miris i farmakokinetičke karakteristike omogućavaju brzu indukciju pomoću maske (Behne i sar., 1999).

Sevofluran reaguje sa apsorcentima ugljen dioksida i stvara seriju vinil etara, od kojih je najvažniji fluorometil-2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) vinil etar, takođe poznat kao jedinjenje

ili komponenta A (Kenna i sar., 1995). Ova komponenta se prenosi preko pluća i podleže metabolizmu, najverovatnije u bubrezima konjugacijom sa cisteinom stvarajući tako nefrotoksične metabolite. Postoje razlike po vrstama vezane za osetljivost ovog enzima: pacovi su veoma osetljivi na nefrotoksični efekat komponenta A, dok su ljudi veoma slabo osetljivi (Kenna i sar., 1995). U studiji koju su objavili Wallin i saradnici (1975) korišćeno je deset pasa koji su bili tri časa u anesteziji sevofluranom u koncentraciji od 4-5% dovođenim kružnim anesteziološkim sistemom uz protok kiseonika od 500 ml/minuti. Nefrotoksičnost komponente A nije bila dokazana, što je bilo potvrđeno analizama krvi i urina. Kada je sevofluran korišćen pomoću modifikovanog kružnog sistema sa niskim protokom kiseonika kod pacova je komponenta A dovela do pojave nefrotoksičnosti (Muir i sar., 1998).

2.5.2. Uticaj na kardiovaskularni sistem

Sevofluran je inhalacioni anestetik novije generacije. Njegove glavne prednosti su brzo nastajanje i prolazak dejstva, odsustvo nadražajnog efekta na respiratorne puteve i minimalan uticaj na kardiovaskularni sistem (Branson i sar., 1996). Kod ljudi, anesteziranih sa 2% do 3% sevoflurana se frekvenca srca tokom trajanja anestezije nije menjala u odnosu na početnu vrednost (Holaday i sar., 1981). Ove rezultate potvrdila je studija Eberta i saradnika (1995^b), u kojoj su učestvovali ljudi, starosne kategorije između 19 i 30 godina koji su bili anestezirani sevofluranom sa 0,4 do 1,2 MAK (1% do 3%). Došli su do zaključaka da se frekvenca srca kod ovih ispitanika nije menjala tokom anestezije u odnosu na početnu vrednost. Kod zdravih svinja anesteziranih sa 1 i 1,5 MAK sevoflurana sa i bez 50% azot-oksida takođe nije bilo promene u frekvenci srca tokom anestezije u odnosu na početnu vrednost do momenta buđenja (Manohar i sar., 1984). Međutim, postoje radovi čiji rezultati ukazuju na povećanje srčane frekvence za 30% do 40% u odnosu na vrednost frekvence srca pre anestezije, kod pasa anesteziranih sa 1,2-2,0 MAK sevofluranom (Bernard i sar., 1990; Harkin i sar., 1994).

Uticaj inhalacionih anestetika na krvni pritisak u direktnoj je vezi sa srčanim izlivom i promenom vaskularne rezistencije (Ebert i sar., 1995^a). Srčani izliv i vaskularna rezistencija su dve glavne komponente arterijskog pritiska i njihove promene ukazuju na direktne efekte inhalacionih anestetika na srce i glatke mišiće kardiovaskularnog sistema, a sve ovo je pod uticajem indirektnih efekata inhalacionih anestetika na autonomni nervni sistem. Ovi efekti inhalacionih anestetika na arterijski pritisak su dozno zavisni (Ebert i sar., 1995^b). Potvrđeno je

da kod pasa povećanjem koncentracije sevoflurana u toku anestezije dolazi do većeg smanjenja vrednosti arterijskog pritiska u poređenju sa izofluranom (Kazama i sar., 1988; Harkin i sar., 1994; Lerman i sar., 1994; Navarro i sar., 1994).

Međutim, u studiji koja je rađena na svinjama autori su došli do zaključka da je smanjenje srednjeg arterijskog pritiska manje u toku anestezije sa sevofluranom u poređenju sa izofluranom i halotanom u ekvivalentno istim dozama (Manohar i sar., 1984). Takođe, u studiji koja je rađena na pacovima sevofluran nije doveo do smanjenja arterijskog pritiska više u odnosu na halotan (Taylor i sar., 1991). Ovi autori dalje navode da anestezija sevofluranom ima bolji i pozitivniji uticaj na srčani odliv u odnosu na halotan.

U poređenju sa izofluranom, sevofluran dovodi i do relaksacije glatkih mišića i do redukcije kontraktilnosti miokarda. Ovu činjenicu su dokazali na eksperimentalnim psima Bernard i saradnici (1990).

Kod pasa prilikom upotrebe sevoflurana i izoflurana od 1,2 MAK i 2,0 MAK zaključeno je da ni jedan od ova dva anestetika ne utiču na srčani izliv u dozi od 1,2 MAK, ali da oba pri 2,0 MAK značajno smanjuju srčani izliv. Periferna vaskularna rezistencija se značajno i progresivno smanjuje sa povećanjem MAK-a (Bernard i sar., 1990).

Kikura i saradnici (1993) su na ljudima dokazali, da pacijenti anestezirani sa 1,5 MAK sevoflurana i azot-oksikom za 15% do 20% su imali manju kontraktilnost miokarda u odnosu na pacijente koji su bili anestezirani sa 1,5 MAK enflurana i azot-oksikom. Međutim u studiji koju su objavili Malan i saradnici (1994) ukazuju na to da kod ljudi anesteziranih sevofluranom nema promena u kontraktilnosti miokarda kada se njegova doza poveća sa 0 na 2,0 MAK.

U studiji koju su objavili Ebert i saradnici (1995^a) ispitivali su uticaj sevoflurana u poređenju na izofluran na mogućnost nastajanja ishemije miokarda i nastanka infarkta miokarda. Pacijenti su bili ASA II-IV, sa velikim rizikom od ishemije miokarda i infarkta kojima je rađena elektivna ne-kardialna hirurgija. Svi pacijenti su dobili istu premedikaciju, a koncentracija sevoflurana je bila 3%, izoflurana 1,8%. Zaključili su da nema razlike između sevoflurana i izoflurana kod pojave ishemije miokarda, kao ni od oštećenja miokarda pre uvođenja u anesteziju, tokom anestezije i u postoperativnom periodu. Autori sugerišu da se sevofluran može

sigurno i efikasno koristiti kod visoko rizične populacije pacijenata za nastanak ishemije miokarda i infarkta.

Takahata i saradnici (1995) su ispitivali uticaj sevoflurana na ishemični miokard kod pasa u smislu njegove potrebe za kiseonikom i metabolizmom ugljenih hidrata. Ishemiju miokarda su indukovali na 3 minuta ligiranjem leve anteriorne descedentne koronarne arterije. Psi su udisali različite koncentracije sevoflurana 0% (0 MAK), 2,4% (1,0 MAK) ili 4,7% (2,0 MAK). Zaključili su da povećanjem doze sevoflurana dolazi do dozno zavisnog pada sistolnog i diastolnog krvnog pritiska i frekvence srca. Kada psi nisu udisali sevofluran (0 MAK) ishemija je signifikantno smanjivala koncentraciju adenozin-trifosfata i keratin fosfata, a ovo je uticalo na metabolizam ugljenih hidrata. Ove metaboličke promene su bile mnogo manje kada su psi udisali sevofluran. Na kraju svoje studije zaključili su da uticaj ishemičnih influenci može biti redukovano sevofluranom, kao i da sevofluran ima kardioprotektivno dejstvo.

Landoni i saradnici (2009) u svom radu su ispitivali kardioprotektivni efekat inhalacionih anestetika. Oni navode da svi inhalacioni anestetici smanjuju potrebu miokarda za kiseonikom i na taj način poboljšavaju oksigenaciju miokarda u toku ishemije. Takođe oni navode da inhalacioni anestetici direktno štite miokard od oštećenja usled ishemije tokom perioperativnog vremena. Fochi i saradnici (2007) su zaključili da sevofluran i desfluran utiču na smanjenje postoperativnog mortaliteta, pojave infarkta miokarda tokom operacije srca, zatim na kraće vreme boravka pacijenata na intenzivnoj nezi. Ovi autori sugerišu da upotrebom sevoflurana i desflurana u toku hirurgije kod pacijenata sa kardiološkim problemima dolazi do signifikantno značajno manje koncentracije srčanih biomarkera postoperativno.

Studija koju su objavili De Hert i saradnici (2004) je bila prva studija koja je na osnovu svojih relevantnih kliničkih podataka i rezultata sugerisala na upotrebu sevoflurana, kao inhalacionog anestetika koji utiče protektivno na hemodinamske efekte i funkciju leve komore kod ljudi. Takođe su zaključili da sevofluran ima značajno veći kardioprotektivni efekat tokom trajanja hirurgije nego pre ili posle hirurškog zahvata. Ove rezultate su dobili tako što su određivali serumsku koncentraciju srčanog troponina I i kreatinina kod pacijenata pre hirurgije zatim nakon 6, 12, 24 i 48 časova posle hirurgije.

Sevofluran i desfluran su za sada jedini inhalacioni anestetici koji mogu dovesti do smanjenja perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod kardioloških pacijenata (Landoni i sar.,

2007.). U svom radu Landoni i saradnici (2009) navode da još uvek nije poznat tačan mehanizam kardioprotektivnog efekta ovih inhalacionih anestetika. Takođe *American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines* preporučuju upotrebu inhalacionih anestetika u toku hirurgije kod pacijenata predisponiranih i rizičnih za pojavu infarkta miokarda.

Murphy i saradnici (2006) koriste fentanil i morfijum kod pacijenata kod kojih je postavljen koronarni bajpas graft (coronary artery bypass grafting-CABG) i zaključuju da ova kombinacija anestetika i analgetika ima bolji kardioprotektivni efekat od inhalacionih anestetika.

Međutim sve gore navedeno navodi De Hert i saradnike (2006) da u svojoj studiji dokažu da ideja o kardioprotektivnom efektu anestetika zavisi od više faktora. Među njima su anesteziološki protokol, izbor lekova, njihova međusobna interakcija, i različita oštećenja miokarda koja su već prisutna kod pacijenata.

3. CILJ I ZADACI

Cilj ove doktorske disertacije je da se dokaže da li medetomidin u dozi od 0,04 mg/kg aplikovan intravenski, kao pojedinačni agens za sedaciju pasa i u kombinaciji sa propofolom i sevofluranom za sprovođenje opšte anestezije može da dovede do hipoksičnog oštećenja miokarda. Indikator koji bi ukazivao na ovu pojavu je povećanje serumske koncentracije cTnI kod pasaprilikomgastroskopije, nakon 6, 12 časova i 4. dan od sedacije i opšte anestezije. Do sada u literaturi nema podataka da li na oslobađanje cTnI iz miocita ima uticaja sama sedacija i opšta anestezija ili sedacija i opšta anestezija u kombinaciji sa hirurgijom. Iz ovog razloga je doktorska disertacija rađena na modelu gastroskopije kao neinvazivne dijagnostičke metode.

U cilju ispitivanja uticaja sedacije sa medetomidinom i opšte anestezije sa propofolom i sevofluranom uz premedikaciju sa medetomidinom na serumsku koncentraciju cTnI i moguće akutno oštećenje miokarda postavljeni su sledeći zadaci:

1. Da se utvrdi uticaj intravenske sedacije sa medetomidinom u dozi od 0,04 mg/kg na serumsku koncentraciju cTnI kod pasaprilikomizvođenja ultrazvučnog i ortopedskog pregleda i to 6 i 12 časova, kao i 4. dana nakon sedacije.
2. Da se utvrdi uticaj intravenski aplikovanog propofola, u kombinaciji sa sevofluranom na serumsku koncentraciju cTnI kod pasa, prilikomizvođenja gastroskopije, i to 6 i 12 časova, kao i 4. dana od momenta sprovođenja opšte anestezije. Kod ove grupe pasa medetomidin se neće aplikovati i oni čine kontrolnu grupu.
3. Da se utvrdi uticaj intravenski aplikovanog medetomidina u dozi od 0,04 mg/kg u kombinaciji sa propofolom i sevofluranom na serumsku koncentraciju cTnI kod pasa, prilikom izvođenja gastroskopije, i to 6 i 12 časova, kao i 4. dana nakon sprovođenja opšte anestezije.

4. Ispitati i odrediti vremenski period detekcije cTnI u serumu pasa, kao biomarkera hipoksičnog oštećenja miokarda nakon sedacije i opšte anestezije navedenim sedativima i anestheticima.

4. MATERIJAL I METODE

4.1. MATERIJAL

Ispitivanja su obuhvatala 66 psa, podeljenih u tri grupe. Svi psi su bili pacijenti Klinike za male životinje, Fakulteta veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu. Pored pismene saglasnosti vlasnika za uvođenje pasa u sedaciju radi ortopedskog i ultrazvučnog pregleda i opštu anesteziju radi gastroskopskog pregleda, ispitivanje je odobrilo i Ministarstvo poljoprivrede i zaštite životne sredine Republike Srbije-Uprava za veterinu pod brojem 01/63215.

Svi psi su na osnovu kliničkog i specijalističkog pregleda bili svrstani u ASA I kategoriju na osnovu Američke asocijacije anesteziologa. U ovoj grupi su psi koji dolaze na elektivne hirurške zahvate ili internističke preglede koji zahtevaju sedaciju ili opštu anesteziju i kod kojih opšte zdravstveno stanje nije narušeno.

Prva grupa je obuhvatala 20 pasa (M grupa) koji su sedirani intravenskom aplikacijom medetomidina, kao pojedinačnog agensa. Kod ove grupe pasa je urađen ultrazvučni ili ortopedski pregled. Ovoj grupi pasa nije uskraćena hrana i voda pre sedacije. U grupi je bilo 8 mužjaka i 7 ženki, različitih rasa, kao i 5 mešanaca (3 mužjaka i 2 ženke). Srednja starosna kategorija pasa u ovoj grupi je 6 godina i 8 meseci (2 do 10 godina), a prosečna telesna masa 17,1 kg (3 do 42 kg).

Psi, koji su bili anestezirani zbog gastroskopije, nasumično su podeljeni u drugu i treću grupu. Druga grupa je obuhvatala 20 pasa (P+S grupa) koji su pregledani gastroskopski pod opštom anestezijom sprovedenom kombinacijom propofola i sevoflurana. Ovoj grupi pasa je uskraćena hrana 24 časa pre pregleda, a voda im je bila dozvoljena do samog pregleda. Hrana je uskraćena zbog lakšeg i kvalitetnijeg gastroskopskog pregleda. U grupi je bilo 9 mužjaka i 6

ženki, različitih rasa, kao i 5 mešanaca (2 mužjaka i 3 ženke). Srednja starosna kategorija pasa u ovoj grupi je 3 godine i 3 meseca (6 meseci do 9 godina), a prosečna telesna masa 10,6 kg (3 do 31 kg). Ova grupa pasa je predstavljala kontrolnu grupu, jer psima nije aplikovan medetomidin.

Treća grupa je obuhvatala 26 pasa (M+P+S grupa) koji su pregledani gastroskopski pod opštom anestezijom sprovedenom kombinacijom medetomidina, propofola i sevoflurana. Takođe, ovoj grupi pasa je hrana uskraćena 24 časa pre gastroskopije, a voda im je bila dozvoljena do samog pregleda. U grupi je bilo 4 mužjaka i 13 ženki različitih rasa, kao i 9 mešanaca (6 mužjaka i 3 ženke). Srednja starosna kategorija pasa u ovoj grupi je 3 godine i 6 meseci (1 do 8 godina), prosečna telesna masa 19,4 kg (2 do 36 kg).

Nakon kliničkog pregleda pasa, uzorkovanja krvi za hematološke i biohemijske analize, rađen je kardiološki pregled, a zatim je uzorkovana krv za određivanje početne vrednosti serumske koncentracije srčanog troponina I. Posle sedacije za ultrazvučni ili ortopedski pregled, kao i posle opšte anestezije za gastroskopski pregled, psima je uzorkovana krv za određivanje serumske koncentracije srčanog troponina I nakon 6 i 12 časova i 4. dan od sprovođenja sedacije ili opšte anestezije.

Uzorci krvi za hematološka i biohemijska ispitivanja slati su odmah na analizu u laboratoriju Klinike za male životinje, Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu. Kardiološki, ultrazvučni, ortopedski i gastroskopski pregledi pasa rađeni su na Klinici za male životinje, Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu. Uzorci krvi za određivanje serumske koncentracije srčanog troponina I su analizirani u Centru za medicinsku biohemiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Dobijeni rezultati serumske koncentracije srčanog troponina I su statistički obrađivani na Klinici za reprodukciju i konje, Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Ljubljani.

4.2. METODE

- Kliničke dijagnostike
- Hematoloških ispitivanja
- Biohemijskih ispitivanja krvi
- Kardiološkog ispitivanja
- Ispitivanja i određivanja serumske koncentracije srčanog troponina I
- Premedikacije

- Uvođenje u anesteziju
- Opšte anestezije
- Monitoringa
- Statističke analize

4.2.1. Opšti klinički pregled

Korišćeni su metodi adspekcije, palpacije, auskultacije i termometriranje. Opšti klinički pregled je podrazumevao merenje telesne temperature, frekvence srca i disanja, auskultaciju grudnog koša, određivanje vremena punjenja krvnih sudova, pregled vidljivih sluzokoža i limfnih čvorova. Habitus životinje je konstantovan korišćenjem metode adspekcije.

U istraživanje smo uključili samo pse kod kojih prilikom hematoloških i biohemijskih ispitivanja krvi nismo otkrili odstupanja od fizioloških vrednosti. Moguća oboljenja srca smo isključili kardiološkim pregledom koji je obuhvatao auskultaciju srca i EKG.

4.2.2. Hematološka ispitivanja

Uzorkovanje krvi za hematološka ispitivanja vršeno je iz cefalične vene (*vena cephalica*) u vakutainer epruvete sa antikoagulansom (EDTA). Hematološke analize su rađene na automatskom hematološkom analizatoru *Abacus Junior Vet Hematology Analyzer SN130612*(Mađarska)u programu predviđenom za pse. Hematološkim ispitivanjima analizira se krvna slika i apsolutna i relativna leukocitarna formula sa krvnog razmaza.

4.2.3. Biohemijska ispitivanja krvi

Krv uzorkovana za biohemijska ispitivanja, takođe, je uzorkovana iz cefalične vene (*vena cephalica*) u vakutainer epruvete bez antikoagulansa. Nakon koagulisanja krvi, izvršeno je centrifugiranje i izdvajanje seruma pomoću centrifuge *EBA-20Hettich Zentrifugen D-78532*(Hettich GmbH i Co. KG Tuttlingen, Nemačka) na 3000 obrtaja 5 minuta. Uz pomoć poluautomatskog biohemijskog spektrofotometra *Vet evolution-Biochemical System International VT00300*(Biochemical System Internacional, Arezzo, Italija) su određene aktivnosti serumske aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-transaminaze (ALT), alkalne-fosfataze (AP) i kreatinin kinaze (CK), te serumske koncentracije uree i kreatinina, ukupnih proteina, serumskih albumina i glukoze.

4.2.4. Kardiološko ispitivanje

Osnovni kardiološki pregled je urađen kod svih 66 pasa. Pregled je obuhvatao auskultaciju srca i pluća uz pomoć stetoskopa, zatim određivanje kvaliteta i frekvence pulsa palpacijom femoralne arterije (*arteria femoralis*). Elektrokardiografija je rađena na aparatu *MINDRAY PM-9000 Vet* (Shanghai International Holding Corp. GmbH, Nemačka) standardne konfiguracije.

4.2.5. Ispitivanje i određivanje serumske koncentracije srčanog troponina I

Krv za određivanje serumske koncentracije srčanog troponina I je uzorkovana iz cefalične vene (*vena cephalica*) u vakutainer epruvete bez antikoagulansa. Nakon koagulisanja krvi, izvršeno je centrifugiranje i izdvajanje seruma pomoću centrifuge *EBA-20Hettich Zentrifugen D-78532* (Hettich GmbH i Co. KG Tuttlingen, Nemačka) na 3000 obrtaja 5 minuta. Uzorci seruma su do momenta analiziranja čuvani na -20°C . Nakon skupljanja uzoraka, njihova analiza rađena je u serijama.

Serumska koncentracija srčanog troponina I je određivana korišćenjem komercijalnog testa *ARCHITECT STAT Troponin-I* na analizatoru *ARCHITECT ci16200* (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Nemačka). Ovaj test je hemiluminiscentni imunološki test sa mikročesticama (CMIA). Ovaj test je verifikovan na uzorcima humane krvi. Utvrđena je analitička senzitivnost $\leq 0,01 \text{ ng/mL}$. Validacijom testa na uzorcima krvi pasa utvrđeni su nepreciznost u seriji i nepreciznost između serija između 1,5 i 4,6 % za 3 nivoa korišćenih komercijalnih kontrola. Vrednosti niže od granice detekcije od 0,006 ng/ml beležili smo kao 0,0059 ng/ml u svrhu statističke analize. U rezultatima oni se navode kao “ $<0,006 \text{ ng/ml}$ ”.

4.2.6. Sedacija prilikom ultrazvučnog ili ortopedskog pregleda kod prve grupe pasa (M grupa)

Nakon postavljanja intravenske braunile (*Romed 22 G i 20 G*) u cefaličnu venu (*vena cephalica*) sedacija je rađena intravenskom aplikacijom medetomidina (Domitor, Orion Pharma, Finska) u dozi od 0,04 mg/kg. U toku sedacije psima je aplikovan infuzioni rastvor Hartmana (Hartmann's solution, HemofarmAD, Srbija) u dozi od 5ml/kg/h intravenski.

Sedacija je trajala 35 minuta, nakon čega je psima aplikovan atipamezol (Antisedan; Orion Pharma, Finska) u dozi od 0,1 mg/kg intramuskularno i psi su prebačeni u bolnički blok.

Narednih 10 do 15 minuta je psima na 5 minuta praćena frekvenca disanja, pulsa i telesna temperatura. U 15 minuta svi psi su bili budni i prošetani i ostaju u bolničkom bloku do sledećeg vađenja krvi (6 i 12 časova posle sedacije) za određivanje serumske koncentracije cTnI, nakon čega su otpušteni kući. Isti dan psima je po dolasku kući data hrana i voda. Četvrti dan od sedacije psi su dolazili na kontrolu (opšti klinički pregled), kada im je ponovo uzorkovana krv za određivanje serumske koncentracije cTnI.

4.2.7. Opšta anestezija pri likom gastroskopije kod druge grupe pasa (P+S grupa) i kod treće grupe pasa (M+P+S grupa)

Premedikacija

Nakon postavljanja intravenske braunile (*Romed 22 G i 20 G*) u cefaličnu venu (*vena cephalica*) premedikacija je rađena intavenskom aplikacijom medetomidina u dozi od 0,04 mg/kg (M+P+S grupa).

Uvođenje u anesteziju

Nakon jednog minuta od intravenske aplikacije medetomidina uvođenje u anesteziju je sprovedeno intravenskom aplikacijom propofola (Diprivan, Astra Zeneca UK Ltd, Velika Britanija) u dozi od 1 do 3 mg/kg kod pasa iz grupe M+P+S. Kod pasa iz grupe P+S za uvođenje u anesteziju su upotrebljene veće doze propofola (6 do 8 mg/kg).

Opšta anestezija

Opšta anestezija je održavana inhalacionim anestetikom sevofluranom (Sevorane, Abbot, Kanada) u kiseoniku. Korišćen je inhalacioni aparat *Sutjeska, Tiberius 19A* (Draeger, Nemačka). Svi psi su bili konektovani na kružni respiratorni sistem i u zavisnosti od telesne mase pasa korišćeni su pedijatrijski ili odrasli kružni sistem. Kod pasa u grupi P+S sevofluran je korišćen u koncentraciji od 4,5%, a kod pasa u grupi M+P+S u koncentraciji od 3%.

Anestezija je trajala 35 minuta, nakon čega je samo psima iz grupe M+P+S aplikovan atipamezol u dozi od 0,1 mg/kg intramuskularno i psi su prebaćeni u bolnički blok. Narednih 10 do 15 minuta svim je psima na 5 minuta praćena frekvenca disanja, pulsa i telesna temperatura. U 15 minuta svi psi su bili budni i prošetani i ostaju u bolničkom bloku do sledećeg vađenja krvi (6 i 12 časova posle anestezije) za određivanje serumske koncentracije cTnI, nakon čega su

otpušteni kući. Isti dan psima je po dolasku kući data hrana i voda. Četvrti dan od anestezije psi su dolazili na kontrolu (opšti klinički pregled), kada im je ponovo uzorkovana krv za određivanje serumske koncentracije cTnI.

4.2.8. Monitoring

Kardiovaskularni sistem

U ispitivanju su praćene vrednosti frekvence srčanih otkucaja, ritam srca i vrednost srednjeg arterijskog krvnog pritiska. Električnu aktivnost srca smo pratili elektrokardiografijom pomoću aparata *MINDRAY PM-9000 Vet* (Shanghai International Holding Corp. GmbH, Nemačka) standardne konfiguracije.

Arterijski krvni pritisak meren je oscilometričnom metodom uz pomoć aparata *MINDRAY PM-9000 Vet*. Korišćenje ovog aparata ne zahteva posebnu pripremu pasa, manžetna određene veličine postavlja se na distalni deo ekstremiteta i aparat automatski izmeri vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog krvnog pritiska.

Respiratorni sistem

Parametre koje smo koristili za procenu stanja respiratornog sistema su: frekvenca disanja, volumetrija (merenje respiratornog i minutnog respiratornog volumena), auskultacija sa stetoskopom, te pulsna oksimetrija i kapnometrija uz pomoć aparata *MINDRAY PM-9000 Vet* standardne konfiguracije.

Telesna temperatura

Metod koji smo koristili za merenje telesne temperature kod svih pasa je upotreba digitalnog termometra postavljanjem u rektum i upotreba ezofagealne sonde za merenje telesne temperature u anestetiziranih pasa.

Statističke analize

Srednje vrednosti hematoloških i bio hemijskih parametara određene su aritmetičkom sredinom.

Vrednosti sereumske koncentracije cTnI koje su bile ispod granice detekcije 0,006 ng/ml prikazane su, zbog statističke analize, kao vrednosti 0,0059 ng/ml, a u rezultatima su prikazane kao vrednosti <0,006 ng/ml.

Normalnost raspodele numeričkih obeležja testirana je Shapiro-Wilktestom.

Vrednosti serumske koncentracije cTnI dobijene uzorkovanjem u različitim vremenskim intervalima testirane su Friedmanovom analizom varijanse za ponovljena merenja rangiranih podataka.

Statistička značajnost dobijenih vrednosti za serumsku koncentraciju cTnI na osnovu različitih protokola, kao i prosečne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (MAP) i srčane frekvencije u analiziranim vremenskim intervalima, ocenjivani su na osnovu Kruskal-Wallisove analize varijanse.

Razlike u visini prosečne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (MAP) i srčane frekvencije između dve grupe (grupe kod kojih jeste i grupe kod koje nije detektovana promena serumske koncentracije cTnI na početku istraživanja) testirani su primenom Mann-Whitney U testa.

Nivo verovatnoće (P) manji ili jednak 0,05 ukazivao je na odbacivanje odgovarajuće nulte hipoteze, tj. postojanje statistički značajne razlike. Za statističku analizu korišćen je statistički program SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SAD for Windows ver.22.0.)

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

5.1. KLINIČKI NALAZ

Opštim kliničkim pregledom svih pasa iz sve tri grupe nisu uočena odstupanja od fizioloških vrednosti trijasa.

5.2. HEMATOLOŠKI NALAZ

Rezultati hematoloških parametara kod pasa iz sve tri grupe bili su u okviru referentnih vrednosti. Rezultati su radi bolje preglednosti predstavljeni kao srednje vrednosti($\pm$ SD) za sve tri grupe pojedinačno u Tabelama 1, 2 i 3.

Tabela 1: Srednje vrednosti ($\pm$ SD) hematoloških parametara kod pasa iz grupe M

Grupa M	Leukociti x 10 ⁹ /L	Eritrociti x 10 ¹² /L	Hemoglobin g/L	Hematokrit %
Ref.	6.0-17.0	5.5-8.5	120-180	37.0-55.0
1	7,0	6,62	125	40,2
2	10,8	6,23	140	48,3
3	12,2	7,59	135	50,3
4	16,8	7,20	150	54,1
5	15,3	6,79	160	39,3
6	8,6	6,02	165	38,8
7	7,4	8,05	170	42,3
8	10,5	7,74	128	44,8
9	16,1	7,12	134	47,5
10	6,9	6,75	144	51,8
11	15,4	6,33	128	46,6
12	14,8	6,28	131	49,1
13	13,3	6,96	162	37,8
14	12,8	6,09	170	38,0
15	11,4	6,75	159	50,0
16	10,5	6,63	168	52,3
17	9,6	7,00	158	53,4
18	11,9	8,00	129	47,6
19	12,8	7,74	142	47,7
20	13,1	7,18	153	50,8
SV	11,9	6,95	148	46,5
SD	3,0	0,62	16	5,4

Tabela 2: Srednje vrednosti ($\pm$ SD) hematoloških parametara kod pasa iz grupe P+S

Grupa P+S	Leukociti x 10 ⁹ /L	Eritrociti x 10 ¹² /L	Hemoglobin g/L	Hematokrit %
Ref.	6.0-17.0	5.5-8.5	120-180	37.0-55.0
1	8,0	6,24	130	42,3
2	10,3	7,30	125	49,4
3	11,2	7,59	145	52,4
4	15,8	8,00	155	53,1
5	15,9	6,50	170	39,9
6	6,6	7,03	168	40,8
7	8,4	9,04	175	44,3
8	10,3	8,40	143	45,8
9	13,1	7,12	144	49,5
10	6,4	6,03	128	52,8
11	12,4	5,80	139	48,6
12	10,8	6,28	1140	50,1
13	11,3	6,70	169	39,8
14	13,7	5,70	162	40,0
15	13,5	7,05	179	43,0
16	12,7	8,01	158	53,3
17	9,6	7,23	169	54,4
18	13,9	8,40	133	49,6
19	11,8	7,11	149	41,7
20	13,8	7,13	156	54,8
SV	11,5	7,13	202	47,3
SD	2,7	0,91	221	5,4

Tabela 3: Srednje vrednosti ($\pm$ SD) hematoloških parametara kod pasa iz grupe M+P+S

Grupa M+P+S	Leukociti x 10 ⁹ /L	Eritrociti x 10 ¹² /L	Hemoglobin g/L	Hematokrit %
Ref.	6.0-17.0	5.5-8.5	120-180	37.0-55.0
1	9,2	6,30	142	44,4
2	11,3	7,35	135	50,4
3	15,2	8,00	127	51,4
4	13,8	8,20	145	40,1
5	14,8	5,60	160	39,8
6	6,9	7,23	178	43,8
7	9,4	9,10	162	40,3
8	12,4	7,40	155	45,8
9	15,2	8,12	139	52,5
10	8,4	7,04	158	42,7
11	9,6	6,82	142	49,6
12	13,9	7,38	140	50,3
13	14,3	5,70	162	39,9
14	8,7	6,72	171	44,0
15	14,5	8,05	166	53,0
16	12,9	7,44	159	38,3
17	10,6	7,34	129	54,4
18	14,9	8,42	138	49,2
19	13,0	6,12	159	42,5
20	15,7	7,78	144	54,3
SV	12,8	7,18	156	54,8
SD	11,6	5,66	165	40,9

5.3. BIOHEMIJSKI NALAZ

Rezultati biohemijskih parametara kod pasa iz sve tri grupe bili su u okviru referentnih vrednosti. Rezultati su radi bolje preglednosti predstavljeni kao srednje vrednosti ($\pm$ SD) za sve tri grupe pojedinačno u Tabelama 4, 5 i 6.

Tabela 4: Srednje vrednosti ($\pm$ SD) biohemijskih parametara kod pasa iz grupe M.

Grupa M	AST U/L	ALT U/L	AP U/L	CK U/L	Urea mmol/L	Kreat. μmol/L	T. P. g/L	Album. g/L	Glu. mmol/L
Ref.	0-50	10-100	23-212	10-200	3.3-9.2	50-169	50-80	28-40	3.0-6.7
1	38	18	24	125	4,5	72	72	32	4,2
2	12	64	156	63	6,6	100	63	37	4,4
3	25	47	78	156	5,2	123	53	39	6,0
4	42	50	146	173	8,2	153	66	29	5,5
5	49	55	164	154	4,6	113	74	31	5,01
6	39	49	50	82	3,7	77	65	33	6,2
7	16	27	83	59	7,8	103	73	29	3,8
8	27	21	28	115	8,1	124	67	33	5,6
9	38	40	50	144	5,8	133	79	28	5,1
10	48	51	95	15	3,4	155	77	30	6,1
11	37	36	92	81	5,2	89	70	34	5,7
12	49	76	142	112	6,3	68	76	39	4,7
13	47	65	143	182	6,3	112	58	36	3,9
14	22	58	210	148	7,7	154	57	35	5,7
15	36	77	149	177	4,2	122	70	36	5,5
16	23	57	122	199	6,5	142	60	30	3,6
17	49	98	210	193	7,5	142	72	38	5,9
18	27	48	199	49	5,8	125	66	33	4,3
19	30	80	89	120	5,7	133	51	28	3,3
20	42	72	45	83	4,8	121	57	29	6,2
SV	35	54	114	122	5,90	118	66	33	5,04
SD	11	20	59	53	1,46	27	8	4	0,94

Tabela 5: Srednje vrednosti ($\pm$ SD) biohemijskih parametara kod pasa iz grupe P+S.

Grupa P+S	AST U/L	ALT U/L	AP U/L	CK U/L	Urea mmol/L	Kreat. μmol/L	T. P. g/L	Album. g/L	Glu. mmol/L
Ref.	0-50	10-100	23-212	10-200	3.3-9.2	50-169	50-80	28-40	3.0-6.7
1	22	22	33	111	4,5	66	55	33	3,2
2	10	66	122	76	5,6	143	79	28	3,3
3	23	37	111	134	4,6	113	59	35	5,0
4	32	79	149	182	7,6	133	76	36	4,5
5	29	34	99	176	3,9	70	70	40	6,0
6	19	48	211	99	4,7	78	69	38	4,1
7	26	67	99	59	8,9	111	78	30	3,6
8	17	34	101	123	6,7	134	78	31	5,9
9	48	55	70	176	4,8	156	59	32	4,1
10	27	68	68	99	5,8	145	79	29	3,1
11	17	19	79	102	3,9	98	54	34	4,7
12	32	22	156	76	7,8	78	66	29	5,9
13	27	76	210	164	5,8	155	69	37	4,5
14	46	98	199	112	5,9	132	71	38	6,3
15	16	19	133	90	3,9	143	56	35	6,0
16	33	32	98	118	7,0	112	63	34	3,9
17	19	47	172	46	6,0	86	74	28	3,2
18	35	79	99	76	4,9	156	77	39	5,5
19	31	56	75	148	8,0	68	54	31	4,9
20	23	32	96	58	7,9	110	64	40	6,1
SV	27	50	116	111	5,91	114	68	34	4,69
SD	10	23	49	41	1,54	32	9	4	1,11

Tabela 6: Srednje vrednosti ($\pm$ SD) biohemijskih parametara kod pasa iz grupe M+P+S.

Grupa M+P+S	AST U/L	ALT U/L	AP U/L	CK U/L	Urea mmol/L	Kreat. μ mol/L	T. P. g/L	Album. g/L	Glu. mmol/L
Ref.	0-50	10-100	23-212	10-200	3.3-9.2	50-169	50-80	28-40	3.0-6.7
1	15	67	45	89	4,8	68	57	34	3,3
2	11	45	135	46	5,8	145	78	27	3,4
3	12	23	198	84	3,9	117	60	33	5,2
4	18	89	150	192	8,6	140	72	34	4,7
5	43	46	111	165	4,0	77	78	42	6,3
6	33	23	200	89	5,7	79	70	39	4,4
7	24	56	108	66	8,8	115	68	28	3,7
8	13	43	198	133	6,9	140	58	32	6,0
9	36	67	79	159	5,0	160	61	28	5,1
10	17	87	56	59	5,9	155	69	29	4,1
11	38	98	69	123	4,3	99	74	31	5,7
12	44	46	149	48	7,7	72	76	35	4,9
13	16	50	200	146	5,6	156	80	40	4,6
14	32	38	159	121	6,2	134	63	39	6,1
15	15	23	123	79	4,4	145	55	29	6,3
16	49	87	95	156	7,4	119	53	32	4,0
17	39	76	165	32	6,8	89	78	39	4,2
18	23	45	100	199	5,9	165	79	39	6,5
19	11	65	208	124	8,1	70	59	31	6,6
20	17	87	179	112	4,9	73	54	34	5,3
SV	28	36	78	185	5,5	93	67	39	4,9
SD	26	43	56	65	6,2	62	73	29	4,4

5.4. KARDIOLOŠKI NALAZ

Svi psi su imali normalan srčni ton i ritam tokom auskultacije. Pre sedacije ili anestezije kod svih pasa iz sve tri grupe elektrokardiografijom ustanovljen je sinusni ritam. U toku sedacije ili anestezije prisustvo AV bloka ili aritmija nije bilo uočeno ni kod jednog pasa iz sve tri grupe.

5.5. KONCENTRACIJA SRČANOG TROPONINA

Rezultati koji su predstavljeni grafički (Grafikon 1 do 7) su u obliku grafikona okvira sa ručicama i obuhvataju vrednosti u području između 5 i 95 percentila koje je podeljeno na:

1. Okvir koji uključuje vrednosti unutar 2. i 3. kvartila
2. Podebljanu vodoravnu crtu u sivom okviru koja predstavlja medianu vrednost
3. Ručice koje predstavljaju gornjih i donjih 25% vrednosti

Tačke su vrednosti koje su izvan područja između 5 i 95 percentila. Vrednosti koje odskaku ili odstupaju (odstupnici) su prikazane pomoću kružića (○), a vrednosti koje ekstremno odskaku od većine vrednosti su prikazane pomoću zvezdice (*).

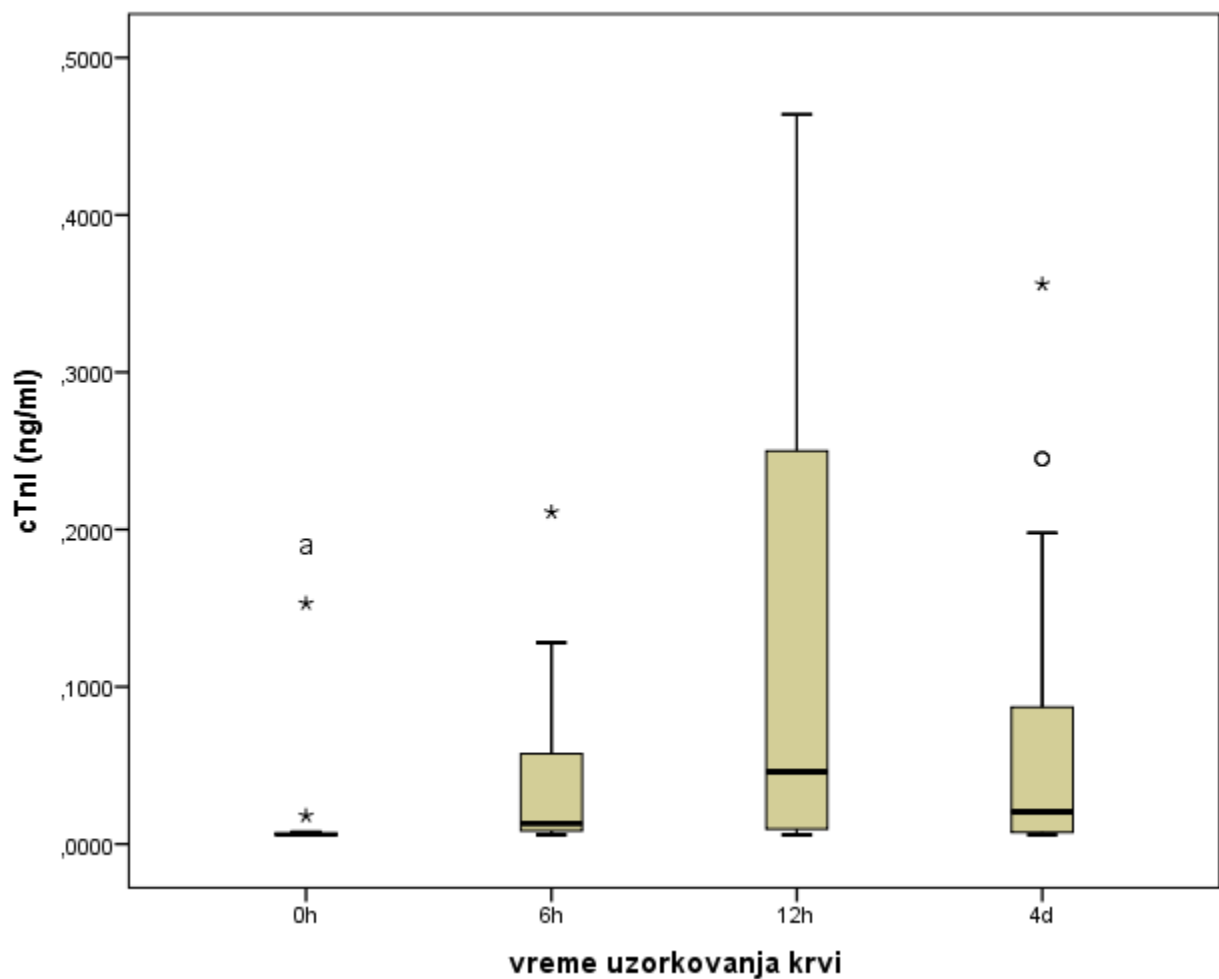
5.5.1. Serumska koncentracija srčanog troponina I kod pasa sediranih sa medetomidinom

Od 20 pasa koji su bili sedirani samo sa medetomidinom (M grupa) dobili smo vrednosti serumske koncentracije cTnI koje su prikazane u Tabeli 7 za početnu vrednost (0h), nakon 6 i 12 časova i četvrti dan. Srčani troponin I je bio pre sedacije (0 h) ispod granice detekcije kod 11 pasa. Vrednosti serumske koncentracije cTnI koje su bile ispod granice detekcije predstavljene su kao <0,006 ng/ml.

Tabela 7: Serumska koncentracija srčanog troponina I (cTnI) kod 20 pasa sediranih sa medetomidinom. Vrednosti ispod granice detekcije predstavljene su kao <0,006 ng/ml.

Pas	Serumska koncentracija cTnI (ng/ml)			
	Početna vrednost	Posle sedacije		
		(6 h)	(12 h)	(4. d)
1	0,008	0,009	0,007	0,020
2	0,007	0,009	0,006	0,010
3	<0,006	0,101	0,014	<0,006
4	<0,006	0,100	0,012	<0,006
5	<0,006	0,006	0,155	0,245
6	<0,006	<0,006	0,245	0,356
7	0,008	0,013	0,464	0,245
8	0,018	0,211	0,278	0,021
9	<0,006	0,015	0,044	0,011
10	0,006	0,014	0,255	0,027
11	0,153	0,128	0,063	0,032
12	0,006	0,015	0,345	0,198
13	<0,006	0,101	0,024	<0,006
14	<0,006	0,007	<0,006	<0,006
15	<0,006	0,015	0,321	0,112
16	0,006	0,011	0,098	0,062
17	<0,006	0,013	0,048	0,009
18	<0,006	0,006	<0,006	<0,006
19	<0,006	0,012	0,025	0,032
20	0,007	0,008	<0,006	0,010

Statistički značajnopovećanje ($p=0,007$) serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 časova nakon sedacije u odnosu na početnu vrednost i nakon 12 časova u odnosu na početnu vrednost ($p=0,002$). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 12 časova, ali razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). U odnosu na početnu vrednost, 4. dana serumska koncentracija cTnI je bila statistički značajno viša ($p=0,016$) (Grafikon 1).



Grafikon 1: Početna vrednost (0 h) i vrednost serumske koncentracije srčanog troponina I (cTnI) kod 20 pasa sediranih sa medetomidinom nakon 6, 12 časova i 4. dana

a= statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između početne vrednosti (0h), zatim nakon 6 i 12 časova, kao i 4. dana od uzorkovanja krvi

○= vrednosti koje su izvan područja od 5 do 95 percentila (odstupnici)

*= vrednosti koje su ekstremno izvan područja od 5 do 95 percentila (ekstremni odstupnici)

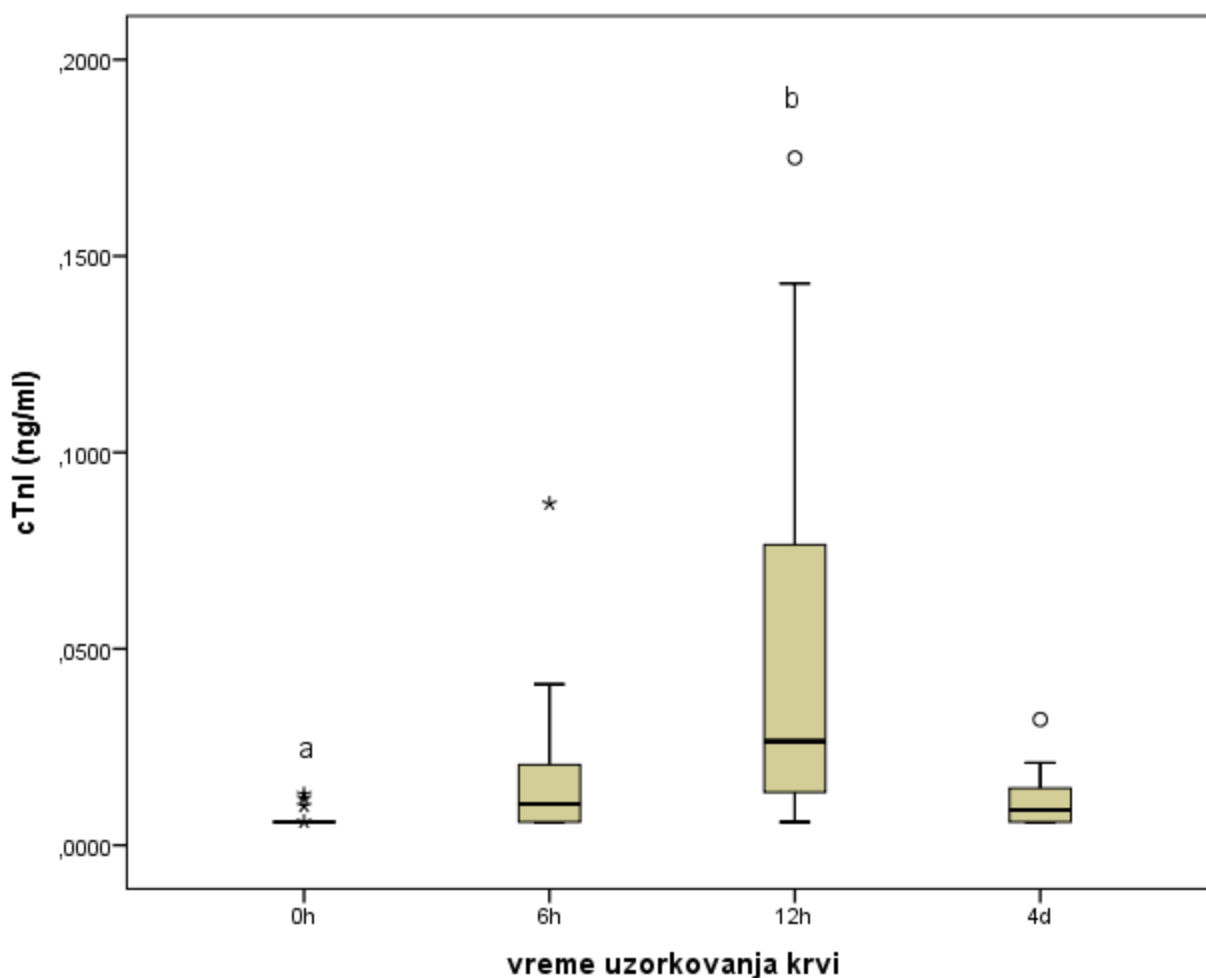
5.5.2. Serumska koncentracija srčanog troponina I kod pasa anesteziranih sa propofolom i sevofluranom

Od 20 pasa koji su bili anestezirani sa propofolom i sevofluranom (P+S grupa) dobili smo vrednosti serumske koncentracije cTnI koje su prikazane u Tabeli 8 za početnu vrednost (0h), nakon 6, 12 časova i četvrti dan. Srčani troponin I je bio pre anestezije (0 h) ispod granice detekcije kod 16 pasa. Vrednosti serumske koncentracije cTnI koje su bile ispod granice detekcije predstavljene su kao <0,006 ng/ml.

Tabela 8: Serumska koncentracija srčanog troponina I (cTnI) kod 20 pasa anesteziranih sa propofolom i sevofluranom. Vrednosti ispod granice detekcije predstavljene su kao <0,006 ng/ml.

Pas	Serumska koncentracija cTnI (ng/ml)			
	Početna vrednost	Posle sedacije		
		(6 h)	(12 h)	(4. d)
1	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006
2	<0,006	0,034	0,175	0,011
3	<0,006	<0,006	0,021	<0,006
4	0,013	0,026	0,011	<0,006
5	<0,006	<0,006	0,024	0,007
6	<0,006	0,022	0,047	0,015
7	<0,006	0,01	<0,006	<0,006
8	0,012	0,019	0,077	0,014
9	<0,006	0,006	<0,006	<0,006
10	<0,006	0,006	0,029	0,012
11	<0,006	<0,006	0,016	<0,006
12	0,010	0,015	0,074	0,013
13	0,006	0,009	0,021	<0,006
14	<0,006	0,041	0,098	0,021
15	<0,006	<0,006	0,008	0,006
16	<0,006	0,087	0,121	0,032
17	<0,006	0,013	0,053	0,018
18	<0,006	<0,006	0,024	0,006
19	<0,006	0,011	0,076	0,011
20	<0,006	0,015	0,143	0,017

Statistički značajno povećanje ($p=0,035$) serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 časova nakon anestezije u odnosu na početnu vrednost i nakon 12 časova u odnosu na početnu vrednost ($p<0,001$). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 6 časova, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). Četvrtog dana nakon anestezije cTnI se statistički značajno smanjio ($p=0,005$) u odnosu na 12 časova, ali u odnosu na početnu vrednost je serumska koncentracija cTnI bila viša. Između početne vrednosti i 4. dana nije bilo značajne statističke razlike ($p>0,05$) (Grafikon 2).



Grafikon 2: Početna vrednost i vrednost serumske koncentracije srčanog troponina I (cTnI) kod 20 pasa anesteziranih sa propofolom i sevofluranom nakon 6, 12 časova i 4. dan

a= statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između početne vrednosti (0h) i nakon 6 i 12 časova od uzorkovanja krvi

b= statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između 12 časova i 4. dan od uzorkovanja krvi,
 ○ = vrednosti koje su izvan područja od 5 do 95 percentila (odstupnici)

*= vrednosti koje su ekstremno izvan područja od 5 do 95 percentila (ekstremni odstupnici)

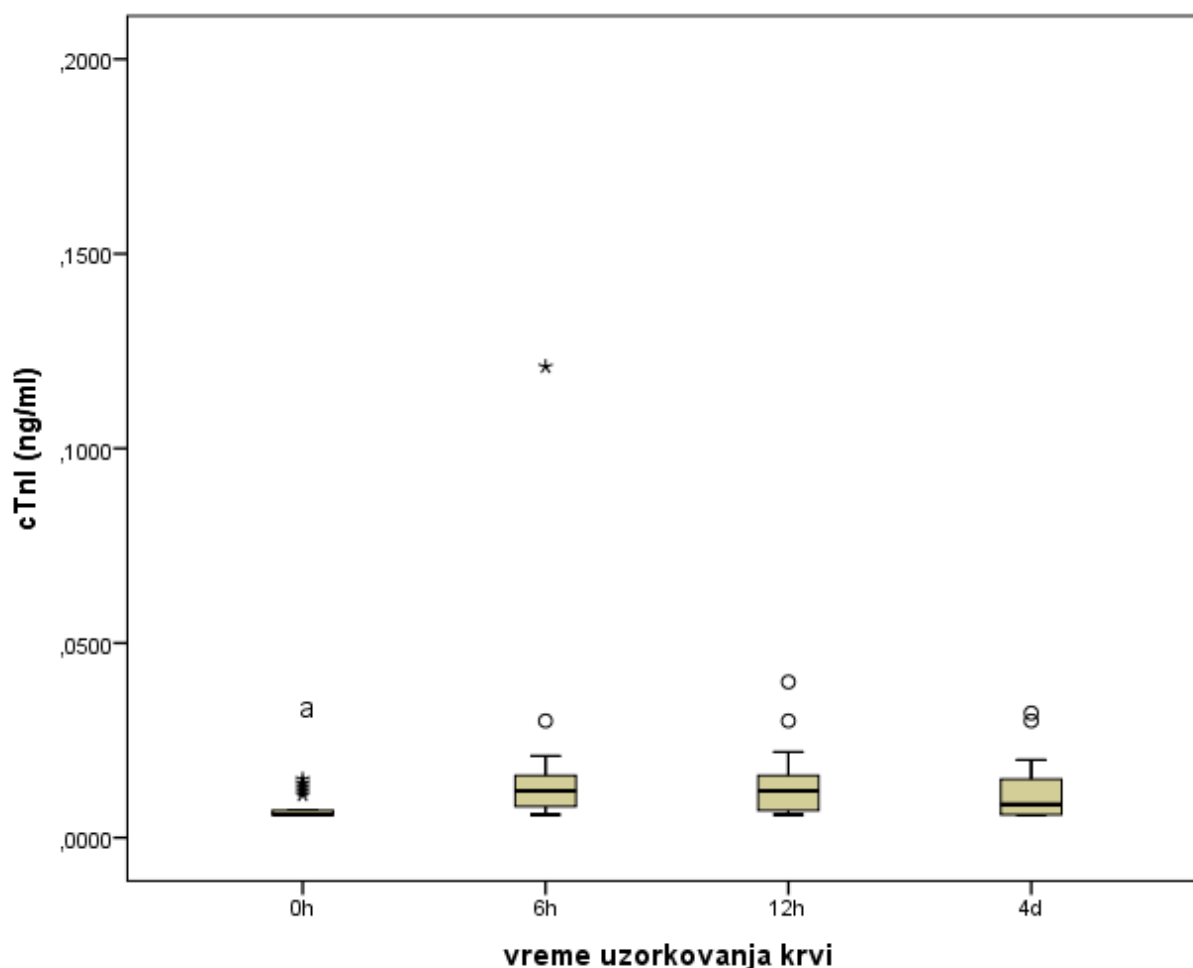
5.5.3. Serumska koncentracija srčanog troponina I kod pasa sediranih sa medetomidinom, a zatim anesteziranih sa propofolom i sevofluranom

Od 26 pasa koji su bili sedirani sa medetomidinom, a zatim anestezirani sa propofolom i sevofluranom (M+P+S grupa) dobili smo vrednosti serumske koncentracije cTnI koje su prikazane u Tabeli 9 za početnu vrednost, nakon 6, 12 časova i 4. dan. Srčani troponin I je bio pre anestezije (0 h) ispod granice detekcije kod 17 pasa. Vrednosti serumske koncentracije cTnI koje su bile ispod granice detekcije predstavljene su kao <0,006 ng/ml.

Tabela 9: Serumska koncentracija srčanog troponina I (cTnI) kod 26 pasa sediranih sa medetomidinom, a zatim anesteziranih sa propofolom i sevofluranom. Vrednosti ispod granice detekcije predstavljene su kao <0,006 ng/ml.

Pas	Serumska koncentracija cTnI (ng/ml)			
	Početna vrednost	Posle sedacije		
		(6 h)	(12 h)	(4. d)
1	<0,006	0,1210	0,0130	<0,006
2	0,0060	0,0080	0,0070	0,0200
3	<0,006	0,0080	0,0060	<0,006
4	0,0120	0,0100	0,0160	0,0130
5	0,0130	0,0120	0,0170	0,0140
6	0,0070	0,0130	0,0100	0,0080
7	<0,006	0,0140	0,0120	0,0090
8	0,0150	0,0160	0,0120	0,0140
9	0,0140	0,0150	0,0130	0,0160
10	0,0070	0,0300	0,0400	0,0300
11	<0,006	0,0200	0,0300	0,0200
12	<0,006	0,0180	<0,006	0,0150
13	<0,006	0,0130	0,0110	0,0150
14	<0,006	0,8910	<0,006	<0,006
15	<0,006	0,0210	0,0190	0,0110
16	0,0110	0,0120	<0,006	<0,006
17	<0,006	<0,006	0,0060	<0,006
18	<0,006	0,0060	0,0070	<0,006
19	<0,006	0,0080	0,0090	<0,006
20	<0,006	0,0090	0,0150	<0,006
21	<0,006	0,0070	0,0180	0,0120
22	0,0070	0,0150	0,0220	0,0320
23	<0,006	0,0090	0,0130	<0,006
24	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006
25	<0,006	0,0080	0,0130	<0,006
26	<0,006	0,0070	0,0110	<0,006

Statistički značajno povećanje ($p < 0,001$) serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 časova nakon anestezije u odnosu na početnu vrednost i nakon 12 časova u odnosu na početnu vrednost ($p < 0,001$). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 12 časova ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$). U odnosu na početnu vrednost 4. dana serumska koncentracija cTnI je i dalje bila viša, ali između njih nije bilo statistički značajne razlike ($p > 0,05$) (Grafikon 3).



Grafikon 3: Početna vrednost (0h) i vrednost serumske koncentracije srčanog troponina I (cTnI) kod 26 pasa sediranih sa medetomidinom, a zatim anesteziranih sa propofolom i sevofluranom nakon 6, 12 časova i 4.dan

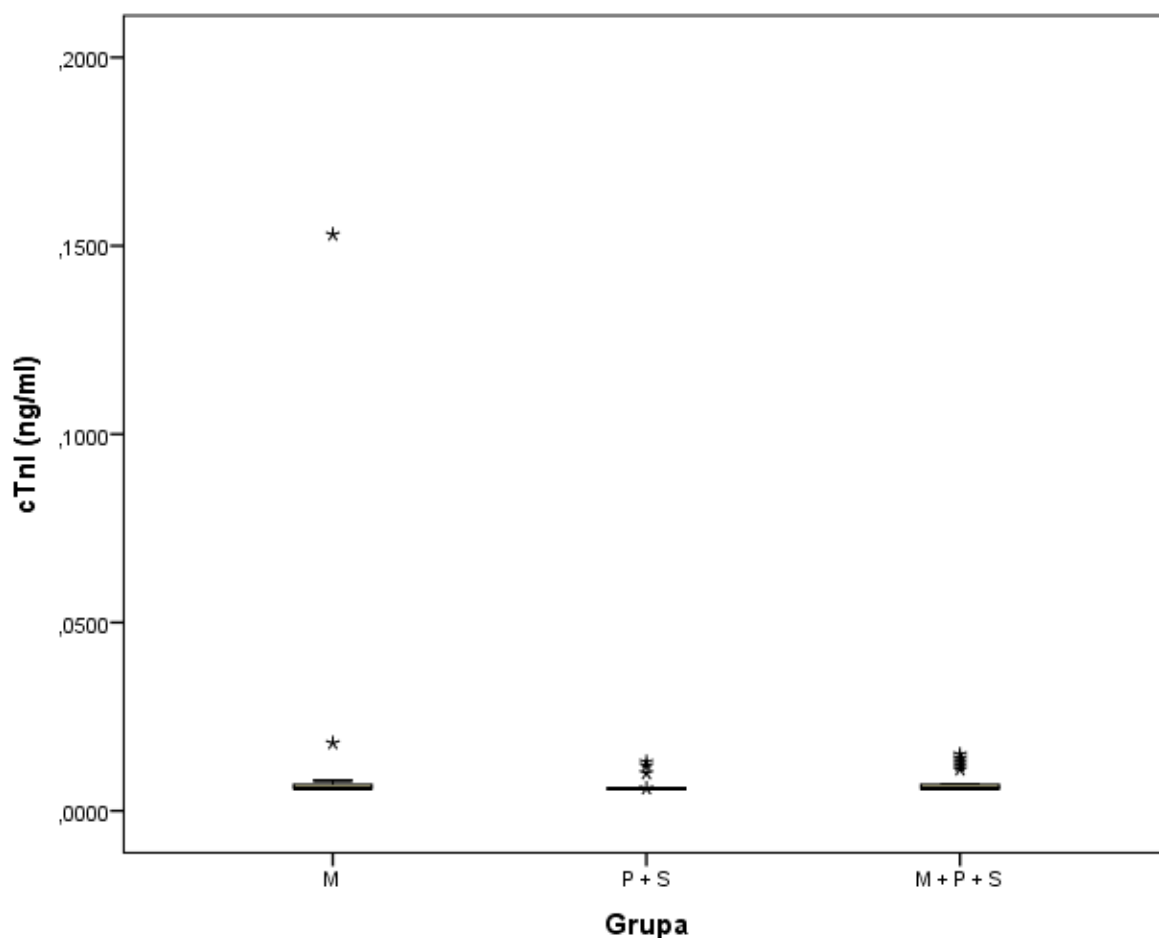
a= statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između početne vrednosti (0h) i nakon 6 i 12 časova od uzorkovanja krvi

○ = vrednosti koje su izvan područja od 5 do 95 percentila (odstupnici)

*= vrednosti koje su ekstremno izvan područja od 5 do 95 percentila (ekstremni odstupnici)

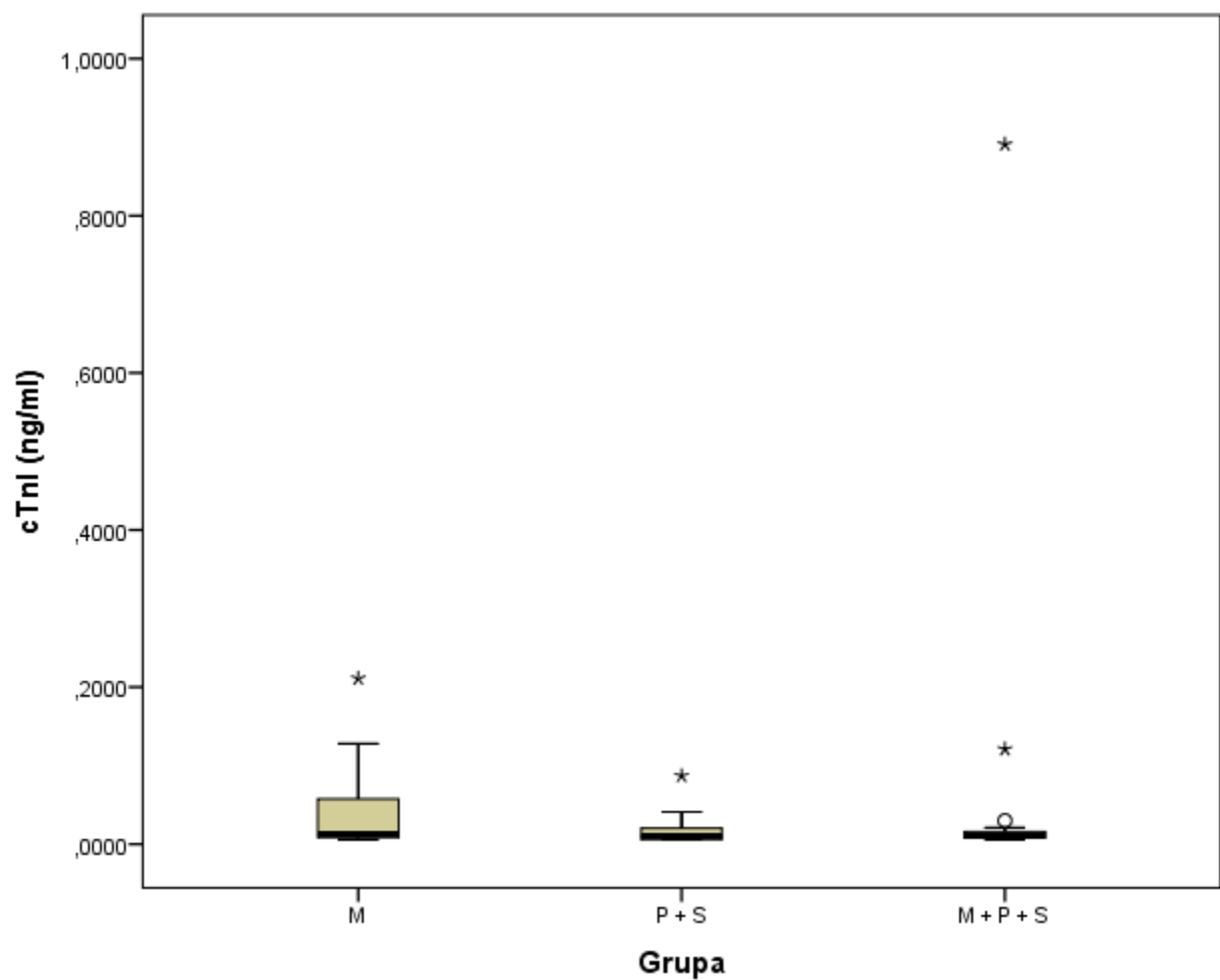
5.6. UPOREDNA ANALIZA SERUMSKE KONCENTRACIJE SRČANOG TROPONINA I IZMEĐU GRUPA

Poređenje serumske koncentracije cTnI između M grupe, P+S grupe i M+P+S grupe prikazano je u Grafikonima 4, 5, 6 i 7. U početnoj vrednosti serumske koncentracije cTnI nije bilo statistički značajne razlike ($p>0,05$) među grupama, kao i nakon 6 časova ($p>0,05$) (Grafikon 4 i 5). Nakon 12 časova cTnI kod M grupe je statistički značajno bio viši od cTnI kod M+P+S grupe ($p=0,006$). Srčani troponin I statistički značajno je viši ($p=0,022$) nakon 12 časova kod P+S grupe u odnosu na M+P+S grupu (Grafikon 6). Nakon 4. dana se može uočiti statistički neznajna razlika između M grupe i M+P+S grupe, gde je koncentracija cTnI bila viša u grupi M, ali je razlika na granici statističke značajnosti ($p=0,052$) (Grafikon 7).



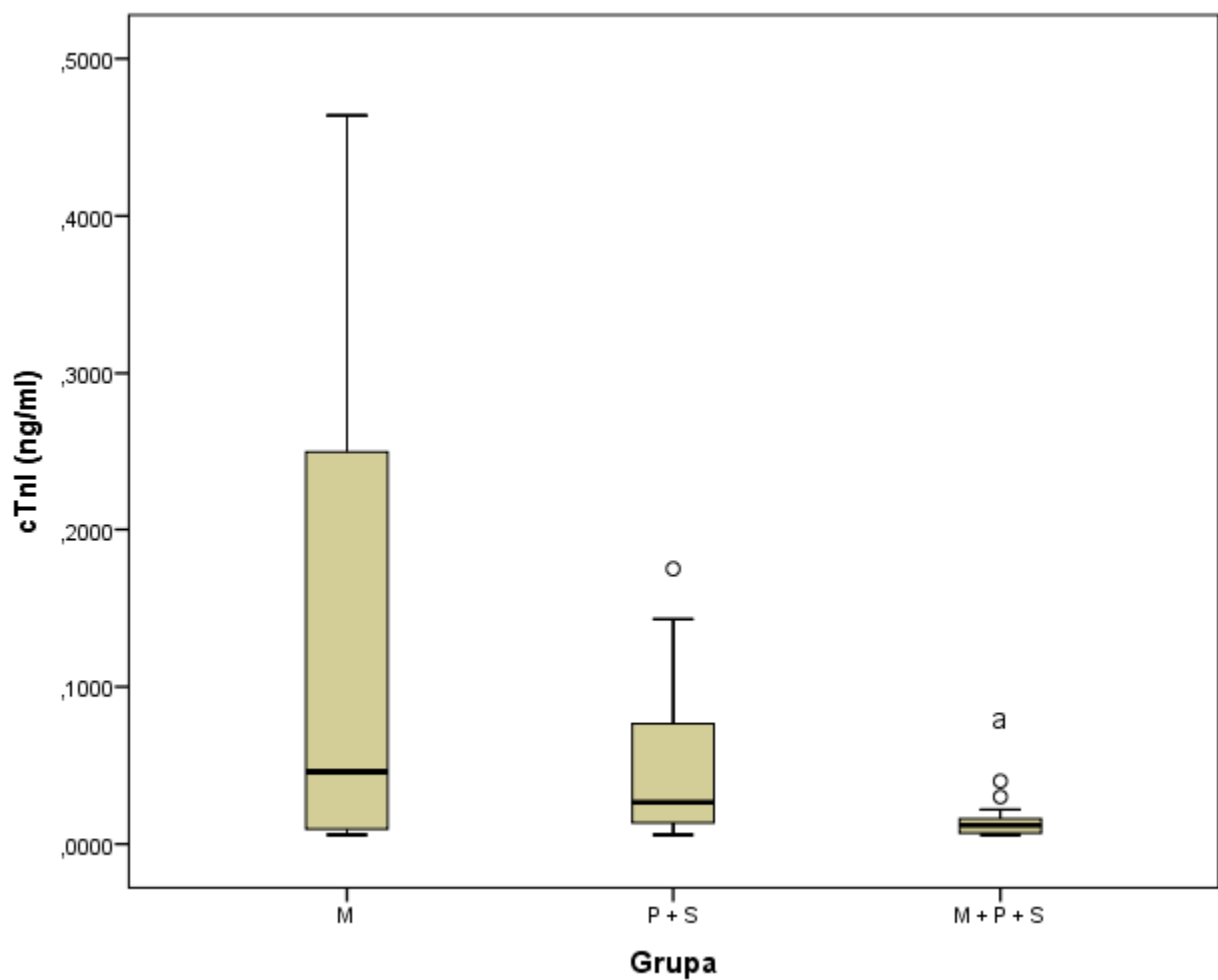
Grafikon4: Početne vrednosti (0 h) serumske koncentracije srčanog troponina I (cTnI) kod grupe M, P+S i M+P+S

*= vrednosti koje su ekstremno izvan područja od 5 do 95 percentila (ekstremni odstupnici)



Grafikon 5: Vrednosti serumske koncentracije srčanog troponina I (cTnI) nakon 6 časova kod grupe M, P+S i M+P+S

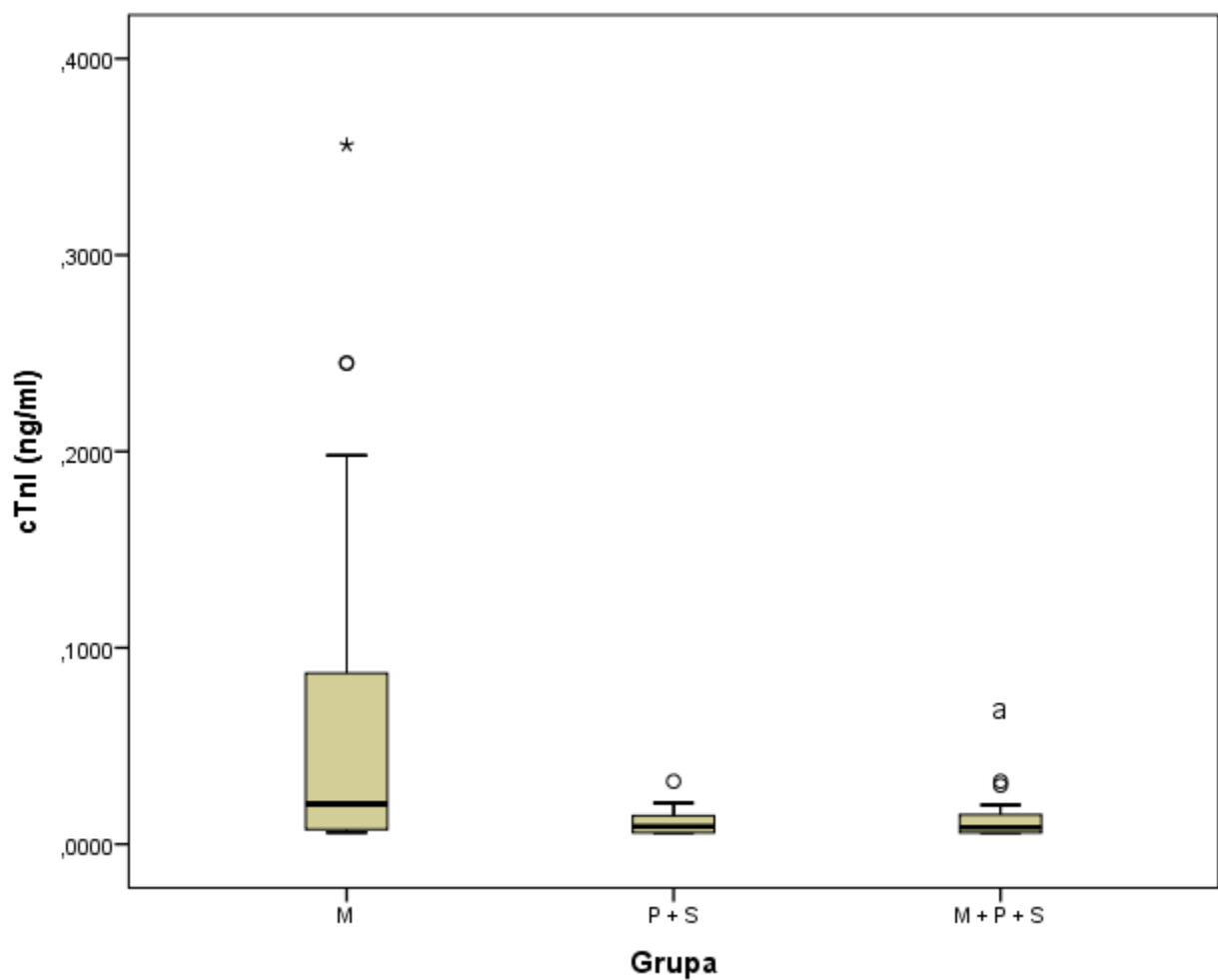
*= vrednosti koje su ekstremno izvan područja od 5 do 95 percentila (ekstremni odstupnici)



Grafikon 6: Vrednosti serumske koncentracije srčanog troponina I (cTnI) nakon 12 časova kod grupe M, P+S i M+P+S

a= statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između M grupe i M+P+S grupe, zatim između P+S grupe i M+P+S grupe

○ = vrednosti koje su izvan područja od 5 do 95 percentila (odstupnici)



Grafikon 7: Vrednosti serumske koncentracije srčanog troponina I (cTnI) 4. dana kod grupe M, P+S i M+P+S

a= statistički neznačajna razlika u serumskoj koncentraciji cTnI između M grupe i M+P+S grupe (razlika je na granici statističke značajnosti ($p=0,052$))

○ = vrednosti koje su izvan područja od 5 do 95 percentila (odstupnici)

*= vrednosti koje su ekstremno izvan područja od 5 do 95 percentila (ekstremni odstupnici)

5.7. FREKVENCA SRCA U TOKU SEDACIJE I ANESTEZIJE KOD GRUPA M, P+S, M+P+S

Frekvenca srca je kod pasa merena 5 minuta od aplikacije medetomidina (M grupa) i 5 minuta od aplikacije propofola (P+S i M+P+S grupa) i beležena na 5 minuta do isteka 35 minuta. Za potrebe statističke analize uzete su vrednosti frekvence srca u 5, 15, 25 i 35 minutu. Dobljene vrednosti (mediana, minimalna i maksimalna) su prikazane u Tabeli 10 za sve tri grupe. Sa dodatnom analizom podelili smo pse u one kod kojih je bio cTnI u početnoj vrednosti (0h) iznad granice detekcije i na one kod kojih je cTnI u početnoj vrednosti (0h) bio ispod granice detekcije i zaključili, da između njih nema statistički značajne razlike u frekvenci srca ($p>0,05$). Mediana, minimalna i maksimalna vrednost su prikazane u Tabeli 10. Na osnovu dobijenih rezultata uočeno je da nije bilo značajne statističke razlike između grupa M i M+P+S ($p>0,05$). Dalje je uočeno da je postojala značajna statistička razlika između grupa M i P+S ($p<0,001$) i grupa P+S i M+P+S ($p<0,001$).

Tabela 6: Mediana, minimalna i maksimalna vrednost frekvence srca (srčnih otkucaja/minuti) u grupama M, P+S i M+P+S kod svih pasa, kod pasa kod kojih je cTnI iznad granice detekcije i kod pasa kod kojih je cTnI ispod granice detekcije kod početne vrednosti serumske koncentracije cTnI (0h)

		M	P+S	M+P+S
Zajedno	n	20	20	26
	Mediana	87	132	89
	Minimalna vrednost	59	99	61
	Maksimalna vrednost	105	152	98
cTnI iznad granice detekcije	n	9	4	9
	Mediana	89	132	92
	Minimalna vrednost	59	99	77
	Maksimalna vrednost	105	152	96
cTnI ispod granice detekcije	n	11	16	17
	Mediana	86	132	84
	Minimalna vrednost	60	107	61
	Maksimalna vrednost	105	145	98

5.8. SREDNJI ARTERIJSKI PRITISAK TOKOM SEDACIJE I ANESTEZIJE KOD GRUPE M, P+S, M+P+S

Srednji arterijski pritisak je kod pasa meren 5 minuta od aplikacije medetomidina (M grupa) i 5 minuta od aplikacije propofola (P+S i M+P+S grupa) i beležen na 5 minuta do isteka 35 minuta. Za potrebe statističke analize uzete su vrednosti srednjeg arterijskog pritiska u 5, 15, 25 i 35 minutu. Dobijene vrednosti (mediana, minimalna i maksimalna) su prikazane u Tabeli 11 za sve tri grupe. Sa dodatnom analizom podelili smo pse na one kod kojih je bio cTnI u početnoj vrednosti (0h) iznad granice detekcije i na one kod kojih je cTnI u početnoj vrednosti (0h) bio ispod granice detekcije i zaključili, da između njih nije bilo statistički značajne razlike ($p>0,05$) u vrednostim srednjeg arterijskog pritiska. Mediana, minimalna i maksimalna vrednost su prikazane u Tabeli 11. Na osnovu dobijenih rezultata uočeno je da nije bilo značajne statističke razlike između grupa M i M+P+S ($p>0,05$). Dalje je uočeno da postoji značajna statistička razlika između grupa M i P+S ($p<0,001$) i grupa P+S i M+P+S ($p<0,001$).

Tabela 11: Mediana, minimalna i maksimalna vrednost srednjeg arterijskog pritiska (mm Hg) u grupama M, P+S i M+P+S kod svih pasa, kod pasa kod kojih je cTnI iznad granice detekcije i kod pasa kod kojih je cTnI ispod granice detekcije kod početne vrednosti serumske koncentracije cTnI (0h)

		M	P+S	M+P+S
Zajedno	n	20	20	26
	Mediana	106	91	105
	Minimalna vrednost	81	74	87
	Maksimalna vrednost	117	105	124
cTnI iznad granice detekcije	n	9	4	9
	Mediana	105	90	108
	Minimalna vrednost	48	75	100
	Maksimalna vrednost	115	105	122
cTnI ispod granice detekcije	n	11	16	17
	Mediana	108	92	103
	Minimalna vrednost	81	74	87
	Maksimalna vrednost	117	104	124

6. DISKUSIJA

Medetomidin je zajedno sa ksilazinom, detomidinom i romifidinom klasifikovan u grupu derivata tiazina sa alfa 2 adrenergičkom aktivnošću. Medetomidin je široko rasprostranjen u veterinarskoj kliničkoj praksi za izazivanje sedacije, miorelaksacije i analgezije (Vainio, 1989; Murrel i sar., 2005).

Prema preporuci proizvođača (Orion Pharma, Finska) preporučene doze medetomidina kao sedativa i analgetika kod pasa su $750 \mu\text{g}/\text{m}^2$ i.v. ili $1000 \mu\text{g}/\text{m}^2$ i.m. što odgovara dozi od $0,02 \text{ mg}/\text{kg}$ i.v. i $0,04 \text{ mg}/\text{kg}$ i.m. Sedacija nastaje u roku od jednog minuta nakon intravenske aplikacije, a za 5 minuta nakon intramuskularne aplikacije.

Manje doze se preporučuju za intravensku aplikaciju. U opsegu ovih doza medetomidin prouzrokuje sedaciju, analgeziju i mišićnu relaksaciju, ali endotrahealna intubacija nije moguća. U dozi od $0,03 \text{ mg}/\text{kg}$ intramuskularno medetomidin dovodi do sedacije koja traje 70 do 90 minuta. Efekti sedacije medetomidinom su dozno-zavisni po dužini trajanja, a ne po dubini sedacije (Vainio i sar., 1989).

U našem istraživanju koristili smo medetomidin za sedaciju pasa, za ultrazvučni i ortopedski pregled u dozi od $0,04 \text{ mg}/\text{kg}$ i.v. (grupa M) ili u jednakoj dozi kao sredstvo za premedikaciju, pre anestezije sa propofolom i sevofluranom (grupa M+P+S) prilikom gastroskopije. Ova doza medetomidina je preporučena od strane proizvođača kao i od strane brojnih autora koji su u svojim studijama ispitivali efekte različitih doza medetomidina od $0,01$ do $0,08 \text{ mg}/\text{kg}$ aplikovanog i.v. ili i.m. (Clark i sar., 1989; Vaha-Vahe, 1989; Vainio i sar., 1989; Vainio i sar., 1990; Cullen i sar., 1993). Clark i saradnici (1989) u svojoj studiji objavljuju da medetomidin dat u dozi od $0,04 \text{ mg}/\text{kg}$ i.v. dovodi do sedacije u trajanju od 67 ± 5 minuta.

Takođe, ovi autori sugerišu da dozu medetomidina veću od 0,04 mg/kg treba davati i.m., jer će ova doza prouzrokovati jaču sedaciju u trajanju preko jedan čas. U studiji koju je objavila Sinclair (2003) preporučuje doze medetomidina od 0,01 do 0,02 mg/kg za i.v. aplikaciju i 0,04 mg/kg za i.m. aplikaciju. Ona u svojoj studiji sugerise da se manje doze uvek koriste za i.v. aplikaciju.

U radu koji su objavili Singletary i saradnici (2010) supratili serumsku koncentraciju cTnI kod pasa koji su bili sedirani medetomidinom u kombinaciji sa butorfanolom. Doza medetomidina koje su oni koristili, 0,01 mg/kg i.v., je manja od doze koja je korišćena u našem istraživanju tj. 0,04 mg/kg i.v. Za ovu dozu smo se odlučili zbog same preporuke proizvođača za postizanje sedacije, miorelaksacije i analgezije koja bi bila dovoljna za kratke, neinvazivne dijagnostičke procedure.

Na osnovu rezultata koje smo dobili kod pasa koji su sedirani samo sa medetomidinom, može se zaključiti statistički značajno povećanje serumske koncentracije cTnI već nakon 6 časova od aplikacije medetomidina. Ovo povećanje serumske koncentracije cTnI bilo je uočeno kod 18 od 20 pasa (90%). Serumaska koncentracija cTnI ostaje statistički značajno povećana i 12 časova, kao i 4. dan od aplikacije medetomidina.

Rezultati dobijeni u našem istraživanju se ne slažu sa rezultatima studije koju su objavili Singletary i saradnici (2010) koji su pratili efekat medetomidina (0,01 mg/kg i.v.) u kombinaciji sa butorfanolom (0,2 mg/kg i.v.) na serumsku koncentraciju cTnI kod pasa. Srčani troponin I u njihovoj studiji nije se mogao detektovati ni u jednom uzorku krvi (6, 8 i 24 časa posle sedacije) osim kod 3 od 20 pasa koji su bili uključeni u studiju. Dva od 3 psa u ovoj studiji imali su serumsku koncentraciju cTnI iznad nivoa detekcije u svim serumskim uzorcima krvi uključujući i pre sedacije.

Značajan razlog za objašnjenje ne slaganja dobijenih rezultata u našem istraživanju sa njihovom studijom je taj što su oni za određivanje serumske koncentracije cTnI koristili drugi analajzer (Immulite 2000, Diagnostic Products Corp., CA, SAD). Analitička senzitivnost (minimalna koncentracija potrebna za detekciju) njihovog testa je 0,2 ng/ml (O'Brien i sar., 2006). Analajzer koji je upotrebljen u našem istraživanju je ARCHITECT ci16200 (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Nemačka), a test koji je korišćen (ARCHITECT STAT Troponin-I) validirali smo na uzorcima krvi pasa. Ovaj test ima mnogo veću analitičku senzitivnost ($\leq 0,01$

ng/ml) i mnogo nižu granicu detekcije (0,006 ng/ml), što nam je omogućilo mnogo preciznije određivanje serumske koncentracije cTnI. Ovo je najverovatnije razlog zašto u našem istraživanju ima veliki broj pasa kod kojih je detektovana serumska koncentracija cTnI već pre sedacije sa medetomidinom (9 od 20 pasa ili 45%), anestezije sa propofolom i sevofluranom (4 od 20 pasa ili 20%), kao i prilikom anestezije medetomidinom, propofolom i sevofluranom (9 od 26 pasa ili 35%).

Slični rezultati su objavljeni u studiji Saunders i saradnici (2009), koji su koristili Immulite 2000 analajzer za određivanje serumske koncentracije cTnI kod pasa. U studiju je bilo uključeno 20 pasa i na osnovu dobijenih rezultata došli su do zaključka da ni kod jednog psa nije bila povećana serumska koncentracija cTnI iznad granice detekcije pre anestezije. Cilli i saradnici (2010) koji su takođe koristili identični test potvrdili su serumsku koncentraciju cTnI iznad granice detekcije samo kod 12 od 105 (11%) pasa pre anestezije.

Do sada jedina studija koja je koristila komercijalni test Architect STAT Troponin-I kao u našem istraživanju je bila studija koju su objavili Verbiest i saradnici (2012). Ovi autori su validirali test na uzorcima humane krvi. Granica detekcije njihovog testa je 0,01 ng/ml, a analitička senzitivnost je $\leq 0,01$ ng/ml. Serumsku koncentraciju cTnI iznad granice detekcije (0,01 ng/ml) su ustanovili kod 11 od 18 pasa (61%). U odnosu na početnu vrednost u njihovoj studiji dolazi kod 10 pasa (55%) do povećanja serumske koncentracije cTnI 12 časova nakon anestezije. Pse su premedicirali metadonom i diazepamom i.v., uveli u anesteziju sa propofolom i održavali anesteziju sa izofluranom u kiseoniku u kombinaciji sa infuzijom fentanila. U našem istraživanju u odnosu na početnu vrednost dolazi, 12 časova nakon sedacije, sa medetomidinom do povećanja serumske koncentracije cTnI kod 14 od 20 pasa (70%). Kod pasa anesteziranih sa propofolom i sevofluranom dolazi do povećanja serumske koncentracije cTnI nakon 12 časova kod 16 od 20 pasa (80%), a kod pasa anesteziranih sa medetomidinom, propofolom i sevofluranom kod 21 od 26 pasa (81%).

Do sada objavljene studije koje su ispitivale uticaj opšte anestezije na serumsku koncentraciju cTnI uključivale su pse koji su bili anestezirani zbog elektivnih ili ortopedskih hirurških zahvata (Saunders i sar., 2009; Cilli i sar., 2010; Verbiest i sar., 2012) i kuje kod kojih je rađena ovariohisterektomija zbog piometre (Pelander i sar., 2008). Kod kuja kod kojih je

dijagnostikovana piometra i urađena ovariohisterektomija nije se moglo zaključiti da li anestezija i hirurgija utiču na povećanje serumske koncentracije cTnI.

Osim Singletary i saradnika (2010) koji su pratili uticaj sedacije medetomidinom i butorfanolom na serumsku koncentraciju cTnI, jedna od ostalih studija nije pratila uticaj same sedacije ili anestezije na serumsku koncentraciju cTnI kod pasa. Iz do sada objavljenih studija ne može se tačno utvrditi da li sama hirurška intervencija ima uticaja na serumsku koncentraciju cTnI. Zbog toga smo odlučili da u našem istraživanju pratimo serumsku koncentraciju cTnI kod pasa koji nisu bili podvrgnuti hirurškim zahvatima. Kod pasa koji su bili sedirani sa medetomidinom rađeni su ultrazvučni pregled abdomena ili ortopedski pregled, a kod pasa koji su bili anestezirani propofolom i sevofluranom ili medetomidinom, propofolom i sevofluranom rađena je gastroskopija kao neinvazivna dijagnostička procedura.

Preporučene doze propofola za uvođenje u anesteziju kod nepremediciranih pasa su 5,5 mg/kg (David, 1992). Mama i saradnici (2013) navode, da je bila srednja doza propofola potrebna za intubaciju $7,6 \pm 2,1$ mg/kg ako su ga koristili bez premedikacije, $4,7 \pm 1,3$ mg/kg, $4,0 \pm 1,0$ mg/kg i $3,2 \pm 1,4$ mg/kg kada su koristili buprenorfin u kombinaciji sa midazolamom, acepromazinom ili medetomidinom. Zaključili su, da su doze propofola koje su koristili za uvođenje u anesteziju kod nepremediciranih pasa mnogo veće nego kod pasa koji su bili premedicirani. Doza propofola kod pasa koji su bili premedicirani sa medetomidinom ($3,2 \pm 1,4$ mg/kg) je bila statistički značajno niža u odnosu na druge grupe.

Doze propofola koje su bile korišćene u našem istraživanju su bile 6-8 mg/kg i.v. kod nepremediciranih pasa i 1-3 mg/kg i.v. kod pasa kod kojih je medetomidin aplikovan u dozi od 0,04 mg/kg i.v. pre uvođenja u anesteziju. Ove doze se poklapaju sa preporučenim dozama u do sada objavljenim radovima (David, 1992; Mama i sar., 2013; Amengual i sar., 2013).

U studiji koju su 1994 godine objavili Thurmon i saradnici dobijeni su rezultati koji takođe ukazuju na to da je doza propofola prilikom premedikacije sa medetomidinom mnogo niža. Naime, doza medetomidina koju su koristili Thurmon i saradnici (1994) je 0,015-0,03 mg/kg, a nakon 10 minuta za uvođenje u anesteziju je korišćen propofol u dozi od 2 mg/kg i.v.

Uvođenje u anesteziju sa propofolom kod pasa može dovesti do depresije disanja koja se može ispoljiti kao smanjenje disajnog volumena i frekvence disanja. Prestanak disanja takođe

je često opisan u literaturi, a najčešći razlog za to je upotreba veće doze ili prebrza aplikacija propofola (Langley i sar., 1988; Smith i sar., 1994). Prestanak disanja posle aplikacije propofola nije bio primećen kod pasa u našoj studiji.

Do sadašnji radovi su proučavali uticaj propofola kao jedinog anestetika na sinoatrijalni čvor, intraatrijalno provođenje i atrioventrikularni čvor u cilju da se dokaže direktan efekat propofola na srce (Ikeno i sar., 1999). Shigeo i saradnici su došli do zaključka, da propofol nema uticaja na gore navedene tačke u srcu, takođe su dokazali da nema promena u frekvenci srca usled pada arterijskog pritiska. Samim tim dokazali su, da propofol nema direktnog uticaja na funkcionisanje srca kod pasa. Frekvenca srca u našoj studiji je bila statistički značajno niža kod pasa koji su bili sedirani medetomidinom (grupa M) ili premedicirani medetomidinom (grupa M+P+S) u poređenju sa psima koji su bili anestezirani propofolom i sevofluranom (grupa P+S). Razlika se može objasniti činjenicom koju je u svom radu zaključila Sinclair (2003), gde ona ukazuje na dva važna uzroka za nastanak bradikardije pod uticajem medetomidina: prvi razlog je smanjenje simpatičkog tonusa, a drugi je povećanje sistemske vaskularne rezistencije. Medetomidin smanjuje stvaranje noradrenalina u centralnom nervnom sistemu, tako smanjen simpatički tonus rezultira nastajanju sedacije, ali isto tako dovodi i do smanjenja srčane frekvence.

U našem istraživanju postoji značajna statistička razlika u vrednostima srednjeg arterijskog pritiska između grupa M i P+S, kao i između grupa M+P+S i P+S. Srednji arterijski pritisak je statistički značajno bio viši kod pasa kod kojih je upotrebljen medetomidin sam ili u premedikaciji, što se podudara sa rezultatima studije koju su izveli Pypendop i saradnici (1998). Zdravim psima su intravenski aplikovali medetomidin u dozi od 0,04 mg/kg, što je dovelo do značajnog povećanja srednjeg arterijskog pritiska (u proseku 175 mmHg unutar 3 minuta).

Potvrđeno je da kod pasa povećanjem koncentracije sevoflurana u toku anestezije više se smanji arterijski pritisak u poređenju sa izofluranom (Kazama i sar., 1998). Međutim, u studiji koja je rađena na svinjama autori su došli do zaključka da se srednji arterijski pritisak manje smanji u toku anestezije sa sevofluranom u poređenju sa izofluranom i halotanom u ekvivalentno jednakim dozama (Manohar i sar., 1984). Činjenicom, da sevofluran smanjuje arterijski pritisak mogli bi samo delimično objasniti niži srednji arterijski pritisak kod pasa iz grupe P+S u poređenju sa psima iz grupa M i M+P+S. U poređenju sa grupom M+P+S, kod P+S grupe se

koristio veći % sevoflurana za održavanje anestezije, što je verovatno dodatno snizilo srednji arterijski pritisak u grupi P+S, a sa druge strane u grupi M+P+S je kao i u grupi M došlo do povećanja srednjeg arterijskog pritiska zbog periferne vazokonstrikcije uzrokovane medetomidinom. Razlika u srednjem arterijskom pritisku između grupa M+P+S i P+S može se takođe obrazložiti sa većom dozom propofola koju smo upotreбили kod grupe P+S. Poznato je da je uvođenje u anesteziju sa propofolom praćeno smanjenjem arterijskog pritiska, što je povezano sa smanjenim krvnim izlivom i sistemskim vaskularnim otporom (Cummings i sar., 1984; Stephen i sar., 1986).

U našem istraživanu u početnoj vrednosti (0h) i nakon 6 časova nije bilo statistički značajne razlike u serumskoj koncentraciji cTnI između grupa. Nakon 12 časova od sedacije i anestezije dolazi do značajne statističke razlike u serumskoj koncentraciji cTnI između grupa M i M+P+S, gde je serumska koncentracija cTnI bila viša kod pasa u grupi M, bez obzira što nije bilo razlike između grupa u frekvenci srca i srednjem arterijskom pritisku za vreme sedacije i anestezije. Ovakve rezultate možemo obrazložiti pretpostavkom da je kod pasa koji su bili sedirani samo medetomidinom, došlo do povećanja cTnI zbog hipoksičnog oštećenja miokarda, jer su za vreme sedacije udisali vazduh za razliku od pasa iz grupa P+S i M+P+S, koji su za vreme anestezije udisali kiseonik što se poklapa sa rezultatima studije koju su objavili Raekallio i saradnici (2009). Ovi autori su potvrdili da prilikom aplikacije medetomidina u dozi od 0,02 mg/kg i.v. kod pasa dolazi do smanjenja frekvence disanja, arterijskog parcijalnog pritiska kiseonika i ujedno do povećanja arterijskog parcijalnog pritiska ugljen dioksida. Smanjenje srčane frekvence je takođe uočeno kod pasa u ovom radu, kao i u drugim studijama (Hayashi i sar., 1994; Ko i sar., 2000; Kuo i sar., 2004). Smanjenje arterijskog parcijalnog pritiska kiseonika kod pasa nakon aplikacije medetomidina i butorfanola primetili su u svom radu i Ko i saradnici (2000). Međutim u studiji koju su objavili Kramer i saradnici (1995) navodi se da nema promene u frekvenci disanja kod pasa nakon aplikacije medetomidina, iako je cijanoza prisutna. Smanjen srčani odliv povezan sa aplikacijom medetomidina koji su ustanovili Kuo i saradnici (2004) povezan sa hipoksijom uočenom kod pasa sediranih medetomidinom u studiji Raekallio i saradnika (2009) ukazuje da veoma lako može doći do smanjenja dostave kiseonika kod pasa sediranih medetomidinom. Preporuka ovih autora je da se psima koji su sedirani medetomidinom iz navedenih razloga omogući adekvatno udisanje i iskorišćavanje kiseonika, ali hipoksično oštećenje miokarda nisu utvrdili detekcijom srčanih biomarkera.

Sve ovo gore navedeno se može iskoristiti za pretpostavku da su psi sedirani samo sa medetomidinom (grupa M) u našem istraživanju imali smanjen arterijski parcijalni pritisak kiseonika, jer nisu bili intubirani i udisali su samo vazduh, što je verovatno kod njih dovelo do hipoksičnog oštećenja miokarda. To potvrđuje veća serumska koncentracija cTnI kod ovih pasa nego kod pasa iz grupe M+P+S, kojim je bila aplikovana jednaka doza medetomidina, ali su bili intubirani i udisali kiseonik za vreme anestezije. Kod svih pasa smo na kraju anestezije antagonizovali medetomidin aplikacijom atipamezola. Do sada nema objavljenih studija o uticaju atipamezola samog na serumsku koncentraciju cTnI. Na osnovu činjenice, da je serumska koncentracija cTnI kod pasa iz grupe M bila viša nego kod grupe M+P+S, a kod obe grupe upotrebljena jednaka doza medetomidina i atipamezola, možemo pretpostaviti, da aplikacija atipamezola nije imala uticaja na serumsku koncentraciju cTnI.

Ograničenje naše studije je da za vreme sedacije i anestezije nismo uzimali uzorke arterijske krvi za gasne analize, čime bi smo mogli utvrditi smanjenje PaO_2 i time hipoksemiju kod pasa koji su udisali vazduh.

U studiji koju su objavili Ko i saradnici (2007) upoređivali su dve grupe pasa sediranih medetomidinom u dozi od 0,04 mg/kg i.v. što je jedna grupa udisala kiseonik putem maske, a druga grupa vazduh. Rezultati ove studije ukazuju na značaj udisanja kiseonika kod pasa sediranih medetomidinom da bi se preveniralo smanjenje sadržaja kiseonika u arterijskoj krvi (CaO_2) koji je uočen kod pasa koji udišu samo vazduh. Udisanje kiseonika povećaće parcijalni pritisak kiseonika (PaO_2) što će ujedno dovesti i do povećanja CaO_2 i prevenirati hipoksično oštećenje miokarda.

England i saradnici (1989), Clarke i saradnici (1989) i Sinclair (2003), navode u svojim radovima da modro prebojavanje jezika i sluzokože usana kod pasa sediranih sa medetomidinom nastaje zbog periferne vazokonstrikcije koja dovodi do smanjenja protoka krvi kroz periferne kapilare i dovodi do smanjenja venske saturacije. Ovu tvrdnju opovrgavaju Ko i saradnici (2007) koji su ustanovili cijanozu kod pasa sediranih sa medetomidinom u dozi od 0,04 mg/kg i.v. samo kod onih koji su udisali vazduh, a ne kod pasa koji su za vreme sedacije udisali kiseonik putem maske.

U našem istraživanju nakon 12 časova serumska koncentracija cTnI je statistički značajno bila viša kod P+S grupe u odnosu na M+P+S grupu, bez obzira što su psi iz grupe P+S i

grupe M+P+S bili intubirani i udisali 100% kiseonik za vreme trajanja anestezije. Možda je razlog niži arterijski pritisak u grupi P+S kod koje smo koristili veću dozu propofola (Cummings i sar., 1984; Stephen i sar., 1986) i veći procenat udisanog sevoflurana (Kazama i sar., 1998) u poređenju sa grupom M+P+S, gde smo zbog premedikacije medetomidinom upotreбили manju dozu propofola i sevoflurana (Sinclair, 2003).

U radu koji su objavili Takahata i saradnici (1995) ispitivali su uticaj sevoflurana na ishemični miokard u smislu njegove potrebe za energijom i metabolizmom ugljenih hidrata. Zaključili su da sevofluran može redukovati rizik od nastajanja ishemije miokarda i da sevofluran ima protektivni efekat na miokard. Na osnovu toga možemo posumnjati da se kod pasa iz grupa P+S i M+P+S i zbog protektivnog efekta sevoflurana na srce vrednosti serumske koncentracije cTnI brže vraćaju na početnu vrednost u poređenju sa grupom M. Četvrti dan nema više statistički značajne razlike u cTnI u odnosu na početnu vrednost kod grupa P+S i M+P+S.

Nakon 4. dana se može uočiti statistički neznačajna razlika između M grupe i M+P+S grupe, gde je koncentracija cTnI bila viša u grupi M, ali je razlika na granici statističke značajnosti ($p=0,052$). Sve ovo još jednom potvrđuje na značaj oksigenacije pasa kiseonikom kako u toku sedacije tako i u toku anestezije, kao i na to da postoji veća mogućnost za oštećenje miokarda nakon sedacije samo sa medetomidinom kod pasa koji udišu vazduh, nego nakon anestezije sa propofolom i sevofluranom sa ili bez premedikacije sa medetomidinom kod pasa koji udišu kiseonik.

Slobodan tj. nevezan citoplazmatski troponin se oslobađa u cirkulaciju 4 do 6 časova od oštećenja miokarda i dostiže maksimalnu koncentraciju u 12 do 24 časa. Nakon ovog vremenskog perioda dolazi do oslobađanja vezanog cTnI koji postiže sekundarni pik tj. maksimalnu koncentraciju 2 do 4 dana nakon oštećenja miokarda (Wolfe Barry i sar., 2008). Rezultati koje smo dobili u našem istraživanju se poklapaju sa zaključcima studije Wolfe Barry i saradnika (2008.). Naime u našem istraživanju kod pasa iz sve tri grupe dolazi do oslobađanja cTnI u cirkulaciju nakon 6 i 12 časova od sedacije i anestezije. Četvrtog dana dolazi do pada serumske koncentracije cTnI kod pasa iz sve tri grupe, međutim on se i dalje može detektovati kod 42 od 66 psa (64%). Dalje, kada smo poredili serumske koncentracije cTnI između sve tri grupe pasa uočili smo da grupa pasa koja je bila sedirana samo medetomidinom (M grupa) i nakon 4 dana ima statistički značajno povećanu serumsku koncentraciju cTnI.

Ograničenje našeg istraživanja jeste, da nismo pratili serumsku koncentraciju cTnI i nakon četvrtog dana, jer na osnovu rezultata studije Wolfe Barry i saradnika (2008) cTnI se može detektovati u cirkulaciji i nakon 10 dana, ako se nastavi sa kontinuiranim oštećenjem miokarda.

Sve ovo navedeno možemo iskoristiti za pretpostavku da kod pasa sediranih sa medetomidinom koji za vreme sedacije udišu vazduh možemo detektovati povišenu serumsku koncentraciju cTnI verovatno i nakon 4. dana. Na osnovu ovoga možemo sugerisati na opreznu primenu medetomidina za sedaciju pasa, koji se sve češće koristi u kliničkoj veterinarskoj praksi. Problem u kliničkoj praksi može nastati, ako kod pasa pre sedacije medetomidinom ne ustanovimo kardiološki status medetomidin aplikujemo psima sa bolešću srca, a da ih u toku sedacije ne oksigeniramo. Kod ovih pasa većanja i kratkotrajna hipoksija može izazvati ozbiljno hipoksično oštećenje miokarda.

Do sada objavljene studije koje su ispitivale uticaj anestezije na serumsku koncentraciju cTnI uključivale su pse kojima su rađeni elektivni ili ortopedski hirurški zahvati (Saunders i sar., 2009; Cilli i sar., 2010; Verbiest i sar., 2012) i kuje kod kojih je rađena ovariohisterektomija zbog piometre (Pelander i sar., 2008). Kod ovih kuja nije se moglo zaključiti da li anestezija ili hirurgija utiču na postoperativnu serumsku koncentraciju cTnI. Naši rezultati se ne slažu sa ovom studijom. Naime, možemo pretpostaviti da ipak dolazi do statistički značajnog povećanja serumske koncentracije cTnI nakon 6 i 12 časova kod svih pasa koji su bili sedirani ili anestezirani protokolima koje smo upotreбили u našem istraživanju. Dalje u odnosu na ove studije psima iz naše studije nije rađen hirurški zahvat tako da možemo pretpostaviti da ipak sama sedacija i anestezija utiču na oslobađanje cTnI kod pasa.

Na osnovu svega navedenog možemo pretpostaviti da je naša studija jedina do sada koja je ispitivala uticaj medetomidina kao pojedinačnog leka za sedaciju ili kao sredstva za premedikaciju pre anestezije na serumsku koncentraciju cTnI kod pasa, kod kojih nije rađena hirurška intervencija. Naši rezultati ukazuju na to, da sedacija medetomidinom i anestezija propofolom i sevofluranom sa ili bez premedikacije sa medetomidinom utiču na povećanje serumske koncentracije cTnI. Dalje možemo pretpostaviti da povećanje serumske koncentracije cTnI ukazuje na oštećenje miokarda usled hipoksije, gde je to oštećenje bilo veće kod pasa sediranih medetomidinom, koji udišu vazduh u odnosu na pse koji su anestezirani i udišu kiseonik. Naši rezultati ukazuju da doze sedativa i anestetika koje smo upotreabili takođe mogu

uticati na oštećenje miokarda. Smanjenjem doza i kombinacijom više sedativa i anestetika na osnovu dobijenih rezultata možemo pretpostaviti da postoji manja mogućnost za nastajanje hipoksičnog oštećenja miokarda.

7. ZAKLJUČCI

1. Sedacija pasa medetomidinom aplikovanim intravenski u dozi od 0,04 mg/kg, u cilju izvođenja ultrazvučnog, odnosno ortopedskog pregleda utiče na značajno povećanje serumske koncentracije cTnI nakon 6, 12 časova i 4. dana. Od 20 pasa koji su bili sedirani samo sa medetomidinom u dozi od 0,04 mg/kg i.v. (grupa M) cTnI je bio pre sedacije (0 h) ispod limita detekcije kod 11 pasa (55%), nakon 6 časova kod 1 psa (5%), nakon 12 časova kod 3 psa (15%) i nakon 4. dana kod 5 pasa (25%). Statistički značajno povećanje ($p=0,007$) serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 časova nakon sedacije u odnosu na početnu vrednost i nakon 12 časova u odnosu na početnu vrednost ($p=0,002$). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 12 časova, ali razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). U odnosu na početnu vrednost, 4. dana serumska koncentracija cTnI je još uvek statistički značajno bila viša ($p=0,016$).
2. Anestezija pasa propofolom i sevofluranom u cilju izvođenja gastroskopskog pregleda dovodi do značajnog statističkog povećanja serumske koncentracije cTnI nakon 6 i 12 časova pojedinačno, ali nakon 4. dana ovo povećanje nije statistički značajno u odnosu na početnu vrednost. Od 20 pasa koji su bili anestezirani propofolom i sevofluranom (grupa P+S) cTnI je bio pre anestezije (0 h) ispod limita detekcije kod 16 pasa (80%), nakon 6 časova kod 6 pasa (30%), nakon 12 časova kod 3 psa (15%) i nakon 4. dana kod 7 pasa (35%). Statistički značajno povećanje ($p=0,035$) serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 časova nakon anestezije u odnosu na početnu vrednost i nakon 12 časova u odnosu na početnu vrednost ($p<0,001$). Četvrtog dana nakon anestezije cTnI se statistički značajno smanjila ($p=0,005$) u odnosu na 12 časova. U odnosu na

početnu vrednost još uvek je serumska koncentracija cTnI bila viša, ali između njih nema značajne statističke razlike ($p>0,05$).

3. Anestezija pasa medetomidinom, propofolom i sevofluranom u cilju izvođenja gastroskopskog pregleda dovodi do značajnog statističkog povećanja serumske koncentracije cTnI nakon 6 i 12 časova pojedinačno, ali nakon 4. dana ovo povećanje nije statistički značajno u odnosu na početnu vrednost. Od 26 pasa koji su bili sedirani sa medetomidinom, a zatim anestezirani propofolom i sevofluranom (grupa M+P+S) cTnI je bio pre sedacije (0 h) ispod limita detekcije kod 17 pasa (65%), nakon 6 časova kod 2 psa (7,6%), nakon 12 časova kod 3 psa (11,5%) i nakon 4. dana kod 12 pasa (46%). Statistički značajno povećanje ($p<0,001$) serumske koncentracije cTnI kod pasa je bilo 6 časova nakon anestezije u odnosu na početnu vrednost i nakon 12 časova u odnosu na početnu vrednost ($p<0,001$). Serumska koncentracija cTnI se smanjila 4. dan u odnosu na 12 časova, ali razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). U odnosu na početnu vrednost 4. dana serumska koncentracija cTnI je i dalje bila viša, ali između njih nema statistički značajne razlike ($p>0,05$).
4. Poređenjem serumske koncentracije cTnI između grupa M, P+S i M+P+S za početnu vrednost (0h) serumske koncentracije cTnI nema statistički značajne razlike ($p>0,05$), kao i nakon 6 časova ($p>0,05$). Nakon 12 časova cTnI kod grupe M je statistički značajno bio viši od cTnI kod grupe M+P+S ($p=0,006$). Srčani troponin I statistički značajno je bio viši ($p=0,022$) nakon 12 časova kod grupe P+S u odnosu na grupu M+P+S. Nakon 4. dana se može uočiti statistički neznajna razlika između grupa M i M+P+S, gde je cTnI bio veći u grupi M, ali je razlika na granici statističke značajnosti ($p=0,052$). Sedacija medetomidinom i anestezija sa propofolom i sevofluranom, sa ili bez premedikacije sa medetomidinom, u dozama koje smo upotreabili utiču na povećanje serumske koncentracije cTnI. Povećanje serumske koncentracije cTnI ukazuje na oštećenje miokarda usled hipoksije, gde je to oštećenje bilo veće kod pasa sediranih medetomidinom, koji udišu vazduh u odnosu na pse koji su anestezirani i udišu kiseonik.

8. LITERATURA

1. Adams J.E. III, Bodor G.S., Davila-Roman V.G., 1993, Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury, *Circulation.*, 88: 101-106
2. Adin D.B., Berger K., Engel C., 2005, Cardiac troponin I concentrations in normal dogs and cats using a bedside analyzer, *J. Vet. Card.*, 7: 27-32
3. Adin D.B., Oyama M.A., Sleeper M.M., Milner R.J., 2006, Comparison of canine cardiac troponin I concentrations as determined by 3 analyzers, *J. Vet. Med.*, 20: 1136-1142
4. Alibhai H.I.K., Clarke K.W., Lee Y.H., Thompson J., 1996, Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs, *Vet. Rec.*, 138: 11-13
5. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., 2000, Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 36: 959-969
6. Ambrisko T.D., Hikashi Y., 2002, Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs, *Can. J. Vet. Res.*, 66: 42-49
7. Amengual M., Flaherty D., Auckburally A., Bell A.M., Scott E.M., Pawson P., 2013, An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone, *Vet. Anaesth. Analg.*, 40: 115-123

8. Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K., Wu A.H.B., Christenson R.H., the NACB committee members, Apple F.S., Christenson R.H., Jaffe A.S., Mair J., Ordonez-Llanos J., Pagani F., Panteghini M., Tate J., Wu A.H.B., the IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD), 2007, National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes, *Clin. Chem.*, 53:547–551
9. Autran de Morais H.S., Muir W.W., 1995, The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs, *Vet. Surg.*, 24: 356-364
10. Bakirel U., Gunes S., 2009, Value of cardiac markers in dogs with chronic mitral valve disease, *Acta. Vet. Beogr.*, 59: 223-229
11. Bayan H., Sarma K.K., Chakravaty P., 2002, Biochemical and haematological changes during propofol anaesthesia in canine, *Indian J. Vet. Surg.*, 23: 95-96
12. Behne M., Wilke H.J., Harder S., 1999, Clinical Pharmacokinetics of Sevoflurane, *Clin. Pharmacokinet.*, 36(1): 13-26
13. Bernard J.M., Wouters P.F., Doursout M.F., 1990, Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs, *Anesthesiology.*, 72: 659-662
14. Biomarkers Definitions Working Group., 2001, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69: 89–95.
15. Bloor B., Frankland M., Alper G., 1992, Haemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 263: 690-697
16. Bowman W.C., 1989, Pharmacology of intravenous anaesthetics and hypnotics in general anaesthesia, Butterworths, London 5th Ed 111, 125
17. Branson K.R., Quandt J.E., Martinez E.A., Carroll G.L., Trim C.M., Dodam J.R., Hartsfield S.M., Matthewes N.S., Beale M.H., 1996, A multisite case report on the clinical use of sevoflurane in dogs, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 37: 420-432

18. Briggs L.P., Dundee J.W. Bahar M., 1982, Comparison of diisopropylphenol (ICI 35868) and thiopentone on response to somatic pain, *Br. J. Anaesth.*, 54: 307
19. Brown Jr B., 1995, Sevoflurane: introduction and overview, *Anesth. Analg.*, 81: 81-83
20. Brunson D.B., Srowe C.M., McGrath C.J., 1979, Serum and urine inorganic fluoride concentrations and urine oxalate concentrations following methoxyflurane anesthesia in dog, *Am. J. Vet. Res.*, 40: 197-203
21. Brunson E.L., 2005, Benzyl alcohol. In *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th ed. Edited by Rowe R.C., Sheskey P.J., Owen S.C. London, Pharmaceutical Press.,:53-55
22. Bufalari A., Miller S.M., Short C.E., 1997, The use of propofol for induction of anaesthesia in dogs premedicated with acepromazine, butorphanol and acepromazine-butorphanol, *N.Z. Vet. J.*, 45: 129-134
23. Burgener I.A., 2006, Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs, *J. Vet. Intern. Med.*, 20: 277-283
24. Cardinale D., Sandri M. T., Martinoni A., 2000, Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemoterap., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 36: 517-522
25. Cassu R.N., Matsubara H., Stevanin H., Barros-GPR-de, De-Barros-GPR., 2003, The quality of endotracheal intubation in cats with thiopentone, propofol or thiopentone/propofol, *Revista-Brasileira-de-Ciancia-Veterinaria.*, 10: 108-111
26. Cilli F., Alibhai H.I.K., Armitage-Chan A., Boswood A., Hammond R.A. Jasani S., Brodbelt D.C., 2010, Incidence of elevation of cardiac troponin I prior to and following routine general anaesthesia in dogs, *Vet. Anaesth. Analg.*, 37: 409-416
27. Ciric Zdravkovic S., 2006, Dijagnostička i prognostička vrednost ranih srčanih markera u akutnom koronarnom sindromu, Nis, Univeritet u Nisu.
28. Clarke K.W., England G.C.W., 1989, Medetomidine a new sedative analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezo., *J.Small.Anim.Ppract.*, 30: 343-348

29. Collinson P.O., Boa F.G., Gaze D.C., 2001, Measurement of cardiac troponins, *Ann Clin Lab Sci.*, 38: 423-449
30. Correa-Sales C., Rabin B.C., Maze M.A., 1992, Hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 agonist is mediated in the locus coeruleus in rats, *Anesthesiology.*, 76: 948-952
31. Cullen P.M., Turtle M., Prys-Roberts C., 1987, Effect of propofol anaesthesia on baroreflex activity in humans, *Anesth. Analg.*, 66: 1115-1120
32. Cullen L.K., Reynoldson J.A., 1993, Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia, *Vet. Rec.* 132: 378-383
33. Cullen L.K., 1996, Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose, *Br. Vet.J.*, 152: 519-535
34. Cummins B., Auckland M.L., Cummins P., 1987, Cardiac specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infraction, *J. Am. Heart.*, 113: 1333-1344
35. Cummings G.C., Dixon J., Kay N.H., Windsor J.P.W., Major E., Morgan M., Sear J.W. Spence A.A., Stephenson D.K., 1984, Dose requirements of ICI 35868 (Propofol, Diprivan) in a new formulation for induction anaesthesia, 39: 1168-1171
36. Cummings G.C., Spence A.A., 1985, Comparison of propofol in emulsion with Althesin for induction of anaesthesia, *Br. J. Anaesth.*, 57: 234
37. David W.P.A.B., 1992, Studies on propofol as an intravenous central anaesthetic in dogs. Ph.D. disertation, Tamil Nadu Veterinary and animal sciences University Chennai, India
38. De Hert S.G., Van der Linden P.J., Cromheecke S., Meeus R., Nelis A., Van Reeth V., 2004, Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration, *Anesthesiology.*, 101: 299-310

39. De Hert S.G., 2006, Anesthetic preconditioning: how important is it in today's cardiac anesthesia, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 20: 473-476
40. Del Carlo C.H., O'Connor C.M., 1999, Cardiac troponins in congestive heart failure, *Am. Heart. J.*, 138: 646-653
41. DeRiu P.L., Petruzzi V., Testa C., 1992, Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status, *Br. J. Anaesth.*, 69: 177-181
42. De Sarro G.B., Ascioti C., Froio F., Libri V., Nistico G., 1987, Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α_1 - and α_2 -adrenoceptors affects sleep and arousal mechanisms, *Br. J. Pharmacol.*, 90: 675-685
43. Diniz P.P., de Moraes H.S., Breitschwerdt E.B., 2008, Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis, *J. Vet. Inter. Med.*, 22: 1136-1143
44. Dye D., Watkins J., 1980, Suspected anaphylactoid reactions to cremafore, *El. Br. Med. J.*, 80: 1353
45. Ebert T.J., Harkin C.P.,^a 1995, Cardiovascular Responses to Sevoflurane: A Review, *Anesth. Analg.*, 81: S11-S22
46. Ebert T.J., Muzi M., Lopatka C.W.,^b 1995, The neurocirculatory responses to sevoflurane anesthesia in humans: A comparison to desflurane, *Anesthesiology.*, 83: 88-89
47. Eger E.J., 1994, Uptake and distribution, In: Miller R.D. ed. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone., 101-123
48. England G.C.W., Clarke K.W., 1989, The effect of route of administration upon the efficacy of medetomidine, *J. Assoc. Vet. Anaes.*, 16: 32-34
49. Esper T., Wehner M., Meinecke C.D., Rueffert H., 2015, Blood/Gas partition coefficients for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population, *Anesth. Analg.*, 120(1): 45-50

50. Fahy L.T., Van Mourik G.A., Utting J.E., 1985, A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol (2,6-di-isopropyl phenol), *Anaesthesia*, 40: 939-944
51. Fochi O., Bignami E., Landoni G., Pappalardo F., Calabro M.G., Giardina G., 2007, Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery. A meta-analysis, *Minerca. Anesthesiol.*, 73(10 Suppl): 26
52. Fonfara S., Loureiro J., Swift S., James R., Cripps P., Dukes-McEwen J., 2010, Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs, *Vet. J.*, 184: 334-339
53. Frink Jr E.J., Brown Jr B.R., 1994, Sevoflurane, *Anaes. Pharm. Rev.*, 2: 61-67
54. Funquist P.M., Nyman G.C., Lofgren A.J., Fahlbrink E.M., 1997, Use propofol-isoflurane as an anaesthetic regimen for cesarian section in dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 211: 313-317
55. Futterman L.G., Lemberg L., 2002,. Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A, *Am. J. Crit. Care.*, 11: 168-172
56. Giannitsis E., Muller-Bardorff M., Kurowski V., 2000, Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism, *Circulation.*, 102: 211-217
57. Goodchild C.S., Serrao J.M., 1989, Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog, *Br. J. Anaesth.*, 63: 87-92
58. Green S.A., 1996, Renal disease. In Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. eds. *Lumb and Jones veterinary anesthesia*, Baltimore: Williams and Wilkins., 785-790
59. Greene S.A., 1999, Pros and cons of using α_2 agonists in small animal anesthesia practice, *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.*, 14: 10-14
60. Grounds R.M., Morgan M., Lumley J., 1985, Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic propofol (Diprivan).a review, *Postgrad. Med. J.*, 61(Suppl. 3): 90-95

61. Hagman R., Lagerstedt A.S., Fransson B.A., 2007, Cardiac troponin I levels in canine pyometra, *Acta. Vet. Scand.*, 49,6.
62. Hall L.W., Chambers J.P., 1987, Aclinical trial of propofol infusion anesthesia in dogs, *J. Small. Anim. Pract.*, 28: 623-638
63. Ham C.W., Goldman B.U., Heeschen C., Kreymann G., Burger J., Meinertz T., 1997, Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I, *N.,Engl.,J.,Med.*, 337: 1648-1653
64. Hamacher L., Dorfelt R., Muller M., Wess G., 2015, Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome, *J. Vet. Intern. Med.*, 29: 164-170
65. Hamond R.A., England G.C.W., 1994, The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog, *J. Vet. Anaesth.*, 21: 24-28
66. Harkin C.P., Pagel P.S., Kersten J.R., 1994, Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane, *Anesthesiology.*, 81: 814-824
67. Hayashi K., Nishimura R., Yamaki A., 1994, Comparison of sedative effects induced by medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-butorphanol in dogs, *J. Vet. Med. Sci.*, 56: 951-956
68. Holaday D.A., Smith F.R., 1981, Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers, *Anesthesiology.*, 54: 100-6
69. Hostings K.E., 1996, Strong evolutionary conservation of broadly expressed protein isoforms in the troponin I gene family and other vertebrate gene families, *J. Molec. Evol.*, 42: 631-640
70. Ignjatović S., Majkić-Singh N., 2006, Biomarkers of diseases: An evidence-based approach, *Jugoslav. Med. Biochem.*, 25: 227-233

71. Ikeno S., Akazawa S., Shimizu R., Nakaigawa Y., Ashii R., Inoue S., Satoh M., 1998, Propofol does not affect the canine cardiac conduction system under autonomic blockade, *Can. J. Anesth.*, 46: 148-153
72. Jezdimirović M., 2010, Veterinarska farmakologija, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, IV dopunjeno izdanje, Beograd, str.111.
73. Johnson R.A., Striler E., Sawyer D.C., 1998, Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia and recovery in adult dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 59: 478-481
74. Kao J.T., Wong I.L., Lee J.Y. Chen R.C., 2001, Comparison of Abbot AxSYM, Behring Opus, DPC Immulite and Ortho-Clinical Diagnostics Vitros Eci for measurement of cardiac troponin I, *Ann. Clin. Biochem.*, 38: 140-146
75. Katus H.A., Looser S., Hallermayer K., Remppis A., Scheffold T., Borgya A., Essig U., Geuss U., 1992, Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T, *Clin. Chem.*, 38(3):386–393.
76. Kay B., Stephenson D.K., 1980, ICI 35868 (Diprivan): A new intravenous anesthetic. A comparison with althesin, *Anaesthesia.*, 35: 1182-1187
77. Kazama T., Ikeda K., 1998, The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane, *J. Anesth.*, (Japan) 2: 63-68
78. Keegan R.D., Greene S.A., 1993, Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dogs. Comparison with isoflurane anesthesia, *Vet. Surg.*, 22: 537-543
79. Keller T., Zeler T., Peetz D., 2009, Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, 361: 868-877
80. Kenna J.G., Jones R.M., 1995, The organ toxicity of inhaled anesthetics, *Anesth.Analg.*, 81: S51-S66
81. Kharasch E.D., Hankins D.C., Thummel K.E., 1995, Human Kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity, *Anesthesiol.*, 82: 689-699

82. Kikura M., Ikeda K., 1993, Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans, *Anesthesiol.*, 79: 235-243
83. Ko J.C.H., Bailey J.E., Pablo L.S., Heaton-Jones T.G., 1996, Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination in dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 57: 535-540
84. Ko J.C., Fox S.M., Mandsager R.E., 2000, Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 216: 1578-1583
85. Ko J.C.H., Fox S.M., Mandsager R.E., 2001, Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 218: 52-58
86. Ko J.C.H., Weil A.B., Kitao T., Payton M.E., Inoue T., 2007, Oxygenation in medetomidine-sedated dogs with and without 100% oxygen insufflation, *Vet. Therap.*, 8: 51-60
87. Kocaturk M., Martinez S., Eralp O., 2012, Tei index (myocardial performance index) and cardiac biomarkers in dogs with parvoviral enteritis, *Res. Vet. Sci.*, 92: 24-29
88. Kouitinas C.K., Mylonakis M.E., O'Brien P.J., 2012, Serum cardiac troponin I concentrations in naturally occurring myelosuppressive and non-myelosuppressive canine monocytic ehrlichiosis. *Vet. J.*, 194: 259-261
89. Kramer S., Schanen H., Hart S., 1995, Zur antagonistisierung von Xylazin/L-methadon und medetomidine/L-methadon durch atipamezol und naloxon beim hund, *Kleintierpraxis.*, 40: 181-192
90. Kuo W.C., Keegan R.D., 2004, Comparative cardiovascular, analgesic and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone and medetomidine-butorphanol in dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 65:931-937
91. Kuusela E., Raekallio M., Antilla M., 2000, Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 23: 15-20

92. Lammintausta R., 1991, The alpha-2 adrenergic drugs in veterinary anaesthesia. 4th Proc. Int. Cong. Vet. Anaes., 3-8
93. Landoni G., Biondi-Zoccai G.G., Zangrillo A., Bignami E., D'Avolio S., Marchetti C., 2007, Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials., *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 21: 502-511
94. Landoni G., Fochi O., Tritapepe L., Guarracino F., Belloni I., Bignami E., Zangrillo A., 2009, Cardiac protection by volatile anesthetics, A review., 75: 269-373
95. Langhorn R., Persson F., Ablad B., 2014, Myocardial injury in dogs with snake envenomation and its relation to systemic inflammation, *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, 24: 174-181
96. Langley M.S., Heel R.C., 1988, Propofol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic, *Drugs*, 35: 334-372
97. Lauer B., Niederau C., Kuhl U., 1997, Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30: 1354-1359
98. La Vecchia L., Mezzena G., Zanolla L., 2000, Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure, *Heart Lung. Transplant.*, 19: 644-652
99. Lemke K.A. Tranquilli W.J., Thurmon J.C., Benson G.J., Olson W.A., 1994, Influence of cholinergic blockade on the development of epinephrine-induced ventricular arrhythmias in halothane-and isoflurane-anesthetized dogs, *Vet. Surg.*, 23: 61-66
100. Lerman J., Sikich N., Kleinman S., 1994, The pharmacology of sevoflurane in infants and children, *Anesthesiol.*, 80: 814-824
101. Lobetti R., Dvir E., Pearson J., 2002, Cardiac troponin in canine babesiosis, *J. Vet. Intern. Med.*, 16: 63-68
102. Lobrtti R., Kirberger R., Keller N., 2012, NT-ProBNP and cardiac troponin I in virulent canine babesiosis, *Vet. Parasitol.*, 190: 333-339

103. Lowson S., Gent J.P., Goodchild C.S., 1990, Anticolvulsant properties of propofol and thiopentone: Comparison using two tests in laboratory mice, *Br. J. Anaesth.*, 64: 59-63
104. MacDonald E., Scheinin M., 1995, Distribution and pharmacology of α 2-adrenoceptors in the central nervous system, *J. Physiol. Pharmacol.*, 46: 241-258
105. Mackenzie N., Grant I.S., 1985, Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases, *Br. J. Anaesth.*, 57: 725-731
106. Majkić-Singh N., 2005, Izbor biohemijskih pokazatelja za dijagnostikovanje akutnog koronarnog sindroma, *J. Med. Biochem.*, 24(1):1–13.
107. Majkić-Singh N., 2011, What is a biomarker? From its discovery to clinical application, *J. Med. Biochem.*, 30(3):186–192.
108. Major E., Verniquet A.J.W., Waddell T.K., 1981, A study of the doses of ICI 35868 for induction and maintenance of anaesthesia, *Br. J. Anaesth.*, 53: 267-272
109. Malan T.P., DiNardo J.A., Isner R.J., 1994, Cardiovascular effects of sevoflurane in volunteers, *Anesth. Analg.*, 78: S262
110. Malan Jr T.P., 1995, Sevoflurane and renal function, *Anesth. Analg.*, 81: 839-845
111. Mama K.R., Gaynor J.S., harvey R.C., Robertson S.A., Koenig R.L., Cozzi E.M., 2013, Multicenter clinical evaluation of a multi-dose formulation of propofol in the dog, *BMC Vet. Res.*, 9: 261
112. Manners H.. 1990. Anaesthesia following medetomidine, *Veterinary record.*, 126: 174
113. Manohar M., Parks C.M., 1984, Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without 50% nitrous oxide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 231: 640-648
114. Martis L., Lynch S., Napoli N.D., 1981, Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats, *Anesth. Analg.*, 60: 186-191

115. Maze M., Tranquilli W., 1991, Alpha-2-adrenoreceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia, *Anesthesiology*, 74: 581-605
116. Mendes G.M., Selmi A.L., 2003, Use of combination of propofol and fentanyl, alfentanil or sufentanil for total intravenous anaesthesia in cats, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 223: 1608-1613
117. Mirakhur R.K., 1988, Anticholinergic drugs and anesthesia, *Can. J. Anaesth.*, 35: 443-447
118. Morgan D.W.T., Legge K., 1989, Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs, *Vet. Rec.*, 124: 31-33
119. Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L., Newby L.K., Ravkilde J., Storrow A.B., Wu A.H., Christenson R.H., Apple F.S., Francis G., Tang W., 2007, National Academy of Clinical Biochemistry practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biomarkers in acute coronary syndromes, *Clin. Chem.*, 53:552–574.
120. Muir W.W., Piper F.S., 1977, The effect of xylazine on indices of myocardial contractility in dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 38: 931-935
121. Muir W.W., 1978, Effects of atropine on cardiac rhythm and rate in dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 172: 917-921
122. Muir W.W., Mason D., 1996, Cardiovascular system, In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. eds. *Veterinary Anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 62-114
123. Muir W.W., Gadawski J., 1998, Cardiorespiratory effects of low-flow and closed circuit vaporizer and concentrations of compound, *Am. J. Vet. Res.*, 59: 603-614
124. Murrell J.C., Hellebrekers L.J., 2005, Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog, *Vet. Anaesth. Analg.*, 32: 117-127
125. Murison P.J., 2001, Effect of propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog, *J. small. Anim. Pract.*, 42: 71-74

126. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Avram M.J., Vender J.S., 2006, Opioids and cardioprotection: the impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 20: 493-502
127. Musk G.C., Pang D.S.J., Beths T., 2005, Target-controlled infusion of propofol in dogs-evaluation of four targets for induction of anaesthesia, *Vet. Rec.*, 157: 766-770
128. Musk G.C., Flaherty D.A., 2007, Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanyl for anesthesia of a dog with patent ductus arteriosus, *Vet. Anesth. Analg.*, 34: 359-364
129. Navarro R., Weiskopf R.B., Moore M.A., 1994, Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine, *Anesthesiol.*, 70: 360-363
130. Newby L.K., 2000, Cardiac marker testing: Where should focus?, *Am. Heart. J.*, 140: 351-353
131. Nolan A., Reid J., 1993, Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery, *Br. J. Anesth.*, 70: 546-551
132. O' Brien P.J., Dameron G.W., Beck M.L., 1999, Cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals, *Lab. Anim. Sci.*, 47: 486-495
133. O' Brien P.J., Smith D.E., Knechtel T.J., 2006, Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals, *Lab. Anim.*, 40: 153-171
134. Oyama M.A., Sisson D.D., 2004, Cardiac Troponin-I Concentration in dogs with Cardiac Disease, *J. Vet. Intern. Med.*, 18: 831-839
135. Paddleford R.R., Harvey R.C., 1999, Alpha₂ agonists and antagonists. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, 29: 737-745
136. Panteghini M., 2010, Cardiac: is this biomarker ready for the primetime?, *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 70(Suppl242):66-72.

137. Parmacek M.S., Solaro R.J., 2004, Biology of troponin complex in cardiac myocytes, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 47: 159–176.
138. Patel S.S., Goa K.L., 1996, Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia., 51: 658-700
139. Patrick M.R., Blair I.J., Feneck R.O., Sebel P.S., 1985, A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) and thiopentone in patients with coronary artery disease, *Postgrad. Med. J.*, 61(Suppl.3): 23-27
140. Payne E.E., Roberts B.K., Schroeder N., 2011, Assessment of a point-of-care cardiac troponin I test to differentiate cardiac from noncardiac causes of respiratory distress in dogs, *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, 21: 217-225
141. Pelander L., Hagman R., Haggstrom J., 2008, Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra, *Acta. Vet. Scand.*, 50: 35
142. Plebani M., 2001, Biochemical markers of cardiac damage: from efficiency to effectiveness, *Clinica. Chimica. Acta.*, 311: 3-7
143. Polizopoulou Z.S., Koutinas C.K., Dasopoulou A., Patsikas M., York M., Roman I., Gandhi M., Patel S., Koutinas A.F., O'Brien., 2014, Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease, *Vet. Clin. Pathol.*, 43/2: 218-225
144. Porciello F., Rishnie M., Herdon W.E., 2008., Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac system disease. *Aust. Vet. J.*, 86: 390-394
145. Puumala T., Riekkinen P., Sirvo J., 1997, Modulation of vigilance and behavioural activation by alpha-1 adrenoreceptors in rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 56: 705-712
146. Pypendop B., Serteyn D., Verstegen J., 1996, Hemodynamic effects of medetomidine-midazolam-butorphanol and medetomidine-midazolam-buprenorphine combinations and reversibility by atipamezole in dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 57: 724-730

147. Pypendop B., Verstegen J.P., 1998, Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study, *Vet. Surg.*, 27: 612-622
148. Quasha A.L., Eger II E.I., Tinker J.H., 1980, Determination and applications of MAC, *Anesthesiol.*, 53: 315-334
149. Raekallio M.R., Raiha M., Alanen M.H., Sarens N.M., Tuovio T.A., 2009, Effects of medetomidine, l-methadone and their combination on arterial blood gases in dogs, *Vet. Anaesth. Analg.*, 36: 158-161
150. Reid J., Nolam A.M., Welsh E., 1993, Propofol as an induction agent in the goats: A Pharmacokinetic study, *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 16: 484-493
151. Remppis A., Scheffold T., Greten J., Haass M., Greten T., Kübler W., Katus H.A., 1995, Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 27(2):793–803.
152. Ricchiuti V., Voss E.M., Ney A., Odland M., Anderson P.A., Apple F.S., 1998, Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer, Mannheim. *Clin. Chem.*, 44(9):1919–1924.
153. Ricchiuti V., Apple F.S., 1999, RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle, *Clin. Chem.*, 45(12):2129–2135.
154. Salonen J.S., 1989, Pharmacokinetics of medetomidine, *Acta. Vet. Scand.*, 85:49-54
155. Sano T., Nishimura R., Mochizuki M., Sasaki N., 2003, Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on an induction dose of propofol and their compatibility in dogs, *J. Vet. Med. Sci.*, 65: 1141-1143
156. Saunders A.B., Hanzlicek A.S., Martinez E.A., Stickney M.J., Steiner J.M., Suchodolski J.S., Fosgate G.T., 2009, Assessment of cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations associated with anesthetic protocols using sevoflurane or

- combination of fentanyl, midazolam and sevoflurane in dogs, *Vet. Anarsth. Analg.*, 36: 449-456
157. Savalo J.M., 1989, Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole, *Acta. Vet. Scand. Suppl.*, 85: 39-47
 158. Scheinin M., Lomasney J.W., Hayden-Hixson D.M., 1994, Distribution of α_2 – adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain, *Mol. Brain. Res.*, 21: 133-149
 159. Schemeling W.T., Kampine J.P., Roerig D.L., 1991, The effects of the stereoisomers of the alpha-2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs, *Anesthesiol.*, 75: 599-511
 160. Schober K.E., Cornand C., Kirbach B., 2002, Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentration in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 221: 381-388
 161. Schober K., 2005, Biochemical markers of cardiovascular disease. In: *Textbook of veterinary Internal Medicine* (6th edn). Ettinger S.J., Feldman E.C. (eds). WB Saunders, Philadelphia, PA, USA. Pp. 940-948
 162. Sellgren J. Ejnell H., Elam M., 1994, Sympathetic muscle nerve activity, peripheal blood flows and baroreceptor reflexes in humans during propofol anaesthesia and surgery, *Anesthesiol.*, 80: 534-544
 163. Short C.E., 1991, Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems of dogs sedated with medetomidine, *Vet. Rec.*, 129: 310-313
 164. Short C.E., Bufalari A., 1999, Propofol anesthesia, *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 29: 747-778
 165. Schwartz D.D., Clark T.P., 1998, Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic mediated sedation in sheep, *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 21: 342-347

166. Schwartz D.D., Jones W.G., Hedden K.P., Clark T.P., 1999, Molecular and pharmacological characterization of the canine brainstem α -2a adrenergic receptor. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 22: 380-386
167. Shafer S.L., 1993, Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics, *J. Clin. Anaesth.*, 5: 14-21
168. Sharkey L.C., Berzina I., Ferasin L., 2009, Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure, *J. Am. Vet. Med.*, 234: 767-770
169. Sharma A., 2010, Propofol in veterinary practice-A review. Division of Veterinary Surgery and Radiology Faculty of Veterinary Sciences and Animal Husbandry, SKUAST-J
170. Shaw S.P., Rozanski E.A., Rush J.E., 2004, Cardiac Troponin I and T in dogs with pericardial effusion, *J. Vet. Intern. Med.*, 18: 322-324
171. Scheinin H., Virtanen A., MacDonald E., Lammintausta A., Schenin M., 1989, Medetomidine-a novel α 2-adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 13:635-651
172. Scheller M.S., Tateishi A., Drummond J.C., 1998, The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit, *Anesthesiol.*, 68: 548-551
173. Schober K.E., Kirbach B., Oechtering G., 1999, Noninvasive assesment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion, *J. Vet. Cardiol.*, 1: 17-24
174. Silvestrin P., Piviani M., Alberola J., 2012, Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with leishmaniasis: Correlation with age and clinicopathologic abnormalities, *Vet. Clin. Pathol.*, 41: 568-574
175. Sinclair M.D., McDonnell W.N., O' Grady M., Pettifer G., 2002, The cardiopulmonary effect of romifidine in dogs with or without prior or concurrent administration of glycopyrrolate, *Vet. Anaesth. Analg.*, 29: 1-13

176. Sinclair M.D., 2003, 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: 885-897
177. Singletary G.E., Saunders A.B., Sainders W.B., Suchodolski J.S, Steiner J.M., Fosgate G.T., Hartsfield S.M., 2010, Cardiac troponin I concentrations following medetomidine-butorphanol sedation in dogs, *Vet. Anaesth. Analg.*, 37: 342-346
178. Singh N.K., Pandey R.P., Singh B., 2003, A note on propofol anaesthesia in sheep, *Indian J. Vet. Surg.*, 24: 106
179. Smith L., Greene G.A., Moore M.P., 1994, Effects of altered arterial carbon dioxide on quantitative electroencephalography in halothane-anaesthetized dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 55: 467-467
180. Sleeper M.M, Craig A.C., Laster L.L., 2001, Cardiac troponin I in the normal dog and cat, *J. Vet. Intern. Med.*, 15: 501-503
181. Spies C., Haude V., Fitzner R., 1998, Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis, *Chest.*, 113: 1055-1063
182. Spratt D.P., Mellanby R.J., Drury N., 2005, Cardiac troponin I: evaluation of biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog, *J. Small. Anim. Pract.*, 46: 139-145
183. Steffey E.P., 1996, Inhalation anesthetics. In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. eds. *Lumb and Jones veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams and Wilkins. 297-329
184. Stephen H., Sonntag H., Schenk H.D., Kettler D., Khanbatta H.J., 1986, Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease, *Br. J. Anaesth.*, 58: 969-975
185. Swynghedauw B., 1999, Molecular mechanisms of myocardial remodeling, *Physiology. Review.*, 79: 215-262
186. Takahata O., Ichihara K., Ogawa H., 1995, Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs, *Acta Anaesth. Scan.*, 39: 449-456

187. Tate J.R., Heathcote D., Rayfield J., Hickman P.E., 1999, The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems, *Clin. Chim. Acta.*, 284: 141-149
188. Taylor R.H., Lerman J., 1991, Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants and children, *Anesthesiol.*, 75: 975-979
189. Thomson S.J., Yate P.M., 1987, Bradycardia after propofol infusion, (Letter). *Anaesthesia.*, 42: 430
190. Thurmon J.C., Ko J.C.H., Benson G.J., Tranquill W.J., Olson W.A., 1994, Hemodynamic and analgesia effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 55:363-367
191. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., 2007, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction, *Eur. Heart. J.* 28(20):2525–2538.
192. Tirmenštajn-Janković B., Bastać D., 2009, Use of cardiac biomarkers for diagnosis and prognosis of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease, *Journal of Regional Section of Serbian Medical Association in Zajecar.* 34: 3-4
193. Vaha-Vahe A.T., 1989, Clinical efficacy of medetomidine, *Acta. Vet. Scand.*, 85: 151-153
194. Vainio O., Vaha-Vahe T., Palmu L., 1989, Sedative and analgesic effect of medetomidine in dogs, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 12: 225-231
195. Vainio O., 1990, Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs, *Vet. Rec.* 127: 447-450
196. Vainio O., 1997 α_2 –Adrenergic agonists and antagonists, 6th Proc. Int. Cong. Vet. Anaes., 75-77
197. Verbiest T., Binst D., Waelbers T., Coppieters E., Polis I., 2012, Perioperative changes in cardiac troponin I concentrations in dogs, *Res. Vet. Sci.*, 94: 446-448
198. Virtanen R., 1986, Pharmacology of detomidine and other α_2 adrenoreceptor agonists in the brain, *Acta. Vet. Scand.*, 82: 35-46

199. Wallin R.F., Regan B.M., Napoli M.D., 1975, Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent, *Anesth. Analg.*, 54: 758-765
200. Watkins S.B., Hall L.W., Clarke K.W., 1987, Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs, *Vet. Rec.*, 120: 326-329
201. Weaver B.M.Q., Raptopoulos D., 1990, Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol, *Vet. Rec.*, 126: 617-620
202. Weber M., Hamm C., 2008, Novel biomarkers-the long march from bench to bedside, *Eur. Heart. J.*, 29: 1079-1081
203. Willemsen H.M., de Jong G., Tio R.A., Neuwland W., Kema I.P., van der Horst I.C., Oudkerk M., Zijlstra F., 2009, Quick identification of acute chest pain patients study (QICS), *BMC Cardiovasc. Disord.*, 9: 24
204. Wolfe Barry J.A., Barth J.H., Howell S.L., 2008, Cardiac troponins: their use and relevance in anaesthesia and critical care medicine, *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.*, 8: 62-66
205. Yoo J.H., Lee C.H., Kim W.H., Nam T.C., Kweon O.K., 2002, Anaesthetic and cardiopulmonary effects of propofol as infusion and induction anaesthesia in dogs, *Korean J. Vet. Res.*, 42: 123-130
206. Zoran D.L., Reidesel D.H., Dyer D.C., 1993, Pharmacokinetics of propofol in mixed breed dogs and greyhounds, *Am. J. Vet. Res.*, 54: 755-760

BIOGRAFIJA

DVM MAJA VASILJEVIĆ, stručni saradnik, rođena je u Šapcu, 7.7.1983. godine.

Fakultet veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu upisuje školske 2002/2003. godine.

Za vreme studiranja je bila učesnik na Kongresima u Tesliću, Zlatiboru i Subotici iz oblasti anestezije i analgezije. Na XIII regionalnom savetovanju iz kliničke patologije i terapije životinja „Clinica veterinaria“ u Subotici, autor je najboljeg studentskog rada pod nazivom „Anestezija i Diabetes mellitus kod pasa „.

U Budvi 2011. godine na kongresu studenata biomedicinskih nauka sa internacionalnim karakterom, učestvovala je kao student VI godine sa dva rada zasnovana na prikazu slučaja.

Diplomirala 2011. godine na Fakultetu veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu sa srednjom ocenom 8,0.

Nakon diplomiranja započinje stažiranje na Klinici za male životinje Fakulteta veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu.

Doktorske akademske studije na Fakultetu veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu je upisala školske 2011/2012. godine.

Od 2012. godine je zaposlena kao stručni saradnik na Katedri za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači Fakulteta veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu.

Na klinici za male životinje Fakulteta veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu dalje se usavršava iz oblasti anestezije, analgezije, intenzivne nege i urgentne veterinarske medicine.

Pored Klinike za male životinje na Fakultetu veterinarske medicine, Univerziteta u Beogradu svoje znanje iz oblasti anestezije, urgentne veterinarske medicine i intenzivne nege imala je priliku da dopuni i na Fakultetu veterinarske medicine, Univerziteta u Ljubljani pod nadzorom doc. dr Alenke Seliškar.

Značajno iskustvo iz oblasti anestezije malih životinja imala je priliku da stekne boraveći više meseci u Bolnici za male životinje Postojna-Slovenija, pod stručnim nadzorom prof.dr. Janoša Butinara, kao i na seminarima i radionicama iz pomenutih oblasti, gde su predavači bili diplomate iz Engleske i Amerike.

Član je Veterinarske Komore Srbije i udruženja veterinara male prakse Srbije. Posедуje licencu za obavljanje veterinarskih delatnosti.

Na osnovu sporazuma o zajedničkom mentorstvu u izradi doktorske disertacije između Fakulteta veterinarske medicine, Univerziteta u Ljubljani i Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, potpisanog februara 2013. godine, deo izrade doktorske disertacije obavila je na Fakultetu veterinarske medicine, Univerziteta u Ljubljani na klinici za hirurgiju malih životinja pod mentorstvom doc. dr Alenke Seliškar.

U periodu od 2009 do 2015. godine objavila je 18 stručnih i naučnih radova.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana MAJA VASIJEVIĆ

Broj upisa 17/19 2011/12

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom

Uticaj medetomidina u kombinaciji sa propofolom i sevofluranom na serumsku koncentraciju srčanog troponina I kod pasa, prilikom gastroskopije

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica

U Beogradu 5.2.2016.

Potpis doktoranda

Maja Vasijević

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Maja Vasiljević

Broj upisa 17/19 2011/12

Studijski program: doktorske akademske studije

Naslov rada: Uticaj medetomidina u kombinaciji sa propofolom i sevofluranom na serumsku koncentraciju srčanog troponina I kod pasa, prilikom gastroskopije

Mentor: Prof. dr Vanja Krstić

Doc. dr. Alenka Seliškar

Potpisana Maja Vasiljević

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**. Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što si ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu 5.2.2016.

Potpis doktoranda

Maja Vasiljević

Prilog 3.

Izveštaj o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković” da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uticaj medetomidina u kombinaciji sa propofolom i sevofluranom na serumsku koncentraciju srčanog troponina I kod pasa, prilikom gastroskopije

Koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

- ☒ 1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo-nekomercijalno-bez prerade
4. Autorstvo-nekomercijalno-deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo-bez prerade
6. Autorstvo-deliti pod istim uslovima

(Molim da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista)

U Beogradu 5.2.2016.

Potpis doktoranda

Maja Vasićević