

# UČINAK MAROPITANTA NA ANESTEZIJU TIJEKOM LAPAROSKOPSKE OVARIJEKTOMIJE KUJA

---

Koludrović, Nea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:009958>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Nea Koludrović

**UČINAK MAROPITANTA NA ANESTEZIJU TIJEKOM LAPAROSKOPSKE  
OVARIJEKTOMIJE KUJA**

Diplomski rad

Zagreb, 2022

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

Klinika za porodništvo i reprodukciju

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom mentora izv. prof. dr. sc. Ivan Folnožić i prof. dr. sc. Tugomir Karadjole.

Klinika za porodništvo i reprodukciju

Predstojnik: prof. dr. sc. Marko Samardžija

Mentori diplomskog rada:

izv. prof. dr. sc. Ivan Folnožić

prof. dr. sc. Tugomir Karadjole

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Silvijo Vince

2. izv. prof. dr. sc. Ivan Folnožić

3. prof. dr. sc. Tugomir Karadjole

4. prof. dr. sc. Goran Bačić

## ZAHVALA

*Željela bih od srca zahvaliti svom mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Folnožiću na bezuvjetnoj pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog rada, te prof. dr. sc. Tugomiru Karadjoli koji mi je nesebično prenosio svoje znanje i vještine te ujedno postao i moj najveći uzor u radu.*

*Posebno hvala dr.sc. Ivanu Bukoviću dr. med. vet. bez kojeg ovaj rad ne bih postojao. Hvala za svu motivaciju, strpljenje i sav uloženi trud, a najveće hvala za nezaboravna nedjeljna dežurstva.*

*Želim izraziti veliku zahvalnost i ostalim djelatnicima Klinike za porodništvo i reprodukciju prof. dr. sc. Goranu Bačiću, prof. dr. sc. Ninu Mačeviću, izv. prof. dr. sc. Silviju Vinceu i asistentu Juraju Šavoriću dr. med. vet. za sve lijepe riječi, savjete i zajednički rad.*

*Hvala svim djelatnicima što ste mi posljednje tri godine učinili ljepšima i potaknuli me na dodatan trud i rad, kao i želju da postanem što bolji veterinar, baš kakvi ste i vi.*

*Također zahvaljujem Stipi Delongi dr. med. vet. na pruženoj prilici i neizmjerne podršci, a posebno hvala što si od prvog dana vjerovao u mene.*

*Veliko hvala mojim prijateljima na strpljenju i razumijevanju tijekom ovih godina. Uz vas mi je studiranje bilo zabavnije i ljepše.*

*Zahvaljujem mojoj posebnoj ljubimici i pratnji kroz svih šest godina studiranja. Hvala Pia na ljubavi, odanosti i prijateljstvu.*

*Na kraju, hvala mojim roditeljima i cijeloj obitelji, koji su bili najveća podrška kroz sve ove godine, koji nisu htjeli čuti za odustajanje i omogućili mi da ih učinim ponosnima i postanem ono što sam oduvijek sanjala, doktorica veterinarske medicine.*

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

DOP – *delta* receptor

etCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u izdahnutom zraku

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

HR – srčana frekvencija (*eng. heart rate*)

IFN- $\alpha$  – interferon alfa

IFN- $\beta$  – interferon beta

IFN- $\gamma$  – interferon beta

IL-1 – interleukin jedan

IL-6 – interleukin šest

KOP – *kappa* receptor

MAK – minimalna alveolarna koncentracija

MOP – *mu* receptor

NK 1 – neurokinin 1

OVH – ovarijohisterekтомija

OVT – ovarijektomija

RR – frekvencija disanja (*eng. respiratory rate*)

SŽS – središnji živčani sustav

TNF- $\alpha$  – faktor nekrote tumora alfa

TNF- $\beta$  – faktor nekroze tumora beta

## POPIS PRILOGA

### SLIKE:

*Slika 1.* Prikaz reprodukcijuskog sustava kuje

*Slika 2.* Prikaz insuflatora ugljikovog dioksida (Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

*Slika 3.* Prikaz instrumentarija za laparoskopsku ovarijektomiju (Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

*Slika 4.* Prikaz *two port* laparoskopске tehnike OVT kuje (Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

*Slika 5.* Prikaz *three port* laparoskopске tehnike OVT kuje (Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

*Slika 6.* Prikaz anesteziološkog protokola za laparoskopsku OVT kuje (Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

*Slika 7.* Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti etCO<sub>2</sub> na početku operacije i nakon 15 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant

*Slika 8.* Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti srčanih otkucaja u minuti mjerenih svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant

*Slika 9.* Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti disanja u minuti mjerenih svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant

*Slika 10.* Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti sistoličkog tlaka mjerenog svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant

*Slika 11.* Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti dijastoličkog tlaka mjerenog svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant

*Slika 12.* Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti srednjeg tlaka mjenog svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant

**TABLICE:**

*Tablica 1.* Deskriptivni podatci preoperacijskih vrijednosti trijasa kuja

*Tablica 2.* Udio kuja koje su tijekom operacijskog zahvata primile bolus fentanila u skupini maropitant i u kontrolnoj skupini

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA</b> .....	2
<b>2.1. Anatomija spolnog sustava kuje</b> .....	2
<b>2.2. Fiziologija boli</b> .....	4
<b>2.3. Minimalno invazivna kirurgija – laparoscopska ovarijektomija kuje</b> .....	5
<b>2.4. Anestezija</b> .....	9
<b>2.4.1. Anesteziološki protokol</b> .....	9
<b>2.4.2. Premedikacija</b> .....	11
<b>2.4.3. Indukcija anestezije</b> .....	15
<b>2.4.4. Održavanje anestezije</b> .....	16
<b>2.5. Maropitant</b> .....	16
<b>2.6. Multimodalna analgezija</b> .....	17
<b>3. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	19
<b>4. MATERIJALI I METODE</b> .....	20
<b>4.1. Odluka o suglasnosti o etičkoj prihvatljivosti</b> .....	20
<b>4.2. Podrijetlo životinja i dizajn istraživanja</b> .....	20
<b>4.3. Statistička obrada rezultata</b> .....	21
<b>5. REZULTATI</b> .....	22
<b>6. RASPRAVA</b> .....	29
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	31
<b>8. LITERATURA</b> .....	32
<b>9. SAŽETAK</b> .....	37
<b>10. SUMMARY</b> .....	38
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	39



## 1. UVOD

Kastracija pasa i kuja jedan je od najčešće izvođenih zahvata u veterinarskoj medicini. Kuje su životinje s potencijalom stvaranja brojnih potomaka i zbog toga prekomjerne populacije pasa. Kastracija tako postaje jedno od najvažnijih rješenja kako bi se ovaj problem ublažio i spriječilo razmnožavanje ovih životinja te posljedično smanjio broj neželjenih legala. Isto tako, kastrirani psi i mačke žive dulje i zdravije te se ovim zahvatom prevenira pojava pijometre kao i drugih bolesti reproduktivnog sustava. U kuja kirurška kastracija se može postići različitim metodama. Ovarijektomija i ovarijohisterektomija putem medijalne celiotomije dvije su najčešće korištene tehnike za kastraciju kuja. Međutim, tijekom posljednjih godina sve je veći trend izvođenja operacijskih zahvata minimalno invazivnim metodama. Jedan od takvih zahvata je i laparoskopna ovarijektomija. Laparoskopna kastracija najčešće je izvođena laparoskopna operacija u maloj praksi. U odnosu na laparotomsku tehniku pruža nekoliko prednosti, prvenstveno brži oporavak i smanjenu postoperacijsku bol.

Za izvođenje laparoskopskih zahvata osim specijalne kirurške opreme potrebna je i odgovarajuća anestezija. Preporuča se primjena onih anestetika koji omogućuju hemodinamičku i respiracijsku stabilnost uz zadovoljavajuću analgeziju i relaksaciju te brzo buđenje i oporavak iz anestezije. Zbog toga se danas sve više koristi princip multimodalne analgezije uz uporabu neopioida.

Cilj ovog istraživanja je bio usporediti učinak NK1 antagonista (maropitant) na analgeziju i kardiorespiratorne pokazatelje u odnosu na djelovanje opioidnog analgetika (fentanil) tijekom laparoskopske ovarijektomije kuje.

## 2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

### 2.1. Anatomija spolnog sustava kuje

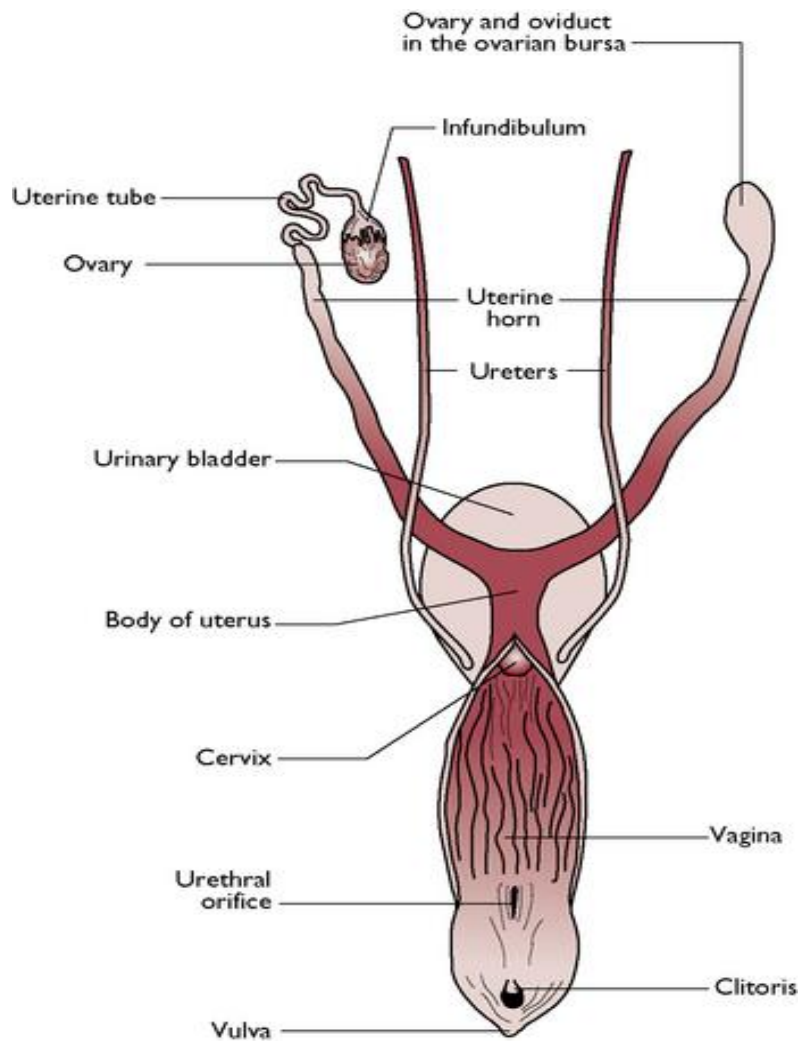
Ženski spolni organi (Slika 1.) se dijele na organe za stvaranje jajnih stanica i organe zadužene za prijenos, oplodnju i održavanje gravidnosti. U ženske spolne organe ubrajaju se jajnici, jajovod, maternica, rodnica, u koju utječe mokraćnica i stidnica. Kod kuja i mačaka jajnici ostaju na mjestu njihova razvitka tj. u dorzalnom dijelu trbušne šupljine kaudalno od bubrega (KONIG i LIEBICH, 2009.). Desni se jajnik nalazi više kranijalno u odnosu na lijevi (FOSSUM, 2019.a). *Mesovarium* je serozna duplikatura jajnika koja se kaudalno kontinuirano nastavlja u *mesometrium* (seroznu duplikaturu maternice). *Mesovarium* je podijeljen *mesosalpinxom* (seroznom duplikaturom jajovoda) na postrani duži dio *mesovarium proximale* te na kraći dio *mesovarium distale*. Sve spomenute serozne duplikature zajedno formiraju široki maternični ligament (*ligamentum latum uteri*) kojim krvne žile i živci dolaze do odgovarajućih organa. Svaki jajnik uz *mesovarium* ima još dva ligamentna prihвата. *Ligamentum suspensorium ovarii* koji oblikuje kranijalni dio slobodnog ruba široko materničnog ligamenta te on u kuje nije vaskulariziran pa se ne treba podvezivati prilikom kastracije. On se kaudalno nastavlja kao *ligamentum ovarii proprium*, koji se pričvršćuje za vrh materničnog roga (KONIG i LIEBICH, 2009.). Maternica se nalazi uglavnom dorzalno od tankog crijeva te se sastoji od kratkog vrata i tijela (FOSSUM, 2019.a). Od tijela maternice se u trbušnu šupljinu pružaju dva duga i tanka roga te dopiru do jajnika neposredno kaudalno od bubrega. Rodnica predstavlja kranijalni dio ženskog kopulacijskog organa te se proteže od vanjskog otvora mokraćnice do vanjskog otvora maternice. Relativno je dugačak organ smješten medijalno u zdjeličnoj šupljini (KONIG i LIEBICH, 2009.). Stidnica je vanjski otvor reproduktivnog sustava kuje (FOSSUM, 2019.a). Oblikuju je dvije stidne usne koje se spajaju u dorzalnoj i ventralnoj komisuri. Unutar ventralne komisure stidnih usana nalazi se dražica, organ djelomično homologan penisu (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Vaskularizaciju ženskih reproduktivnih organa omogućuju:

- I. *a. ovarica*
- II. *a. pudenda interna (a.uterina, a. vaginalis i a. vestibularis)*

Jajnična arterija opskrbljuje jajnik, jajovod i vrh roga maternice, izlazi iz *aorte abdominalis* te se u obliku zavoja usmjerava prema jajniku. U kuje i mačke arterija uterina je grana arterije

vaginalis. Ona do maternice dolazi putem niza ogranaka za tijelo i rogove. Kaudalne dijelove ženskih reproduktivnih organa vaskulariziraju ogranaci *a. pudenda interna* i *a. vaginalis*. Vene uglavnom prate arterije, pritom je *v. ovarica* znatno veća dok je *v. uterina* puno manja od pratećih arterija (KONIG i LIEBICH, 2009.).



Slika 1. Prikaz reproduktivnog sustava kuje

Izvor: veteriankey.com

## 2.2. Fiziologija boli

Bol predstavlja neugodno emocionalno iskustvo ili osjetilo, nakon ili u samom očekivanju bolnog podražaja, koje će pokrenuti obrambene motoričke aktivnosti (KITCHELL, 1987.). Bolni podražaji mogu biti akutni i kronični te mogu izazvati površinsku bol pri čemu se podražaj može točno lokalizirati i duboku bol koja dovodi do promjena u ponašanju (LAMONT i sur., 2000.). Aktivacijom perifernih bolnih receptora (nociceptori) i specifičnih živčanih vlakana ( aferentna i eferentna živčana vlakna), može se javiti akutna bol kao odgovor na podražaj. Aferentna živčana vlakna služe za dovođenje podražaja, dok je uloga eferentnih živčanih vlakana odvođenje podražaja. Kronična bol nastaje iz akutne dugotrajnim podraživanjem vlakana (GIROTTO i sur., 2012). Fiziologija boli uključuje periferni proces otkrivanja štetnih kemijskih, toplinskih i mehaničkih podražaja te prijenos impulsa do leđne moždine (MATHEWS, 2000.a). Kroz dorzalne ganglije vlakna za bol ulaze u kralježničku moždinu putujući njenim lateralnim dijelom te završavaju u talamusu i moždanoj kori. Različiti ekscitacijski i inhibicijski živčani impulsi i brojni neurokemijski medijatori moduliraju bolne signale, a uslijed interakcije modulatora dolazi do pojačane ili smanjene percepcije bolnog odgovora (GIROTTO i sur., 2012).

Oštećenjem stanica i tkiva organizam reagira otpuštanjem različitih faktora kao što su citokini (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), kemokini, serotonin, histamin, prostaglandini, leukotrieni, trofički faktori te unutar stanične algogene tvari. Oni izravno aktiviraju aferentne neurone koji dovode podražaj (AMAYA i sur., 2013., TOVAR-Y-ROMO i sur., 2014.). Njihovim zajedničkim djelovanjem smanjen je stanični potencijal te pojačan živčani odgovor, a posljedično tome dolazi do stanja hiperalgezije (MATHEWS, 2000.a).

Nociceptivna bol je većinom lokalizirana i prolazna te aktivira refleksan i svjestan odgovor povlačenja. Nocicepcijsku obradu bolnog podražaja čine transdukcija, transmisija i modulacija u mozgu (LAMONT i sur., 2000.). Nociceptori su specifični receptori koji su klasificirani kao dvije vrste vlakana: A-delta (mijelizirani aksoni) i C-polimodalna (nemijelizirani aksoni) čija je reakcija na podražaj proporcionalna jačini samog podražaja. Pri nastanku bolnog podražaja signal se kroz primarni aferentni neuron s periferije prenosi do dorzalnog roga leđne moždine gdje se sekundarnim neuronom prenosi dalje do talamusa. Do cerebralnog korteksa signal bolnog podražaja dopijeva putem tercijarnog neurona pri čemu se ostvaruje osjet boli. Na sličan se način eferentnim živčanim vlaknima prenosi reakcija na bolni podražaj (MATHEWS, 2000.a). Nocicepcijski podražaji medularnih centara za disanje,

cirkulaciju te centara neuroendokrine regulacije dovode do refleksnog odgovora kojeg karakterizira hiperventilacija, pojačano lučenje kateholamina i drugih endokrinih hormona kao i pojačana simpatička stimulacija što rezultira povećanjem srčanog minutnog volumena i porastom krvnog tlaka. Takav će odgovor na bolni podražaj biti i kod životinje tijekom anestezije jer živčana aktivnost nije prekinuta na razini moždanog debla i leđne moždine. Preoperacijskom primjenom analgetika blokira se prijenos bolnog podražaja do korteksa čime se postiže neosjetljivost pacijenta na bol (MATHEWS, 2000.b).

Nociceptivna bol može biti somatska pri čemu se receptori nalaze u koži, supkutanom tkivu, fasciji i drugim vezivnim tkivima, periostu i zglobnim čahurama te visceralna čiji su receptori smješteni u visceralnim organima i vezivnom tkivu koje ih okružuje. Somatska bol je jaka, oštra, dok je visceralna bol nešto slabija (MATHEWS, 2000.b).

### **2.3. Minimalno invazivna kirurgija – laparoscopska ovarijektomija kuje**

U minimalno invazivnu kirurgiju kao jedan od najčešće izvođenih zahvata u veterinarskoj medicini ubraja se laparoscopska ovarijektomija kuje (HOWE, 2006.). Laparoskopijom se omogućuje detaljan uvid u anatomiju reprodukcijskog sustava kuje (FREEMAN, 1999.). U novije vrijeme provode se i drugi zahvati, tako da osim ovarijektomije laparoscopskom tehnikom može se izvoditi ovarijohisterektomija, kriporhidektomija, gastropeksija kao i biopsija trbušnih organa (GOWER i MAYHEW, 2008.). Cilj laparoscopske kirurgije reprodukcijških organa je onemogućiti estrus i daljnje razmnožavanje kuje te tako prevenirati, ali i liječiti patološka stanja reprodukcijskog sustava (FOSSUM, 2019.b). U odnosu na laparotomsku tehniku laparoscopska kastracija pruža brojne prednosti. Osim bolje preglednosti unutarnjih struktura u trbušnoj šupljini, prednost je i kraće trajanje operacije, manji kirurški rez, minimalna trauma tkiva, manji rizik od infekcije kao i manja postoperativna bol (FROHLICH, 2008.). Uz prednosti postoje i nedostaci, prvenstveno potreba za visokospecijaliziranim osobljem i skupa kirurška oprema te mogućnost razvoja termičkih ozljeda unutarnjih organa zbog korištenja visokofrekventne struje (FREEMAN, 1999.).

Laparoscopska ovarijektomija se može izvoditi na tri načina tj. metode, ovisno o broju troakara, *single port* s 1, *two port* s 2 te *three port* s 3 troakara (DUPRE i sur., 2009.). Troakari se razlikuju po veličinama od 2,5 mm, 5 mm, 10 mm i 15 mm te mogu biti jednokratni, višekratni ali i kombinirani (MOORE i RAGNI, 2012.). Prije samog zahvata pacijent se

postavlja u dorzalni ležeći položaj nakon čega slijedi insuflacija plina (Slika 2.) u trbušnu šupljinu s ciljem postizanja pneumoperitoneuma, što operateru omogućava manipulaciju instrumentima (Slika 3.) bez oštećenja unutarnjih organa (DUPRE i sur., 2009.). Za insuflaciju se najčešće koristi ugljikov dioksid, plin bez boje, okusa i mirisa. Prednost je CO<sub>2</sub> što nije zapaljiv te se tijekom kirurškog zahvata bez opasnosti može koristiti uz instrumente spojene na generator visoko frekventne struje. Kako bi se izbjegli poremećaji u acidobaznoj ravnoteži, potrebno je povećati alveolarnu ventilaciju čime se apsorbirani CO<sub>2</sub> odstranjuje iz organizma (NESEK ADAM, 2012.).



Slika 2. Insuflator ugljikovog dioksida

Izvor: Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilište u Zagrebu (2022.)



Slika 3. Instrumentariji za laparoskopsku OVT kuje

Izvor: Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilište u Zagrebu  
(2022.)

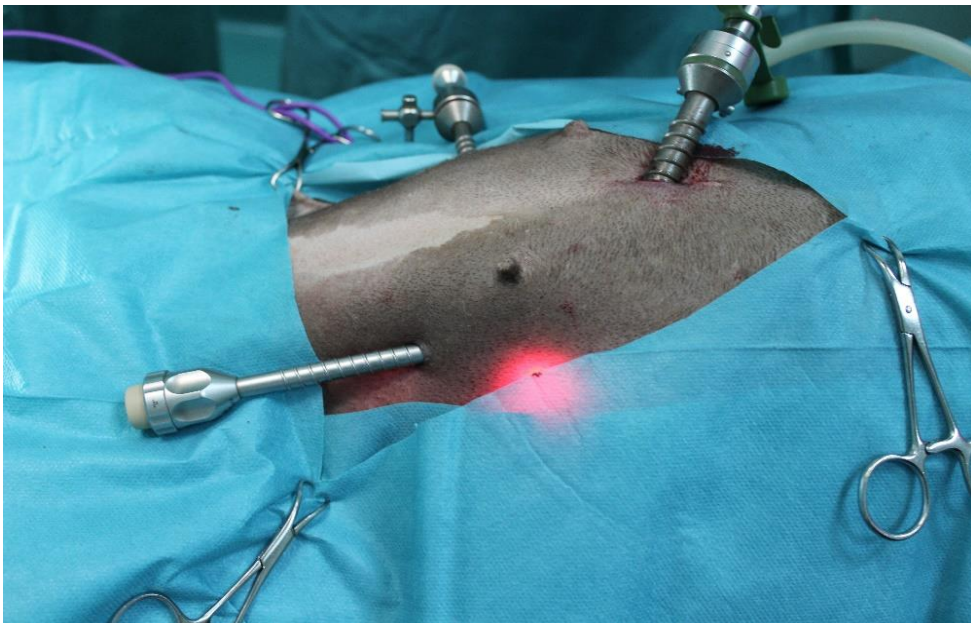
Prvi ulaz u trbušnu šupljinu postavlja se kaudalno od pupka, dok se drugi postavlja kaudalno (Slika 4.). Kod izvođenja tehnike tri ulaza (Slika 5.) teleskop se uvlači u srednji ulaz 1 cm kaudalno od pupka, drugi ulaz se postavlja između pupka i stidne kosti lateralno desno, a treći se postavlja isto kao i drugi samo na lijevoj strani metodom triangulacije. Laparoskop se umeće u kranijalni ulaz kod tehnike dva ulaza, dok će kod tehnike jednog ulaza, ulazna točka biti kaudalno od pupka (KARADJOLE, 2006.).

Komplikacije prilikom izvođenja laparoskopске ovarijektomije su rijetke, ali mogu uključivati: krvarenje, potkožni emfizem, ozljedu visceralnih organa (npr. slezena), stvaranje seroma i jako rijetko infekciju. Ponekad se zbog nemogućnosti završetka zahvata laparoskopskim pristupom zahtijeva konverzija tj. prelazak na laparotomsku metodu. Jedna od najtežih komplikacija je pojava plinske embolije, koja nastaje ulaskom CO<sub>2</sub> u vaskularni prostor tijekom operacije. Kako bi se ova pojava spriječila CO<sub>2</sub> se treba insufilirati pod tlakom od 12 do 15 mmHg (ROSEWELL, 2016.).



Slika 4. Prikaz *two port* laparoskopske tehnike OVT kuje

Izvor: Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilište u Zagrebu  
(2022.)



Slika 5. Prikaz *three port* laparoskopske tehnike OVT kuje

Izvor: Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilište u Zagrebu  
(2022.)



## 2.4. Anestezija

Anestezija predstavlja potpuni gubitak osjeta pojedinog dijela ili cijelog tijela, a takvo se stanje postiže primjenom sredstava koji će uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava (MUIR i sur., 2012.). Tijekom ovog istraživanja i izvođenja laparoscopske ovarijektomije primjenjivala se opća anestezija. Prilikom opće anestezije dolazi do kontrolirane i reverzibilne depresije središnjeg živčanog sustava što se postiže određenim farmakološkim sredstvima. Opću anesteziju karakterizira analgezija, amnezija, miorelaksacija, hipnoza, gubitak refleksnih pokreta i svijesti (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

### 2.4.1. Anesteziološki protokol


Anesteziološki protokol je izbor anestetika i anestezijskih tehnika koji se posebno radi za svaku pojedinu životinju. Prije operacije potrebno je obaviti detaljan klinički pregled pacijenta s ciljem procjene zdravstvenog statusa. Određivanje anesteziološkog protokola ovisit će o nekoliko čimbenika kao što su temperatura životinje, klinički status pacijenta, planirani kirurški zahvat, a važnu ulogu u izboru protokola imaju i dostupnost pojedinih anestetika kao i opreme za anesteziju. Uz detaljan klinički pregled uvijek je dobro napraviti hematološki i biokemijsku pretragu krvi kako bi se odgodio zahvat u slučaju odstupanja od fizioloških vrijednosti (MATIČIĆ i VNUK, 2010). Iako se do nedavno smatralo da je korištenje jednog anestetika dovoljno za postizanje gubitka svijesti, miorelaksacije, hipnoze, amnezije i analgezije, danas se ipak koriste različite kombinacije anestetika kako bi se osigurao što sigurniji i bezbolniji kirurški zahvat (CLARKE, 2014.).

Svaki se anestezijski postupak može podijeliti na:

- I. Premedikaciju
- II. Indukciju (uvod u anesteziju)
- III. Održavanje anestezije
- IV. Buđenje iz anestezije (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

Tijekom ovog istraživanja koristila su se dva anesteziološka protokola. U oba protokola se za premedikaciju (Slika 6.) koristio opioid (metadon) i agonist alfa 2 adrenergičnih receptora (medetomidin), dok se za indukciju upotrebljavao brzo djelujući hipnotik (propofol). U jednom

protokolu se prije indukcije anestezije primjenjivao maropitant za razliku od drugog anesteziološkog protokola koji je uključivao primjenu bolusa fentanila prije i tijekom kirurškog zahvata.


 Sveučilište u Zagrebu  
 Veterinarski Fakultet, Tel. 2390111  
 Heinzelova 55, Zagreb  
 Odjel klinika  
 Klinika za porodništvo i reprodukciju  
 Ambulanta Klinika za porodništvo i reprodukciju

Vrijeme osoba: 13.6.2022. 9:03:55

### ANESTEZIOLOŠKI / OPERACIJSKI PROTOKOL

POR-CAN-282/22

Ordinarus: Prof. dr. sc. Goran Bačić

Vlasnik: Tami Habulin, OIB: 41746767643, 34312 SESVETE, 1. odvojak Pušak Ignaca 3, tel. 0996893606

Pacijent: pas mješavica Siba, datum rođenja: 3.8.2021, težina: 18,6 kg

Teret: 388		Bilo: 110		Distanja: 20		MM: 54		COT: 20																																																																												
ASA: 3 2 3 4 5																																																																																				
Dr. ANČEVIĆ																																																																																				
Op. LAPAROSKOPSKA OVT																																																																																				
Operater: SAVRIĆ			Asistenti: BACIĆ			Anestezist: BUKOVIĆ																																																																														
Premedicacija					Sustav prije indukcije																																																																															
Sredstvo	Dose	Put	Vrijeme	Sredstvo	Dose	Put	Vrijeme	Sredstvo	Dose																																																																											
Medetol	5mg/kg	iv	3:08	propofol	3mg/kg	iv	3:15																																																																													
Met	0,3mg/kg	iv	3:08																																																																																	
<input type="checkbox"/> narkoza <input checked="" type="checkbox"/> sedacija <input type="checkbox"/> samostalno <input type="checkbox"/> jače																																																																																				
Espiratorna anestezija																																																																																				
Sustav: 7,5																																																																																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>SPREGLJANO</th> <th>VRIJEME</th> <th>0</th> <th>15</th> <th>30</th> <th>45</th> <th>0</th> <th>15</th> <th>30</th> <th>45</th> <th>0</th> <th>15</th> <th>30</th> <th>45</th> <th>0</th> <th>15</th> <th>30</th> <th>45</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OPN O/1/min</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IZOPILLURAN</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SEVOPLURAN</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>										SPREGLJANO	VRIJEME	0	15	30	45	0	15	30	45	0	15	30	45	0	15	30	45	OPN O/1/min						12													IZOPILLURAN																			SEVOPLURAN																		
SPREGLJANO	VRIJEME	0	15	30	45	0	15	30	45	0	15	30	45	0	15	30	45																																																																			
OPN O/1/min						12																																																																														
IZOPILLURAN																																																																																				
SEVOPLURAN																																																																																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Novi dak</td> <td>180</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>v. SIBL</td> <td>180</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>A. DEBE</td> <td>180</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>... (ostalo)</td> <td>120</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>Distanja</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>... (ostalo)</td> <td>80</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>Bilo</td> <td>80</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>... (ostalo)</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>IPPV</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>... (ostalo)</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>3D</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> </table>										Novi dak	180	180	v. SIBL	180	180	A. DEBE	180	180	... (ostalo)	120	120	Distanja	100	100	... (ostalo)	80	80	Bilo	80	80	... (ostalo)	40	40	IPPV	30	30	... (ostalo)	20	20	3D	10	10																																										
Novi dak	180	180																																																																																		
v. SIBL	180	180																																																																																		
A. DEBE	180	180																																																																																		
... (ostalo)	120	120																																																																																		
Distanja	100	100																																																																																		
... (ostalo)	80	80																																																																																		
Bilo	80	80																																																																																		
... (ostalo)	40	40																																																																																		
IPPV	30	30																																																																																		
... (ostalo)	20	20																																																																																		
3D	10	10																																																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Tehnološka terapija</td> <td>NOV NALU 5mg/kg/iv</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Anestezija</td> <td>Propofol 22 mg/kg</td> <td>0:50</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ROČAR op.</td> <td>3:45</td> <td>Kraj op.</td> <td>10:15</td> <td>Distanja: 10:15</td> </tr> <tr> <td>Operater</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Operativni pomoćnik: BACIĆ</td> </tr> <tr> <td>Ligature</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ASB</td> </tr> <tr> <td>Pokazivač</td> <td>KW0544 E-0</td> <td></td> <td></td> <td>Kuža: BIP1007-0</td> </tr> </table>										Tehnološka terapija	NOV NALU 5mg/kg/iv	44	45	42	Anestezija	Propofol 22 mg/kg	0:50			ROČAR op.	3:45	Kraj op.	10:15	Distanja: 10:15	Operater				Operativni pomoćnik: BACIĆ	Ligature				ASB	Pokazivač	KW0544 E-0			Kuža: BIP1007-0																																													
Tehnološka terapija	NOV NALU 5mg/kg/iv	44	45	42																																																																																
Anestezija	Propofol 22 mg/kg	0:50																																																																																		
ROČAR op.	3:45	Kraj op.	10:15	Distanja: 10:15																																																																																
Operater				Operativni pomoćnik: BACIĆ																																																																																
Ligature				ASB																																																																																
Pokazivač	KW0544 E-0			Kuža: BIP1007-0																																																																																

Stranica 1/1

FNT 1,19/kg = 0,37 ml  
 0,17/kg = 1,12 ml  
 5,17/kg = 1,86 ml  
 Propofol 3 mg/kg = 5,58 ml  
 I fnt 1,5mg/kg 3:48  
 A fnt = 0,02 - 0,37  
 Lidokain 2 mg/kg = 1,86 ml  
 A fnt = 1,8 - 0,18

Slika 6. Prikaz anesteziološkog protokola za laparoskopsku OVT kuje

Izvor: Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilište u Zagrebu (2022.)

## 2.4.2. Premedikacija

Premedikacija podrazumijeva primjenu jednog ili više lijekova prije početka anestezije s ciljem da se pacijent dovede u optimalno stanje za anesteziju kao i za kirurški zahvat. Svrha premedikacije je priprema životinje za indukciju i održavanje u anesteziji te postizanje odgovarajuće analgezije, miorelaksacije, ali i sprječavanje bradikardije, smanjenje salivacije i motiliteta želuca i crijeva. Odabir sredstava za premedikaciju ovisit će o vrsti i temperamentu životinje, općem stanju pacijenta i operaciji. Skupine lijekova koje se koriste u premedikaciji su antikolinergici, fenotijazinski i benzodijazepinski tranvkilizanti, agonisti alfa 2 adrenergičnih receptora te opioidi (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

### 2.4.2.1. Opioidni agonisti

Za osiguravanje i postizanje analgezije tijekom kirurških zahvata koriste se opioidni agonisti koji ujedno i poboljšavaju sigurnost i intenzitet sedacije (MURELL, 2007). Još iz davne povijesti se opioidi koriste za kontroliranje boli, razlog tome su ubikvitarno raspoređeni receptori za prirodne opioide po cijelom tijelu (EPSTEIN, 2015.). Izbor opioida koji će se koristiti u anesteziološkom protokolu ovisi o tome koji se kirurški zahvat izvodi i koji je stupanj analgezije potreban kao i željena brzina nastanka analgetskog učinka te će izbor ovisiti i o duljini trajanja analgetskog djelovanja pojedinih opioida (MURELL, 2007.). U organizmu postoji nekoliko opioidnih receptora čijom se stimulacijom dovodi do različitih učinaka. Klasične opioidne receptore predstavljaju MOP ( $\mu$ ), KOP ( $\kappa$ ) i DOP ( $\delta$ ) receptori, a oni se međusobno razlikuju prema osjetljivosti na opioidni antagonist – nalokson (MCDONALD i LAMBERT, 2014.). Analgetski učinak opioidnih agonista postiže se pretežno stimulacijom MOP receptora, čijom aktivacijom u organizmu dolazi do inhibicije presinaptičkog oslobađanja i postsinaptičkog odgovora na ekscitacijske neurotransmitere. MOP receptori su rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu (limbički sustav, hipotalamus, srednji mozak). Afinitet za vezanje na ove opioidne receptore se razlikuje ovisno o vrsti opioidnog agonista, pa će se tako pojedini opioidi u potpunosti vezati i aktivirati  $\mu$  receptor, dok će se drugi na njega vezati samo parcijalno (EPSTEIN, 2015.).

Opioidni agonisti uzrokuju depresiju centra za disanje u SŽS te dovode do mučnine i povraćanja, a ujedno je njihova trgovina regulirana zakonom s obzirom da izazivaju ovisnost

(MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Druge nuspojave opioida koje se mogu javiti uključuju depresiju disanja, euforiju, disforiju, retenciju urina, hipotermiju, bradikardiju i konstipaciju (CLARKE i sur., 2014.).

Iz skupine opioidnih agonista u maloj praksi se najčešće primjenjuju metadon, fentanil te morfin. U svrhu ovog istraživanje za premedikaciju se u oba anesteziološka protokola koristio metadon, dok se fentanil koristio u protokolu u obliku bolusa prije i za vrijeme kirurškog zahvata.

#### **2.4.2.1.1. Metadon**

Metadon je sintetski opioid sa velikim afinitetom za  $\mu$  receptore čijom stimulacijom postiže analgetsko djelovanje. Svojim vezanjem na  $\mu$  receptore mijenja percepciju boli u višim centrima središnjeg živčanog sustava i leđnoj moždini (MONTEIRO i sur., 2009.). Uzrokuje depresiju centra za disanje te ima isti stupanj analgezije kao i morfin, ali rjeđe uzrokuje otpuštanje histamina što bi posljedično moglo prouzročiti arterijsku hipotenziju. Osim intravenske primjene prilikom koje je potreban poseban oprez, metadon se može aplicirati intramuskularno i supkutano u dozi za pse od 0,1 do 1,0 mg/kg svakih četiri do šest sati (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

#### **2.4.2.1.2. Fentanil**

Fentanil je opioidni agonist koji se u veterinarskoj medicini koristi kao narkotički analgetik (CHANG i sur., 2007.). Njegove je analgetičko djelovanje jače i do 250 puta od morfina, ali njegovo djelovanje je kraće te traje manje od pola sata jer se brzo redistribuira u mišićno tkivo i mast što posljedično tome dovodi do smanjenja njegove koncentracije u plazmi. Nakon tri do osam minuta od intravenske aplikacije fentanila dolazi do sedacije, analgezije, ataksije i depresije centra za disanje. Stimulacijom vagalnog živca uzrokuje bradikardiju kao i ostali opioidni agonisti, ali ne izaziva povraćanje. Neželjena bradikardija može se spriječiti prethodnom aplikacijom antikolinergika. Doza fentanila za intravensku primjenu kreće se od 2 do mikrograma po kilogramu tjelesne mase životinje. Također se može koristiti i za postoperativnu analgeziju pri čemu se koriste manje doze (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

#### **2.4.2.2. Opioidni antagonisti**

Nalokson je opioidni antagonist na svim opioidnim receptorima koji se primjenjuje s ciljem antagoniziranja učinka svih opioidnih agonista (CLAUDE i MEYER, 2016.). Učinak naloksona pri antagoniziranju opioidnih agonista-antagonista je nešto slabiji (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Može se primjenjivati intravenozno ili intramuskularno (CLAUDE i MEYER, 2016), a može se primijeniti i sublingvalno kod štenaca i mačica s izraženom depresijom centra za disanje nakon carskog reza (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Doze naloksona koje se primjenjuje kreću se od 0,002 do 0,04 mg/kg (KEER, 2007). Djelovanje mu je kratkotrajno (30 do 60 minuta), stoga ga je ponekad potrebno ponavljati zbog moguće renarkotizacije pacijenta (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

#### **2.4.2.3. Agonisti alfa 2 adrenergičnih receptora**

Preparati iz ove farmakološke skupine stimuliraju alfa 2 - adrenoreceptore te posljedično tome izazivaju sedaciju, miorelaksaciju, anksiolizu i analgeziju (FOSSUM, 2019.b). Inhibicija intraneuralnog prijenosa unutar SŽS rezultira mišićnom relaksacijom. U današnje vrijeme iz ove skupine preparata najviše se primjenjuje medetomidin i deksmedetomidin, dok se upotreba ksilazina znatno smanjila, pogotovo kada se radi o kratkotrajnim kirurškim zahvatima (MURELL, 2007.).

##### **2.4.2.3.1. Medetomidin**

Tijekom ovog istraživanja u oba anesteziološka protokola za premedikaciju se koristio medetomidin. Zbog svoje selektivnosti za alfa 2 – adrenoreceptore ima sve veću primjenu u maloj veterinarskoj praksi (MURELL, 2007.). Medetomidin je mješavina dvaju enantiomera, od čega je deksmedetomidin aktivni oblik, dok levomedetomidin nema farmakološko djelovanje tj. neaktivni je oblik enantiomera (KUUSELA i sur., 2000.). Osim sedativnog i hipnotičkog djelovanja medetomidin ima i dobro analgetičko djelovanje, ali kao i ostali preparati iz ove skupine izaziva bradikardiju. Bradikardija se javlja kao odgovor baroreceptora na početnu hipertenziju i povećanje perifernog krvnog otpora s posljedičnom perifernom vazokonstrikcijom (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). U slučaju stresa, boli, straha, ekscitacije i buke, može doći do izostanka sedativnog učinka medetomidina (SINCLAIR, 2003).

Nakon aplikacije medetomidina kod pasa i mačaka smanjuje se frekvencija rada srca za 20-36% (CULLEN, 1996.). Ukoliko se kombinira s drugim anestheticima usporava frekvenciju disanja što je popraćeno povećanjem dubine respiracije. Prednost primjene medetomidina u premedikaciji je smanjenje doze propofola za više od 50% kao i minimalne alveolarne koncentracije inhalacijskih anestetika (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Iako ima brojne prednosti, kontraindicirano ga je davati gravidnim životinjama, gerijatrijskim pacijentima, štencima i mačićima mlađim od 12 tjedana te kod respiratornih poremećaja, šoka, bolesti jetre i bubrega. Ukoliko se primjenjuje kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima dolazi do pojave bifazične promjene krvnog tlaka, pri čemu je nakon aplikacije životinja bradikardična i u hipertenziji nakon čega se s vremenom razvija hipotenzija s kontinuiranom bradikardijom (MURELL, 2007.).

Doza medetomidina za premedikaciju se razlikuje ovisno o tome da li se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim opioidnim analgetikom. Ukoliko se daje samostalno doza medetomidina za pse iznosi od 5 do 20 mikrograma po kilogramu tjelesne mase intramuskularno ili intravenski, dok se u primjeni s drugim opioidom doza u pravilu smanjuje za 50 %. Nakon intravenske primjene djelovanje će nastupiti najbrže, sedacija je vidljiva nakon 5 minuta dok se maksimalna sedacija postiže 20 minuta od aplikacije (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

#### **2.4.2.4. Antagonisti alfa 2 adrenergičnih receptora**

U slučajevima kada se pacijent treba što prije probuditi ili kada se radi o kritičnim situacijama upotrebljavaju se antagonisti alfa 2 – adrenoreceptora kako bi se prekinuli centralni i periferni učinci agonista. Atipamezol je antagonist koji se najčešće primjenjuje u maloj praksi te je registriran za poništavanje učinaka medetomidina i deksmedetomidina u pasa. On se aplicira intramuskularno pri čemu doza ovisi o količini primijenjenog agonista u premedikaciji (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). U slučajevima predoziranja atipamezalom dolazi do pojave neuroloških, gastrointestinalnih i kardiovaskularnih kliničkih znakova (GRIMM i sur., 2011.).

### **2.4.3. Indukcija anestezije**

Indukcija anestezije započinje nakon što je uočljiv učinak premedikacije, a podrazumijeva razdoblje u kojem životinja gubi svijest. Uvod u anesteziju se može postići uporabom inhalacijskih ili intravenskih anestetika koji će uzrokovati brzo uspavlivanje pacijenta te tako omogućiti endotrahealnu intubaciju. Nakon početka primjene sredstva za indukciju životinje će pokazivati nekoordiniranost i moguće ekscitacije. U sredstva za uvod u anesteziju ubrajaju se barbiturati, disocijativni anestetici, izopropilfenoli, karboksilirani imidazoli i neurosteroidi (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

#### **2.4.3.1. Propofol**

Propofol je intravenski anestetik koji se ubraja u sredstva za injekcijski uvod u anesteziju. Na tržište dolazi kao emulzija ulja u vodi čije djelovanje započinje već nakon 60 do 90 sekundi od intravenske aplikacije i traje svega 10 minuta (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Nakon primjene bolusa propofola, dolazi do njegove brze distribucije pri čemu se metabolizira u plućima u sulfat i glukuronske konjugate koji se izlučuju putem urina, a nakon što je završen proces u plućima, propofol će se distribuirati u masno tkivo. Zbog odsustva analgetskog djelovanja, propofol se mora primjenjivati u kombinaciji s opioidima ili agonistima alfa 2-adrenoreceptora. Uzrokuje pad intrakranijalnog tlaka te povećava učinak inhibicijskog neurotransmitera gama-aminomaslačne kiseline što se rezultira depresijom SŽS-a (KASTNER, 2007.). Ne preporučuje se primjenjivati pacijentima koji su hipovolemični, kao ni psima i mačkama u kompenzatornom ili dekompenzatornom stadiju zatajenja srca jer dovodi do smanjenja srčane frekvencije i pada krvnog tlaka (KASTNER, 2007.).

Propofol je namijenjen isključivo za intravensku aplikaciju. Doza za indukciji ovisi da li su životinje prethodno premedicirane. Kod pacijenata koji su podvrgnuti premedikaciji doza se kreće o 1 do 5 mg/kg, dok u onih pasa i mačaka koji nisu premedicirani iznosi od 5 do 7 mg/kg (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Kako bi se smanjila pojava apneje, depresije kardiovaskularnog sustava i nastanak arterijske hipotenzije, preporuča se spora intravenska primjena u obliku bolusa (MUIR i GADAWSKI, 1998.).

#### **2.4.4. Održavanje anestezije**

Predstavlja period u kojem je anestezija dovoljno duboka za izvođenje kirurškog zahvata. Za vrijeme održavanja anestezije dolazi do gubitka mišićnog tonusa, pojedinih refleksa i analgezije te se uočava depresija krvožilnog i dišnog sustava. Održavanje se postiže primjenom inhalacijskog i/ili intravenskog anestetika (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

##### **2.4.4.1. Izofluran**

Od inhalacijskih anestetika najčešće se primjenjuju izofluran, sevofluran i halotan. Oni ovisno o dozi uzrokuju depresiju SŽS-a, hipotenziju, miorelaksaciju te depresiju disanja i kardiovaskularnog sustava. Smatra se da svoje djelovanje inhalacijski anestetici ostvaruju preko nespecifičnih mehanizama na lipidnom sloju stanične membrane (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Minimalna alveolarna koncentracija ili MAK udahnutog inhalacijskog anestetika je ona alveolarna koncentracija koja će u 50 % pacijenata sprječavati refleksne pokrete pri bolnom podražaju, a izražava se u volumnim postotcima (vol%) (MATIČIĆ i VNUK, 20120.).

Tijekom ovog istraživanja se od inhalacijskih anestetika koristio izofluran, za održavanje anestezije prilikom laparoskopske ovarijektomije kuje. Izofluran u današnje vrijeme sve više zamjenjuje upotrebu halotana. Za razliku od njega minimalno utječe na kardiovaskularni sustav no češće izaziva depresiju centra za disanje s posljedičnom apnejom (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Kao i kod životinja, izofluran se često koristi i u humanoj medicini zbog svojih fizičkih i kemijskih svojstava, prvenstveno zbog toga što ne uzrokuje aritmije (LUDDERS, 1992., EGER, 2005.). Jako je potentan te MAK izoflurana u pasa iznosi oko 1,3 %. Minimalno se izlučuje putem bubrega, a manje od 1% se metabolizira u organizmu (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).

#### **2.5. Maropitant**

Antagonisti receptora neurokinina – 1 (NK-1) pripadaju skupini antimetičkih lijekova koji posjeduju jedinstvena anksiolitička, antidepresivna i antiemetička svojstva. Njihovo otkriće bilo je ključno u sprječavanju povraćanja uzrokovanog kemoterapijom. U skupinu antiemetika osim inhibitora NK-1 receptora, ubrajaju se još i antagonisti serotonininskih (5-HT)



receptora, antagonisti (D) dopaminskih receptora, antagonisti (H) histaminskih receptora, antimuskarinici, kanabinoidi i kortikosteroidi (IBRAHIM i PREUSS, 2022.).

Maropitant je prvi antagonist receptora neurokinina 1 (NK-1) namijenjen za liječenje i sprječavanje povraćanja u pasa (HAY KRAUS, 2017.). Povraćanje je proces centralno koordiniran iz centra za povraćanje u produženoj moždini. Centar obuhvaća nekoliko jezgri moždanog stabla koje primaju kemijske podražaje iz cirkulacije kao i osjetne podražaje iz centralnih i perifernih izvora (BENCHAOUI i sur., 2007.).

NK-1 receptor povezan je s G-proteinom i sastoji se od sedam transmembranskih spiralnih elemenata (IBRAHIM i PREUSS, 2022.). Predstavlja glavni receptor za neuropeptide iz obitelji tahikinina. Maropitant djeluje kao antagonist receptora NK-1 inhibicijom vezanja tvari P (SP) (SHARUN i sur., 2021.). NK-1 receptori posreduju u većini središnjih i perifernih učinaka tvari P, stoga antagonisti NK-1 receptora mogu spriječiti i središnju i perifernu stimulaciju centra za povraćanje (IBRAHIM i PREUSS, 2022.). Tvar P se nalazi u jezgrama unutar centra za povraćanje u velikim koncentracijama te se smatra ključnim neurotransmitterom uključenim u akt povraćanja. Osim toga tvar P je kao ligand uključena i u druge procese kao što su prijenos boli, modulacija upalnog odgovora i vazodilatacija. Blokiranjem djelovanja tvari P u SŽS-u i inhibicijom njenog vezivanja u centru za povraćanja, maropitant osim što djeluje kao antiemetik pokazuje potencijalnu ulogu kao pomoćni analgetik (GARCIA-RECIO i GASCON, 2015.). Tvar P povezana je i s drugim važnim procesima kao što su hematopoeza, transport leukocita, cijeljenje rana i preživljavanje stanica (GARCIA-RECIO i GASCON, 2015.).

Maropitant je učinkovit i u smanjenju pojave povraćanja i mučnine izazvane opioidima i/ili alfa 2 agonistima primijenjenim u premedikaciji, samim tim smanjuje i opasnost od pojave aspiracijske pneumonije tijekom premedikacija i kirurškog zahvata (CHI i HAY KRAUS, 2020.).

## **2.6. Multimodalna analgezija**

Analgezija je odsutnost osjeta boli (LAMONT, 2008.). U veterinarskoj medicini smanjenje boli pacijenta predstavlja ključnu komponentu odgovarajuće skrbi i brige. Multimodalna analgezija postiže se kombinacijom analgetika različitog mehanizma djelovanja s ciljem povećanja analgetskog učinka. Uključuje sistemsku i lokalnu/regionalnu primjenu

lijekova što predstavlja najučinkovitiji pristup ublažavanju boli. Lokalni anestetici koji se koriste u lokalnoj i regionalnoj blokadi jedinstveni su po tome što mogu blokirati prijenos boli kod svjesnih i anestetiziranih pacijenata, čime se postiže duboka analgezija. Primjenom multimodalne terapije često se stvara sinergijski učinak, primjerice kombinacijom lokalnog anestetika, nesteroidnog protuupalnog lijeka i opioidnog analgetika što rezultira smanjenjem doziranja lijekova, a samim tim i smanjenje mogućnosti nuspojava (GRUBB i LOBPRISE, 2020.).

### **3. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ovim istraživanjem žele se prikazati promjene na kardiorespiratornim pokazateljima za vrijeme anestezije tijekom laparoscopske ovarijektomije kuje, nakon sistemske primjene terapijske doze inhibitora NK-1 receptora (maropitant). Pretpostavka je da će kod svih kuja koje su primile terapijsku dozu antagonista NK-1 receptora prije indukcije, biti smanjena indikacija za aplikacijom bolusa opioida (fentanil) tijekom kirurškog zahvata.

Cilj ovog diplomskog rada je bio usporediti učinak inhibitora NK-1 receptora (maropitant) na analgeziju i kardiorespiratorne pokazatelje tijekom izvođenja laparoscopske ovarijektomije u odnosu na djelovanje opioidnog analgetika (fentanil). Također, cilj je bio utvrditi je li se primjenom antagonista NK-1 receptora smanjuje upotreba opioida za vrijeme operacije.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Odluka o suglasnosti o etičkoj prihvatljivosti

Fakultetsko vijeće Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu temeljem članka 40. Statuta Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na prijedlog Povjerenstva za etiku u veterinarstvu, na 4. redovitoj sjednici održanoj 22. siječnja 2021. godine odobrilo je provođenje ovog istraživanja (klasa: 640-01/21-02/01, ur. broj: 251-61-01/139-21-16), sukladno Zakonu o zaštiti životinja (NN 102/2017).

### 4.2. Podrijetlo životinja i dizajn istraživanja

U istraživanju su obrađeni arhivski podaci prikupljeni za vrijeme redovnog rada Klinike za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Podaci su prikupljeni u razdoblju od 10. siječnja 2018. do 1. ožujka 2022. godine iz anestezioloških protokola za laparoskopsku ovarijektomiju pomoću ambulantnog protokola Klinike za porodništvo i reprodukciju (Vef. Protokol). Aplikacija Vef. Protokol razvijena za potrebe klinika Veterinarskog fakulteta u Zagrebu, a korištene tehnologije su windows forms, Developer Express klijentske kontrole, CSLA i SQL server. Pomoću aplikacije omogućena je centralizirana evidencija pacijenata u klinikama Veterinarskog fakulteta. Aplikacija sadrži modul za evidenciju pacijenata sa svim pripadajućim podacima o pacijentu, modul za studente, modul za komunikaciju između klinika i korisnika te transfer podataka između klinika. U istraživanju su prikupljeni podaci o kujama pacijenticama Klinike za porodništvo i reprodukciju koje su u navedenom razdoblju bile podvrgnute elektivnoj laparoskopskoj ovarijektomiji. Prije zahvata obavljen je predanesteziološki pregled, a vlasnici su dali pristanak za anesteziju i operacijsko liječenje. U istraživanje su bila uključena dva anesteziološka protokola, oba u premedikaciji uključuju opioid (metadon) i agoniste alfa2 adrenergičnih receptora (medetomidin), dok se u indukciji koristio brzo djelujući hipnotik (propofol). Anestezija se tijekom zahvata održavala volativnim anestetikom (izofluran). U jednom protokolu se prije indukcije anestezije primijenio NK1- antagonist (maropitant), a u drugom prije početka zahvata bolus opioida, fentanil (Fentanyl, Piramal Critical Care B.V., Nizozemska). Prvoj skupini kuja uključenih u istraživanje, apliciran je maropitant (Prevomax, Dechra, Nizozemska) u terapijskoj dozi od 1 mg/kg kroz prethodno postavljen intravenski put na *v.cephalica antebrachii* lijevog

ekstremiteta. U trenutku istraživanja kuje nisu dobivale drugu terapiju koja bi mogla utjecati na rezultate. Obradeno je ukupno 30 anestezioloških protokola, odnosno 15 protokola koji uključuju opioid (fentanil) te 15 protokola koji uključuju NK-1 antagoniste (maropitant).

Podaci o kujama uključivali su preoperativne vrijednosti trijasa (tjelesna temperatura, otkucaji srca i broj udisaja u minuti), a tijekom anestezije prikupljeni su podaci o vrijednostima bila, disanja, etCO<sub>2</sub>, sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg tlaka.

#### **4.3. Statistička obrada rezultata**

Statistička analiza podataka rađena je pomoću programskog paketa SAS 9.4 (Statistical Analysis Software 2002-2012 by SAS Institute Inc., Cary, SAD). Deskriptivna statistika podataka izračunata je pomoću modula PROC MEANS. Normalnost podataka testirana je pomoću modula UNIVARIATE za jednostavne podatke s dvije grupe. Budući da podatci nisu bili normalno distribuirani analiza je rađena pomoću Mann-Whitney U testa između dvije skupine koristeći NPAR1WAY proceduru. Za podatke s više skupina, normalnost je testirana upotrebom modula PROC TRANSREG, a analiza je rađena pomoću modula PROC GLIMMIX. Srednje vrijednosti izračunate su metodom najmanjih kvadrata (LSM – least squares means) korištenjem LSMEANS naredbe i opcija PDIFF, CL i SLICE za uspoređivanje skupina unutar istog vremena mjerenja. Za usporedbu srednjih vrijednosti korištena je Tukey-Kramer-ova metoda višestrukih usporedbi na razini statističke signifikantnosti  $P < 0.05$ .

## 5. REZULTATI

U ovom istraživanju ukupno je prikupljeno podataka od 30 kuja zaprimljenih i operiranih na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u od 10. siječnja 2018. do 1. ožujka 2022. godine.

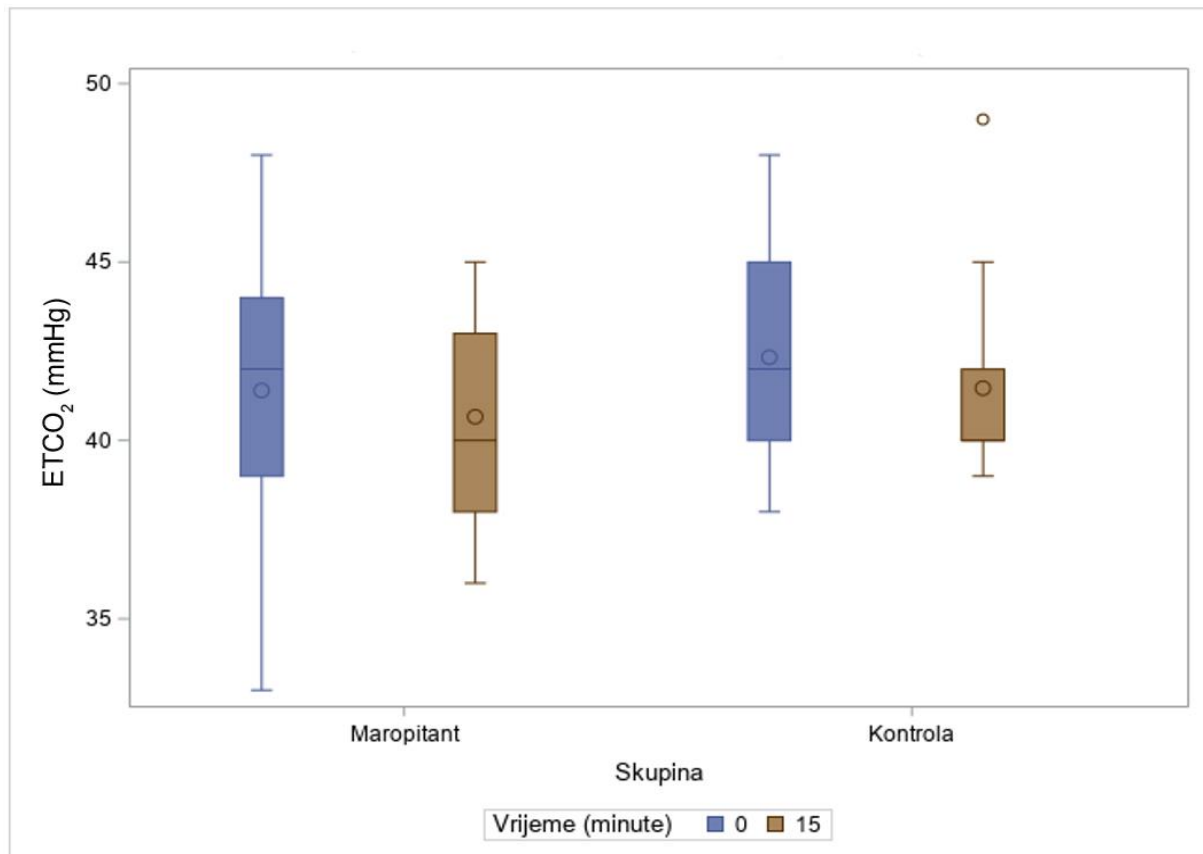
Tablica 1. Deskriptivni podatci preoperacijskih vrijednosti trijasa kuja

	SREDNJA VRIJEDNOST	MEDIAN	STANDARDNA POGREŠKA	STANDARDNA DEVIJACIJA	MINIMALNE VRIJEDNOSTI	MAKSIMALNE VRIJEDNOSTI
TEMPERATURA (C°)						
MAROPITANT	38,7	38,8	0,08	0,3	38,1	39,1
KONTROLA	38,4	38,4	0,07	0,2	38,1	39,0
BILO						
MAROPITANT	133,6	140,0	7,4	28,7	76,0	180,0
KONTROLA	118,1	120,0	4,7	18,5	98,0	156,0
DISANJE						
MAROPITANT	28,5	30,0	1,6	6,2	20,0	40,0
KONTROLA	27,7	28,0	0,8	3,1	24,0	36,0

Tablica 2. Udio kuja koje su tijekom operacijskog zahvata primile bolus fentanila u skupini maropitant i u kontrolnoj skupini

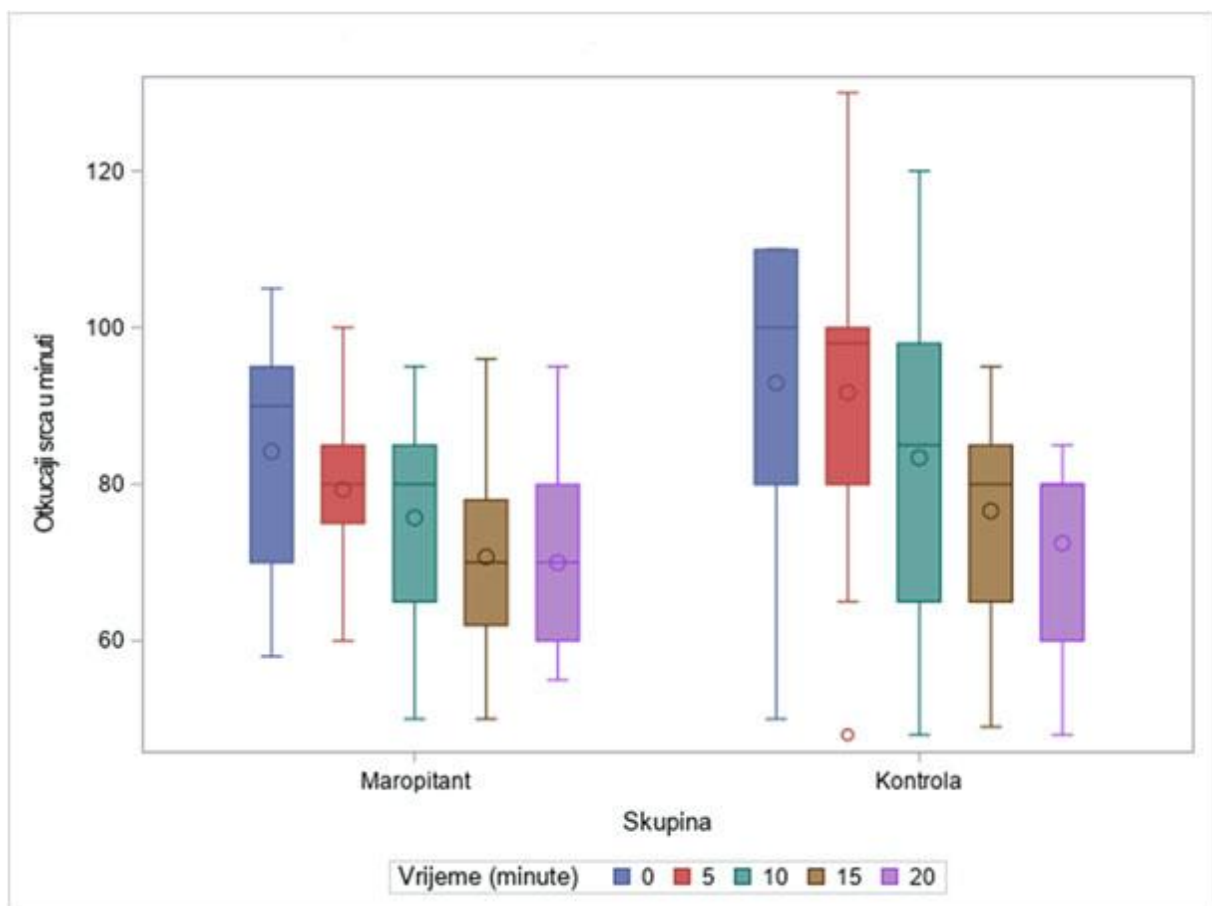
	SKUPINA MAROPITANT	SKUPINA KONTROLA	UKUPNO
NIJE DAN BOLUS FENTANILA	14 93,3 %	0	14
BOLUS FENTANILA	1 6,7 %	15 100 %	16

Na prikazanom dijagramu (Slika 7.) nema statistički značajne razlike u vrijednosti etCO<sub>2</sub> između vremena mjerenja unutar pojedine skupine te između skupina unutar pojedinog vremena mjerenja.



Slika 7. Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti etCO<sub>2</sub> na početku operacije i nakon 15 minuta između kontrolne skupine i skupine koja je primila maropitant

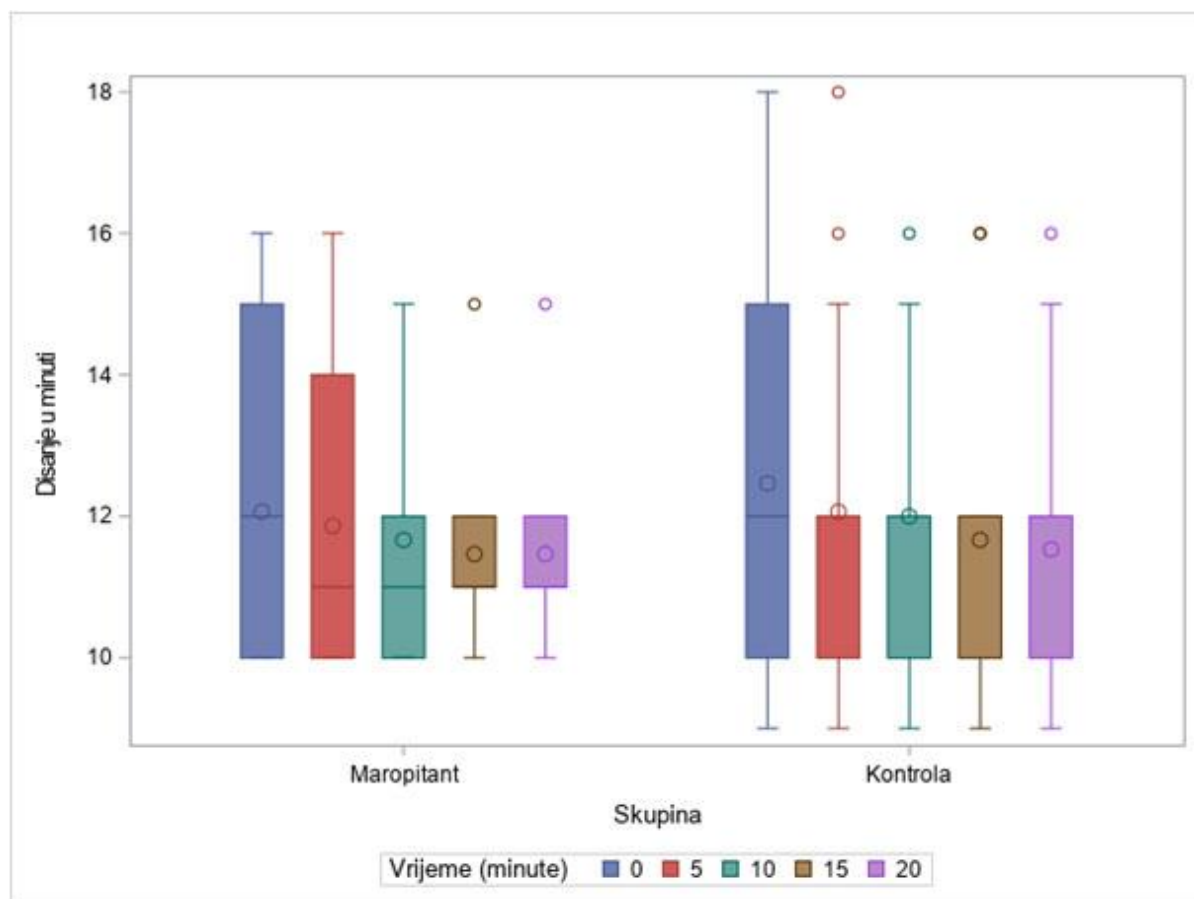
Na prikazanom dijagramu (Slika 8.) ustanovljen je statistički značajno veći broj otkucaja srca u minuti na 5 minuta od početka operacije ( $p=0,02$ ) u kontrolnoj skupini 91,7 (83,8 do 99,6) u odnosu na skupinu maropitant 79,3 (71,4 do 87,2). Još je ustanovljen statistički značajno veći broj otkucaja srca u minuti ( $p=0,01$ ) unutar skupine koja je primila maropitant na početku operacije 84,2 (76,3 do 92) u odnosu na 15 minuta 70,7 (62,8 do 78,6) i 20 minuta 70 (62,1 do 77,8). Isto tako, ustanovljen je statistički značajno veći broj otkucaja srca u minuti unutar kontrolne skupine ( $p=0,004$ ) na početku operacije 92,9 (85 do 100, 8) i ( $p=0,008$ ) na 5 minuta 91,7 (83,8 do 99,6) u odnosu na 15 minuta 76,6 (68,7 do 84,4) i 20 min 72, 4 (64,5 do 80,3).



Slika 8. Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti srčanih otkucaja u minuti mjerenih svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine koja je primila maropitant.

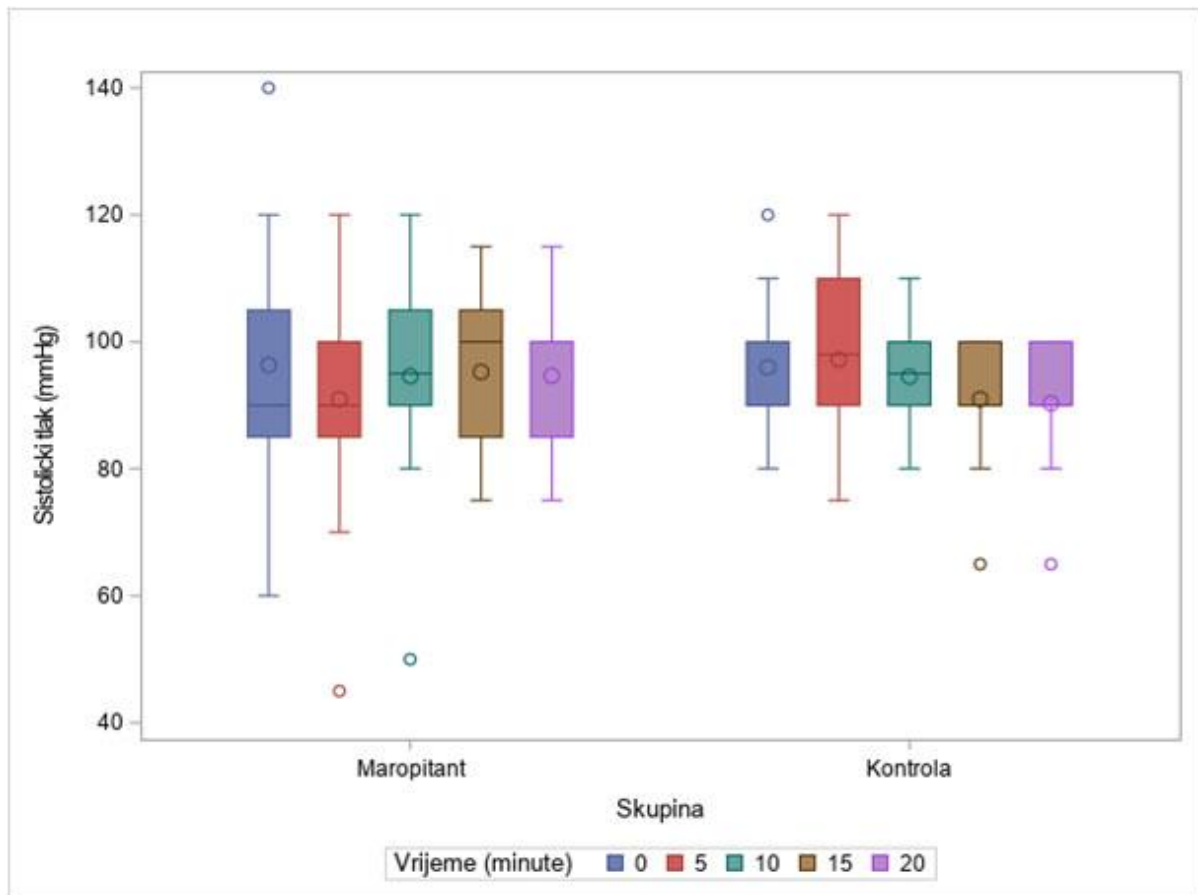


Na prikazanom dijagramu (Slika 9.) nema statistički značajne razlike u vrijednosti disanja u minuti između vremena mjerenja unutar pojedine skupine te između skupina unutar pojedinog vremena mjerenja.



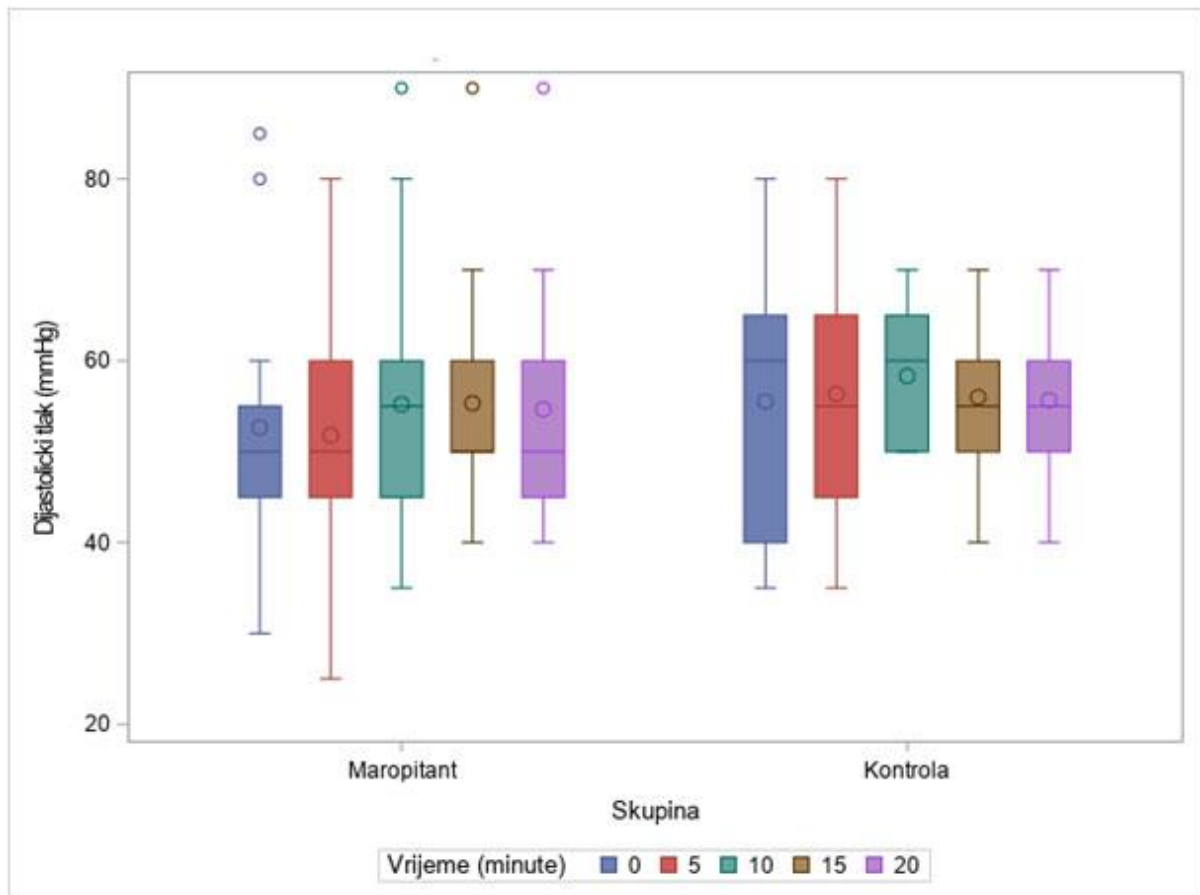
Slika 9. Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti disanja u minuti mjerenih svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant.

Na prikazanom dijagramu (Slika 10.) nema statistički značajne razlike u vrijednosti sistoličkog tlaka između vremena mjerenja unutar pojedine skupine te između skupina unutar pojedinog vremena mjerenja.



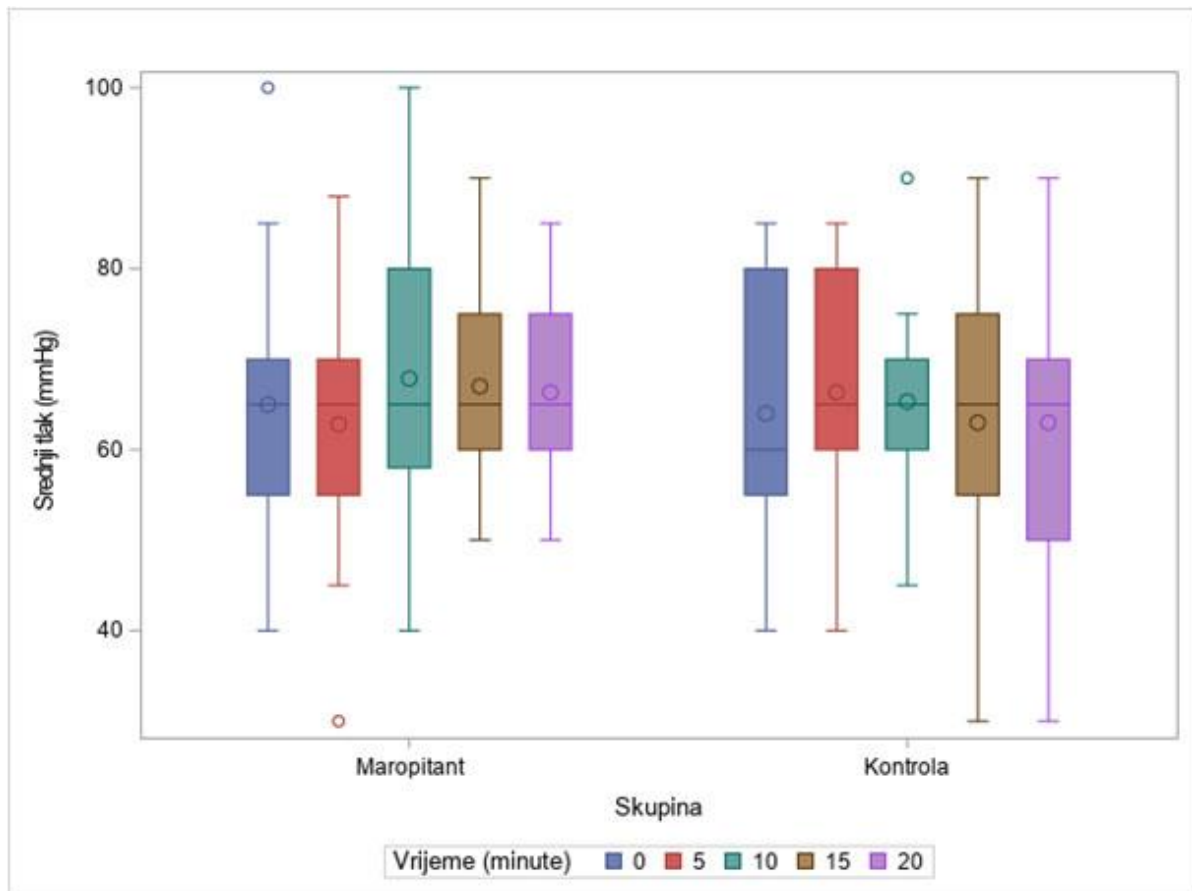
Slika 10. Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti sistoličkog tlaka mjenog svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant.

Na prikazanom dijagramu (Slika 11.) nema statistički značajne razlike u vrijednosti dijastoličkog tlaka između vremena mjerenja unutar pojedine skupine te između skupina unutar pojedinog vremena mjerenja.



Slika 11. Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti dijastoličkog tlaka mjerenog svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine koja je primila maropitant.

Na prikazanom dijagramu (Slika 12.) nema statistički značajne razlike u vrijednosti srednjeg tlaka između vremena mjerenja unutar pojedine skupine te između skupina unutar pojedinog vremena mjerenja.



Slika 12. Kutijasti dijagram srednje vrijednosti i 95%-tnog intervala pouzdanosti srednjeg tlaka mjenog svakih 5 minuta kroz 20 minuta između kontrolne skupine i skupine kuja koja je primila maropitant.

## 6. RASPRAVA

Kastracija kuja predstavlja važan način kontrole populacije s obzirom da kuje kao i ostali kućni ljubimci imaju potencijal stvaranja brojnih potomaka. Osim kontrole populacije, kastracijom preveniramo bolesti reproduktivnog sustava i smanjujemo nepoželjna ponašanja povezana sa spolnim ciklusom životinje (DETORA i MCCARTHY, 2011.). Kirurški zahvat kastracije kuja može se izvoditi laparotomskom ili laparoskopskom metodom. U današnje vrijeme u veterinarskoj medicini sve je veći trend izvođenja kastracije kuja minimalno invazivnom metodom tj. izvodi se laparoskopiska ovarijektomija ili ovarijohisterektomija (GOWER i MAYHEW, 2008.). Za izvođenje takvih kirurških zahvata uz specijalnu opremu potrebna je i odgovarajuća anestezija koja će osigurati analgeziju, amneziju, miorelaksaciju, hipnozu, gubitak refleksnih pokreta i svijesti (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Analgezija se smatra ključnom komponentom za postizanje odgovarajuće brige o pacijentu. Danas se sve više koristi multimodalna analgezija koja uključuje sistemsku i lokalnu primjenu lijekova što se pokazalo najučinkovitijim pristupom uklanjanja boli (GRUBB i LOBPRISE, 2020.). U posljednje vrijeme sve više se istražuje korištenje antagonista NK-1 receptora (maropitant) koji uz antiemetičko djelovanje ima i potencijalnu analgetsku ulogu (GARCIA-RECIO i GASCON, 2015.). U istraživanjima NIYOM i sur. (2013.), MARQUEZ i sur. (2015.) utvrđeno je da maropitant može imati ulogu u pružanju dodatne analgezije za visceralnu bol jer se pokazalo da smanjuje potrebu za inhalacijskim anestetikom tijekom ovarijohisterektomije u pasa i mačaka. U našem istraživanju u skupini kuja koje su u premedikaciji primile maropitant, samo je kod jedne kuje bila potreba za primjenom opioida (fentanila) tijekom laparoskopске ovarijektomije, dok je u kontrolnoj skupini (bez primjene maropitanta) svim kujama apliciran jedan ili više bolusa fentanila. Ovi rezultati ukazuju na analgetski učinak prilikom primjene maropitanta u premedikaciji i posljedično smanjenje uporabe opioidnih agonista za vrijeme kirurškog zahvata. Slični rezultati utvrđeni su i u istraživanju SOARES i sur. (2021.), u kojem se istodobnom primjenom maropitanta uz ketamin i lidokain postigla učinkovita analgezija te se poboljšala kontrola boli pacijenata. Smatra se da maropitant osigurava analgeziju blokiranjem farmakološkog učinka tvari P na mozak i leđnu moždinu svojim antagonizmom prema NK-1 receptorima (HAY KRAUS, 2017.). Takav analgetski učinak maropitanta objašnjava smanjenu potrebu za primjenom opioidnog agonista, u našem slučaju fentanila tijekom kirurškog zahvata. Isto tako, u istraživanju BOSCAN i sur. (2011.) utvrđeno je da se prilikom laparoskopске stimulacije jajnika tijekom ispitivanja visceralne boli značajno smanjio

MAK inhalacijskog anestetika u skupini koja je primila maropitant. U istraživanju BOSCAN i sur. (2011.), NIYOM i sur. (2013.) kao i našem istraživanju korištena je doza od 1 mg/kg maropitanta. Međutim, u oba istraživanja BOSCAN i sur. (2011.) i NIYOM i sur. (2013.) doza od 5,0 mg/kg nije dovela do značajnog daljnjeg smanjenja MAK-a sevoflurana. Iz navedenih istraživanja i kliničkih studija, prevladavaju dokazi o prednostima uporabe maropitanta u premedikaciji, posebno kada se koristi zajedno s *mu*-agonistima. Nadalje, maropitant sprječava povraćanje izazvano opioidima i smanjuje znakove mučnine prije i poslije operacije u kuja koje su podvrgnute kastraciji (HAY KRAUS, 2017.). Nasuprot, KINOBE i MIYAKE (2020.) u svojoj analizi dosadašnjih istraživanja zaključili su da je maropitant značajno smanjio MAK izoflurana i sevoflurana za različite kirurške zahvate, ali nije imao jasno dokazan učinak na upalu i bol. Slično ovim zaključcima SWALLOW i sur. (2017.) utvrdili su da maropitant u njihovom anesteziološkom protokolu nije pružio značajni analgetski učinak kujama koje su bile podvrgnute ovarijohisterektomiji, iako je primijećeno klinički značajno smanjenje potrebe za izofluranom. Valja napomenuti da se u nekim istraživanjima procjena boli više bazirala na postoperacijskom razdoblju, dok se u našem istraživanju bazirala na razdoblje tijekom operacijskog zahvata.

Također, ono što govori u prilog adekvatne analgezije tijekom zahvata u našem istraživanju jesu i niže vrijednosti bila u maropitant skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. Osobito je to izraženo na početku operacije u maropitant skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. S tim da su vrijednosti bila ostale u fiziološkim vrijednostima do kraja operacijskog zahvata bez primjene fentanila (samo jedan slučaj) u maropitant skupini. Rezultate slične našima utvrdili su MARQUEZ i sur. (2015.) U njihovom istraživanju maropitant skupina je imala niže vrijednosti bila u odnosu na skupinu koje je primila morfij. Nadalje, rezultati našeg istraživanja pokazali su kako nema značajne razlike u vrijednostima parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida, arterijskog krvnog tlaka (sistolickog, dijastolickog, srednjeg) kao ni u frekvenciji disanja između kontrolne skupine i skupine kojoj je apliciran maropitant prije indukcije, što je sukladno rezultatima istraživanja BOSCAN i sur. (2011.).

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovi prezentiranih rezultata istraživanja provedenog na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu može se zaključiti sljedeće:

1. Intravenskom primjenom maropitanta smanjuje se potreba za aplikacijom bolusa opioidnog agonista (fentanil) tijekom kirurškog zahvata laparoskopske ovarijektomije.
2. Primjena maropitanta u premedikaciji nije uzrokovala promjene fizioloških vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg tlaka, kao ni vrijednosti parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u izdahnutom zraku za vrijeme laparoskopske ovarijektomije.
3. Kuje kojima se u premedikaciji primijenio maropitant imale su bolju analgeziju na početku operacije, što se odražava u nižim vrijednostima srčane frekvencije u odnosu na kuje kojima nije apliciran.
4. Dobiveni rezultati odgovaraju dosadašnjim sličnim studijima i predstavljaju dobru osnovu za daljnja istraživanja.

## 8. LITERATURA

1. AMAYA, F., Y. IZUMI, M. MATSUDA, M. SASAKI (2013): Tissue injury and related mediators of pain exacerbation. *Curr. Neuropharmacol.* 11, 592-597.
2. BENCHAOUI H. A., S. R. COX, R. P. SCHNEIDER, J. F. BOUCHER, R. G. CLEMENCE (2007): The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 30, 336-44.
3. BOSCAN P., E. MONNET, K. MAMA, D. C. TWETD, J. CONGDON, E. P. STEFFEY (2011): Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 72:1576-1579.
4. CHANG Y. W., H. T. YAO, Y. S. CHAO, T. K. YEH (2007): Rapid and sensitive determination of fentanyl in dog plasma by on-line solid-phase extraction integrated with a hydrophilic column coupled to tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 857(2):195-201.
5. CHI T. T., B. L. HAY KRAUS (2020): The effect of intravenous maropitant on blood pressure in healthy awake and anesthetized dogs. *PLoS One.* 15(2):e0229736.
6. CLARKE, K. W., C. M. TRIM, L. W. HALL (2014): Anaesthesia of the dog. U: *Veterinary Anaesthesia*, 11. izdanje (Clarke, K. W., ur.). Saunders Elsevier, str. 409-410.
7. CLAUDE, A., R. E. MEYER (2016): Anaesthesia for Caesarean section and for the pregnant patient. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*, 3. izdanje (Duke-Novakovski, T. i sur., ur.). BSAVA, str. 366-371.
8. CULLEN L. K. (1996): Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br. Vet. J.* 152:519-535.
9. DETORA, M., R. J. MCCARTHY (2011): Ovariohysterectomy versus ovariectomy for elective sterilization of female dogs and cats: is removal of the uterus necessary? *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 239, 1409-12.
10. DUPRE, G., V. FIORBIANCO, M. SKALICKY, N. GULTIKEN, S. SHERTAY, M. FINDIK (2009): Laparoscopic ovariectomy in dogs: Comparison between single and two - portal access. U: *Veterinary Surgery*, str. 818-824.
11. EGER E. I. (2005): The pharmacology of inhaled anesthetics. *Sem. Anesth. Periop. Med. Pain* 24, 89 e100.
12. EPSTEIN M. E. (2015): Opioids. U: *Handbook of Veterinary Pain Management* (Gaynor, J. S., Muir III, W. W., ur.). Naklada Elsevier, str. 161-195.



13. FOSSUM, T. (2019a): Surgery of Reproductive and Genital System U: Small Animal Surgery. 5. izdanje (Fossum, T. W., ur.). Elsevier Mosby. St. Louis, str. 780-788.
14. FOSSUM, T. W., (2019b): Principles of Anesthesia and Anesthetics. U: Small Animal Surgery. 5. izdanje (Fossum, T. W., ur.). Elsevier Mosby. St. Louis, str. 125-134.
15. FREEMAN, J. L. (1999): Minimally invasive surgery of the reproductive system U: Veterinary Endosurgery. First edition. Mosby. Cinicinnatti, str. 206-211.
16. FROHLICH, C. (2008): Laparoscopic ovariectomy in female dog. Department for Companion Animal and Horses of the University of Veterinary Medicine Vienna, Austria. Diploma thesis, str. 6-10.
17. GARCIA-RECIO S., P. GASCON (2015): Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. Biomed. Res. Int. 495704.
18. GIROTTO, D., G. BAJEK, D. LEDIĆ, B. STANKOVIĆ, D. VUKAS, B. KOLBAH, H. ŠIMIĆ, A. GAVRANIĆ, Z. KOLIĆ (2012): Patofiziologija bolnog puta. Medicina fluminensis. 48, 271-277.
19. GOWER S., P. MAYHEW (2008): Canine laparoscopic and laparoscopic-assisted ovariohysterectomy and ovariectomy. Compend. Contin. Educ. Vet. 8, 430-440.
20. GRIMM, K. A., W. J. TRANQUILLI, L. A. LAMONT (2011): Anesthetic physiology and pharmacology. U: Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia, 2. izdanje (Grimm, K. A., ur.), Wiley- Blackwell, str. 60-67.
21. GRUBB T., H. LOBPRISE (2020): Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). Vet Med Sci. 2, 209-217.
22. HAY KRAUS B. L. (2017): Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate. Vet. Med. (Auckl). 8, 41-51.
23. HOWE L. M. (2006): Surgical methods of contraception and sterilization. Theriogenology. 66, 500-509.
24. IBRAHIM M. A., C. V. PREUSS (2022): Antiemetic Neurokinin-1 Receptor Blockers. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
25. KARADJOLE T. (2006): Pokazatelji oksidativnog stresa i metaboličkih promjena akutne faze upale pri laparoskopskoj i laparotomijskoj ovarijektomiji kuja. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Doktorska disertacija.
26. KASTNER, S. B. R. (2007.): Intravenous anaesthetics. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia (SEYMOUR, C., T. DUKE-NOVAKOVSKI, ur.). British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, England, str. 89-93.

27. KEER, C. (2007): Pain management I-systemic analgesics. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia (Seymour, C. T. Duke-Novakovski, Eds). British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, England, str. 89-93.
28. KITCHELL, R. L. (1987): Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191, 1195-1199.
29. KINOBE, R. T., Y. MIYAKE (2020): Evaluating the anti-inflammatory and analgesic properties of maropitant: A systematic review and meta-analysis. *Vet. J.* 259-260:105471.
30. KONIG, H. E., H-G. LIEBICH (2009): Ženski spolni organi. U: Anatomija domaćih sisavaca. (Konig, H.E., H-G. Liebich, ur.). Naklada slap. Zagreb, str. 435-452.
31. KUUSELA E., M. RAEKALLIO, M. ANTTILA, I. FALCK, S. MOLSA, O. VAINIO (2000): Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23, 15-20.
32. LAMONT L. A. (2008): Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 38, 1173-1186.
33. LAMONT, L. A., W. J. TRANQUILLI, K. A. GRIMM (2000): Physiology of Pain. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 30, 703-728.
34. LUDDERS J. W. (1992): Advantages and guidelines for using isoflurane. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* 2, 328-31.
35. MARQUEZ, M., P. BOSCAN, H. WEIR, P. VOGEL, D. C. TWEDT (2015): Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy. *PLoS ONE* 10(10): e0140734.
36. MATHEWS, K. A. (2000a): Nonsteroidal anti - inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 30, 783-804.
37. MATHEWS, K. A. (2000b): Pain assessment and general approach to management. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 30, 729-755.
38. MATIČIĆ, D., D. VNUK (2010): Anesteziologija. U: Veterinarska kirurgija i anesteziologija. (Matičić, D., D. Vnuk, ur.). Medicinska naklada. Zagreb, Hrvatska. Str. 231-269.
39. McDONALD J., D. G. LAMBERT (2014): Opioid receptors. *BJA Education*, Volume 15, Issue 5. Str. 219-224.

40. MONTEIRO E. R., A. R. JUNIOR, H. M. ASSIS, D. CAMPAGNOL, J. G. QUITZAN (2009): Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 36, 25-33.
41. MOORE, H. A., R. A. RAGNI (2012): Rigid Endoscopy. U: *Clinical Manual of Small Animal Endosurgery*. First edition. Blackwell Publishing. Hoboken, str. 1-31.
42. MUIR W.W. III, J. E. GADAWSKI (1998.): Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 59, 157-161.
43. MUIR W.W., J. A. E. HUBBELL, R. M. BEDNARSKI, P. LERCHE (2012): Introduction to Anesthesia. U: *Handbook of Veterinary Anesthesia - 5th Edition* (Muir W. W., J. A. E. Hubbell, R. M. Bednarski, P. Lerche, Eds.). Elsevier Saunders, Missouri, USA, str. 1-11.
44. MURELL, J. C. (2007): Premedication and sedation. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia* (SEYMOUR, C., T. DUKE-NOVAKOVSKI, Eds.). British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, England. Str. 312-318.
45. NESEK ADAM V. (2012.): Izbor insuflacijskog plina. U: *Anestezija u laparoskopskoj kirurgiji* (NESEK ADAM V. ur.). Medicinska naklada, Zagreb. str 7-15.
46. NIYOM S., P. BOSCAN, D. C. TWETD, E. MONNET, J. C. EICKHOFF (2013): Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 40, 425-431.
47. ROSEWELL, L. (2016). Laparoscopic or traditional bitch spay? A comparison of surgical technique, associated risks and benefits. *Veterinary Nursing Journal*, 31, 53–58.
48. SHARUN K., K. JAMBGAI, M. ARYA, AAKANKSHKA, S. N. CHAITHA, P. K. PATEL, S. K. DIXIT, K. DHAMA (2021): Clinical Applications of Substance P (Neurokinin-1 Receptor) Antagonist in Canine Medicine. *Arch Razi Inst.* 76, 1175-1182.
49. 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.
50. SOARES P. C. L. R., J. M. X. CORREA, R. V. NIELLA, J. N. S. DE OLIVERIA, B. A. COSTA, A. C. SILVA JUNIOR, A. S. SENA, T. M. PINTO, A. D. MUNHOZ, L. A. F. MARTINS, E. B. SILVA, M. S. L. LAVOR (2021): Continuous Infusion of Ketamine and Lidocaine Either with or without Maropitant as an Adjuvant Agent for Analgesia in Female Dogs Undergoing Mastectomy. *Vet. Med. Int.* 4747301.
51. SWALLOW A., E. RIOJA, T. ELMER, A. DUGDALE (2017): The effect of maropitant on intraoperative isoflurane requirements and postoperative nausea and vomiting in dogs: a randomized clinical trial. *Vet. Anaesth. Analg.* 44, 785-793

52. TOVAR-Y-ROMO, L. B., U. N. RAMÍREZ-JARQUÍN, R. LAZO-GÓMEZ, R. TAPIA (2014): Trophic factors as modulators of motor neuron physiology and survival: implications for ALS therapy. *Front Cell Neurosci.* 8, 61.

## 9. SAŽETAK

### Učinak maropitanta na anesteziju tijekom laparoskopske ovarijektomije kuja

Nea Koludrović

Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Ovarijektomija kuje jedan je od najčešće izvođenih zahvata u veterinarskoj medicini. Uz laparotomsku metodu sve je veći trend izvođenja minimalno invazivne tehnike odnosno laparoskopske ovarijektomije. Osim specijalne kirurške opreme za izvođenje laparoskopske ovarijektomije potrebna je i odgovarajuća anestezija. U današnje vrijeme sve se više koristi princip multimodalne analgezije uz uporabu neopioida. Maropitant pripada skupini antiemetičkih lijekova namijenjen za liječenje i sprječavanje povraćanja. Antagonist je receptora NK-1 koji posjeduje jedinstvena anksiolitička, antidepresivna i antiemetička svojstva. Svojim antagonizmom prema NK-1 receptorima, maropitant osigurava i analgeziju blokiranjem farmakološkog učinka tvari P na mozak i leđnu moždinu. Ovim istraživanjem analizirani su podaci praćeni na 30 kuja tijekom izvođenja laparoskopske ovarijektomije na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta u Zagrebu. U istraživanju su bila uključena dva anesteziološka protokola, oba su u premedikaciji uključivala opioid (metadon) te agonist adrenergičnih receptora (medetomidin) dok se za indukciju koristio brzo djelujući hipnotik (propofol). U jednom protokolu se prije indukcije anestezije primijenio NK-1 antagonist (maropitant) 1mg/kg i.v., a u drugom prije početka zahvata bolus opioida (fentanil). Obrađeno je ukupno 30 anestezioloških protokola, odnosno 15 protokola koji uključuju opioid (fentanil) te 15 protokola koji uključuju NK1- antagoniste (maropitant). Podaci o kujama uključivali su preoperativne vrijednosti trijasa, a tijekom anestezije prikupljeni su podaci o vrijednostima bila, disanja, srednjeg tlaka i etCO<sub>2</sub>. Dobivenim rezultatima uočeno je da se primjenom maropitanta u premedikaciji, smanjuje potreba za upotrebom opioida tijekom zahvata laparoskopske ovarijektomije te da nema značajne razlike u vrijednostima disanja, etCO<sub>2</sub>, sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg tlaka između kuja koje su primile maropitant prije indukcije i onih kuja kojima je apliciran bolus fentanila.

**Ključne riječi:** maropitant, opiodi, kuja, ovarijektomija, analgezija

## 10. SUMMARY

### Effect of Maropitant on anesthesia during laparoscopic ovariectomy in bitches

Nea Koludrović

Veterinary Faculty, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Ovariectomy in bitches is one of the most commonly performed procedures in veterinary medicine. In addition to the laparotomy method, a minimally invasive technique, laparoscopic ovariectomy, is increasingly being used. Laparoscopic ovariectomy requires not only special surgical equipment but also appropriate anesthesia. Nowadays, the principle of multimodal analgesia with the use of non-opioids is increasingly applied. Maropitant belongs to the group of antiemetics used to treat and prevent vomiting. It is an antagonist of the NK-1 receptor, which has unique anxiolytic, antidepressant, and antiemetic properties. Through its antagonism to NK-1 receptors, maropitant also has analgesic effects by blocking the pharmacological effects of substance P on the brain and spinal cord. In this study, data were analyzed from 30 bitches observed during laparoscopic ovariectomy at the Department of Obstetrics and Reproduction, Faculty of Veterinary Medicine, Zagreb. The study included two anesthetic protocols, both containing an opioid (methadone), and an adrenergic receptor agonist (medetomidine) as premedication, while a rapid-acting hypnotic (propofol) was used for induction. In one protocol, an NK-1 antagonist (Maropitant) 1mg/kg i.v was administered before induction of anesthesia, while in the other protocol, an opioid bolus (Fentanyl) was administered before the start of the procedure. A total of 30 anesthetic protocols were processed, i.e., 15 protocols with an opioid (fentanyl) and 15 protocols with an NK1 antagonist (maropitant). Data included preoperative and intraoperative temperature, respiration, and heart rate values. In addition, systolic, diastolic, mean pressure, and etCO<sub>2</sub> were measured during surgical procedures. The results show that the use of maropitant as a premedication reduces the need for opioids during laparoscopic ovariectomy and that there is no significant difference in respiratory, etCO<sub>2</sub>, systolic, diastolic, and mean pressure values between females that received maropitant before induction and females that were administered fentanyl bolus.

**Key words:** maropitant, opioids, bitch, ovariectomy, analgesia

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31. siječnja 1996. u Splitu. Nakon završetka osnovne škole u Grohotama, upisujem srednju strukovnu školu „Braća Radić“ u Kaštel Štafiliću i stječem zvanje veterinarskog tehničara. Od 2014. do 2015. godine radim kao veterinarski tehničar u Veterinarskoj praksi Delonga u Splitu. U istoj veterinarskoj ambulanti nastavljam volontirati preko ljeta narednih šest godina studiranja. Svoje akademsko obrazovanje započinjem 2015. godine na Veterinarskom fakultet u Sarajevu, a sljedeće godine upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao redovan student. Posljednje tri godine studija djelujem kao demonstrator na Klinici za porodništvo i reprodukciju iz predmeta Porodništvo i reprodukcija I i II. Dodatno praktično iskustvo stekla sam volontiranjem na Klinici za porodništvo i reprodukciju. Tijekom studija sudjelovala sam na 9. internacionalnom kongresu „Veterinarska Znanost i struka“ i SIVEMAP Kongresu veterinarara male prakse u Beogradu. Također, 2021. godine sudjelovala sam u edukativnom programu Festivala znanosti – „Od fetusa do novorođenčeta“. Koautorica sam rada *Unilateral segmental aplasia of the uterine horn with pyometra*.