

UTJECAJ TERAPIJSKE DOZE METADONA NA VELIČINU ZJENICE U PASA

Medić, Borna

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:178:279517>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Veterinarski fakultet

BORNA MEDIĆ

UTJECAJ TERAPIJSKE DOZE METADONA NA VELIČINU ZJENICE U PASA

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za Kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik: prof. dr. sc. Boris Pirkić

Mentor: prof. dr. sc. Dražen Vnuk

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Boris Pirkić
2. dr. sc. Valentina Plichta
3. prof. dr. sc. Dražen Vnuk
4. Doc. dr. sc. Andrija Musulin (zamjena)

Zahvala

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru prof. dr. sc. Draženu Vnuku na susretljivosti, pomoći i strpljenju tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala doktorici Valentini Plichti na ideji za ovu temu i pomoći pri pisanju ovog rada.

Također želio bih se od srca zahvaliti cijelom kirurškom i anesteziološkom timu na izazovnim, ali lijepim trenucima.

Hvala asistentu Siniši Faraguni na pomoći prilikom analize podataka.

Zahvaljujem se svim prijateljima koji su mi razdoblje studiranja učinili zabavnim i nezaboravnim.

Na kraju, posebno se želim zahvaliti svojoj obitelji na iznimnoj potpori tijekom školovanja, studiranja i cijelog mog života.

Popis kratica

CN II – drugi kranijalni živac (lat. *nervus opticus*)

CN III – treći kranijalni živac (lat. *nervus oculomotorius*)

CN IV – četvrti kranijalni živac (lat. *nervus trochlearis*)

CN V – peti kranijalni živac (lat. *nervus trigeminus*)

CN VI – šesti kranijalni živac (lat. *nervus abducens*)

CN VII – sedmi kranijalni živac (lat. *nervus facialis*)

PLR – pupilarni refleks (engl. *Pupillary light reflex*)

CPLR – konsenzualni pupilarni refleks (engl. *Consensual pupillary light reflex*)

CRT – vrijeme ponovnog punjenja kapilara (engl. *Capillary refill time*)

CRI – kontinuirana infuzija (engl. *Constant rate infusion*)

CNS – središnji živčani sustav (engl. *Central nervous system*)

NMDA – engl. *N-Methyl-D-aspartic acid*

MOP – *mu* receptor

KOP – *kappa* receptor

DOP – *delta* receptor

NOP – engl. *nociception receptor*

Popis slika

Slika 1. Prikaz mišića šarenice.	6
Slika 2. Parasimpatička inervacija konstriktora zjenice i mišića cilijarnog tijela.	9
Slika 3. Prikaz aferentnog i eferentnog puta koji dovodi do mioze (A) i midrijaze (B).....	10
Slika 4. Izvođenje pupilarnog refleksa	13
Slika 5. Pupilometar.....	24
Slika 6. Prikaz mjerenja zjenice usporedbom vrijednosne skale i promjera zjenice	25
Slika 7. Grafički prikaz odnosa čistokrvnih i miješanih pasmina pasa u istraživanju.....	26
Slika 8. Grafički prikaz pasmina pasa uključenih u istraživanje	27
Slika 9. Grafički prikaz pacijenata mlađih i starijih od 10 godina	28
Slika 10. Grafički prikaz zastupljenosti spolova	29
Slika 11. Grafički prikaz pacijenata lakših i težih od 10 kg	29
Slika 12. Grafički prikaz pacijenata zaprimljenih sa traumom.....	30
Slika 13. Grafički prikaz rezultata dobivenih deskriptivnom statistikom	32

Popis tablica

Tablica 1. Prikaz građe ovojnice oka	3
Tablica 2. Građa očnih komora	4
Tablica 3. Tablični prikaz vrsti opioidnih spojeva i njihovog djelovanja	14
Tablica 4. Vrste opioidnih receptora te njihovog učinka u organizmu.	15
Tablica 5. Tablični prikaz rezultata	31
Tablica 6. Tablični prikaz p-vrijednosti	31

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	2
2.1 GRAĐA I FUNKCIJA OKA.....	2
2.1.1 Embrionalni razvoj oka	2
2.1.2 Građa očne jabučice	3
2.1.3. Vaskularizacija i inervacija oka	4
2.1.4. Građa i funkcija srednje očne ovojnice	5
2.1.5. Građa i funkcija mrežnice	7
2.2. VIDNI PUT	8
<i>Mioza</i>	8
<i>Midrijaza</i>	9
2.3. PUPILARNI REFLEKS	10
2.3.1. Testiranje pupilarnog refleksa	12
2.4. OPIOIDI	13
2.4.1. Opioidni receptori	14
2.4.2. Farmakokinetika i farmakodinamika opioida	17
2.4.3. Nuspojave i toksičnost opioida	18
2.4.4. Metadon	19
2.4.5. Opioidni antagonisti	21
3. HIPOTEZA I CILJEVI	22
4. MATERIJALI I METODE	23
4.1. PREDMET ISTRAŽIVANJA	23
4.2. METODE	23
5. REZULTATI	26
5.1. UKUPAN BROJ ŽIVOTINJA U ISTRAŽIVANJU	26
5.2. PASMINA PASA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE	26
5.3. DOB PASA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE	27
5.4. SPOL PASA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE	28
5.5. TJELESNA TEŽINA	29
5.6. ZAPRIMLJENI PACIJENTI SA TRAUMOM.....	30
5.7. DOBIVENI REZULTATI MJERENJEM PROMJERA ZJENICE	30

6. RASPRAVA.....	33
7. ZAKLJUČAK	35
8. SAŽETAK	36
9. SUMMARY	37
10. LITERATURA.....	38
11. ŽIVOTOPIS	42

1. UVOD

Mioza i midrijaza su fiziološke pojave koje se očituju suženjem, odnosno proširenjem zjenice, u svrhu prilagodbe oka na trenutačnu količinu svjetlosti. Midrijaza je regulirana simpatičkim dijelom živčanog sustava, a mioza parasimpatičkim. Promjena veličine zjenice ovisna je o nizu čimbenika. U stanjima smanjene količine svjetlosti, boli i straha zjenica se proširi, dok kod jačeg intenziteta svjetla ili primjene opioida u pasa i ljudi dolazi do mioze (JOLLITE, 2016.).

Opioidi zbog svojih rijetkih nuspojava predstavljaju jedan od najčešćih izbora u analgetskoj terapiji u pasa. Općenito, u pasa i ljudi izazivaju miozu (LAMONT i MATHEWS, 2007.). U istraživanju Mrazova i sur. (2018.) dokazan je intenzitet promjena u promjeru zjenice pasa pri primjeni fentanila i morfija. U novije vrijeme jedan od češćih izbora opioida u svrhu posttraumatske ili postoperacijske analgezije je metadon.

Prilikom oftalmološkog pregleda uz izvođenje različitih testova utvrđuje se direktni i indirektni pupilarni refleks. Samim testiranjem provjerava se sposobnost oka da obostrano reagira suženjem zjenice na pojačani direktni svjetlosni podražaj. Pupilarnim refleksom provjeravamo funkcionalnost mrežnice, očnog živca, optičke hijazme, optičkog trakta, pretekalne regije te parasimpatičke jezgre trećeg kranijalnog živca. Kako bismo istražili intenzitet promjena prilikom primjene metadona potrebno je poznavati funkciju svih dijelova oka, vidnog puta i specifičnog djelovanja opioida.

Cilj ovog istraživanja je utvrditi intenzitet promjena na zjenici nakon sistemske primjene metadona prilikom oftalmološkog pregleda, kako bismo pravilno izveli oftalmološki pregled i interpretirali dobivene rezultate.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1 GRAĐA I FUNKCIJA OKA

Oko (lat. *organum visium*) je vidni organ sastavljen od različitih dijelova koji su sposobni primati svjetlosne podražaje iz okoline, prihvaćati ih te pretvarati ih u električne signale koji se provode do mozga. Vidni organ se sastoji od organa za prijem podražaja u užem smislu, očne jabučice (lat. *bulbus oculi*) te pomoćnih i zaštitnih uređaja, dodatnih organa oka (lat. *organa oculi accessoria*), poput žila, živaca, masnog jastučića, očnih mišića, vjeđa i suznog aparata. Na oba vidna organa nastavljaju se provodni putevi svjetlosnog podražaja, oba vidna živca (*nn. optici*), centralni vidni put i vidni centar (lat. *area optica*) u polutki velikog mozga (LIEBICH i KÖNIG, 2009.).

Prilikom stvaranja slike receptorni neuroni u oku sadrže fotoosjetljive molekule koje se pod utjecajem svjetlosnih impulsa transformiraju kemijskim putem i reagiraju s neuralnom aktivnošću susjednih stanica. Nastali signali putuju duž neuronskih lanaca do centara u mozgu gdje se stvara konačna slika (LIEBICH i KÖNIG, 2009.). Nastala konačna slika rezultat je vrlo složenog sustava koji obuhvaća sve dijelove oka, zajedno s pomoćnim tvorevinama te s različitim dijelovima mozga, koji tek u svojoj cjelokupnosti omogućuju vidnu orijentaciju (LIEBICH i KÖNIG, 2009.). Oko se razvija kao neuroektodermalni izvrtak embriološkog proencefalona koji je u kontaktu s površinskim ektodermom te je obavijen mezodermom i mezenhimom neuralnog grebena.

2.1.1 Embrionalni razvoj oka

Oko je funkcionalno i morfološki povezano s CNS-om te se razvija iz iste osnove. U razvoju sudjeluju embrionalni ektoderm, neuroektoderm i mezoderm. Zatvaranjem neuralne cijevi i stvaranjem moždanih mjehurića nastaju izvruća (tzv. optički mjehurići) koji rastu prema lateralnom ektodermu koji tvori osnovu buduće kože tog dijela glave (KOZARIĆ, 1997.).

Optički mjehurć je vezan za diencefalon pomoću očnog drška koji se rastom optičkog mjehurića i njegovim udaljavanjem stanjuje te čini osnovu za vidni živac (KOZARIĆ, 1997.). Pritiskom mezenhimalnog tkiva optički se mjehurić s prednje strane udubi u obliku vrča i

nastaju dvije stjenke. Vanjska stjenka će se razviti u mrežnični pigmentirani epitel, a unutrašnja u mrežnični neuralni dio. Na dodiru očnog vrča i ektoderma formira se osnova očne leće. Daljnjim udubljivanjem u šupljinu očnog vrča nastaje lećni mjehurić. Iz zaostalog mezoderma između lećnog i optičkog mjehurića razviti će se iridopupilarna membrana koja čini osnovu za šarenicu. Mezenhim koji okružuje optički mjehurić razviti će se u bjeloočnicu ili skleru. Osnovu za stromu žilnice, cilijarnog tijela i šarenice čini dio mezoderma između sklere i vanjskog lista očne jabučice. Za vrijeme razvoja, u središnjem dijelu vidnog živca nalazi se *a. hialoidea* koja vaskularizira leću. Nakon razvoja ista fiziološki atrofira.

2.1.2 Građa očne jabučice

Očna jabučica se sastoji od tri koncentrična sloja koji zatvaraju unutrašnjost očne jabučice i pripadajuće strukture. Sama unutrašnjost očne jabučice se dijeli u tri očne komore (lat. *camerae bulbi*).

Tablica 1. Prikaz građe ovojnice oka

Vanjska vezivna ovojnica <i>tunica fibrosa s. externa bulbi</i>	Srednja žilna ovojnica <i>tunica vasculosa s. media bulbi</i>	Unutarnja ovojnica ili mrežnica <i>tunica interna bulbi, retina</i>
rožnica <i>cornea</i>	žilnica <i>choroidea</i>	vidni dio <i>pars optica retinae</i>
bjeloočnica <i>sclera</i>	cilijarno tijelo <i>corpus ciliare</i> šarenica <i>iris</i>	slijepi dio mrežnice <i>pars ceca retinae</i>

Tablica 2. Građa očnih komora

Prednja očna komora ili <i>camera anterior bulbi</i> -nalazi se između rožnice i šarenice
Stražnja očna komora ili <i>camera posterior bulbi</i> -nalazi se između stražnje strane šarenice, cilijarnog tijela, zonularnih vlakana i leće
Staklovinska očna komora ili <i>camera vitrea bulbi</i> -nalazi se iza leće i okružena je mrežnicom

2.1.3. Vaskularizacija i inervacija oka

Glavnu arterijsku opskrbu krvlju oka u pasa osigurava *a. ophtalmica externa*, koja je grana od *a. maxillaris*. Nastavak *a. ophtalmica externa*, *a. ophtalmica interna* i jedan *ramus anastomoticus* idu u *a. centralis retine* za opskrbu mrežnice.

Srednju očnu ovojnicu zajedno s cilijarnim tijelom i šarenicom vaskularizira *a. ophtalmica externa* te daje grane *aa. ciliares posteriores breves* i *aa. ciliares posteriores longae*, koje tvore mrežu s pratećim venama u lamini *choroidocapillaris* u sustavu šarenice. Opskrba šarenice, cilijarnog tijela i *m. ciliaris* istovremeno krvlju opskrbljuju *circulus arteriosus iridis major* i *aa. ciliares anteriores*. Distalne dijelove bjeloočnice i rubove rožnice također opskrbljuju spomenute cilijarne arterije. Sama rožnica oka je bez krvnih žila.

Vene koje odvođe krv iz oka teku uz odgovarajuće arterije (LIEBICH i KÖNIG, 2009).

Oko zajedno sa njegovim dodatnim organima inerviraju II., III., IV., V., VI. i VII. moždani živac. *N. opticus* kao čisto senzorički živac dio je središnjeg vidnog puta. Motorički živci zaslužni za pokrete očne jabučice i vjeđe su *n. oculomotorius (III)*, *n. trochlearis (IV)* i *n. abducens (VI)*. Parasimpatička vlakna suzne žlijezde i motorički živac za *m. orbicularis oculi* osigurava *n. facialis (VII)*. Grane trodijelnog živca bogato opskrbljuju oko i odgovorne su za kornealni refleksni luk.

Osjetna inervacija za oko i orbitu osigurana je putem *n. optalmicusa*. *N. nasociliaris* kao grana *n. ophtalmicus* osjetno inervira šarenicu i rožnicu. *Ganglion ciliare* daje *nn. ciliares breves* s osjetnim parasimpatičkim i simpatičkim vlaknima zaslužnim za autonomnu regulaciju pupilarnog refleksa i akomodacije oka. Okulomotorni živac, posebno parasimpatički dio koji

pripada Edinger-Westphal-ovoj jezgri uzrokuje kontrakciju *m. sphincter pupillae* i posljedično suženje zjenice. Simpatička vlakna stimulacijom *m. dilatator pupillae* proširuju zjenicu.

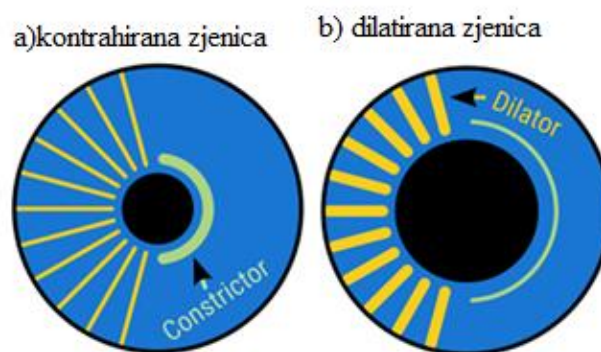
2.1.4. Građa i funkcija srednje očne ovojnice

Žilna ovojnica oka ili *uvea* umetnuta je između bjeloočnice i mrežnice. Sastoji se od rahlog vezivnog tkiva koje sadrži pigmentne stanice, elastičnih vlakana, živčanog spleta i guste mreže krvnih žila. Zbog specifičnosti građe omogućava opskrbu krvlju, učvršćivanje i reagulaciju oblika leće, podešavanje oblika zjenice, te stvaranje očne vodice.

Žilnica (lat. *chorioidea*) je pigmentirana i dobro vaskularizirana ovojnica na kojoj razlikujemo četiri različita sloja izvana prema unutra: 1. nadžilni sloj (lat. *lamina suprachoroidea*) 2. žilni sloj (lat. *lamina vasculosa*) 3. žilnokapilarni sloj (lat. *lamina choroidocapillaris*) 4. bazalna membrana (lat. *lamina basalis*). U njoj nalazimo splet gustih kapilara koje služe za prehranu vanjskih slojeva mrežnice (štapića i čunjića). U mesoždera u stijenci između žilnog i žilnokapilarnog sloja nalazimo polumjesečasto područje koje se naziva *tapetum lucidum*, a građeno je od naslaga stanica (lat. *tapetum cellulosum*). U njemu nalazimo kristalne nakupine guanina koje dovode do umnažanja svjetlosnih podražaja što omogućava gledanje pri slabom svijetlu. Na prijelazu bjeloočnice u rožnicu uvijanjem srednje ovojnice prema unutrašnjosti oka tvori se tanka prstenasta ploča čiji se vanjski rub (lat. *margo ciliaris*) drži za cilijarno tijelo, a slobodni rub (lat. *margo pupillaris*) oblikuje otvor, zjenicu (lat. *pupilla*) (COULTER i SCHMIDT, 1996.).

Šarenica predstavlja dijafragmu koja dijeli očnu jabučicu u dvije komore, prednju i stražnju. Zjenica omogućava prolaz svjetlosti u stražnje segmente oka i komunikaciju prednje i stražnje očne komore, a njen promjer se mijenja ovisno o količini svjetla koje pada na oko. Prednja površina šarenice (lat. *facies anterior*) prekrivena je diskontinuiranim slojem epitelnih stanica koji tvore plosnate vezivnotkivne stanice, pigmentne stanice i vlakna strome šarenice. Stroma šarenice (lat. *stroma iridis*) građena je od snopova kolagenih vlakna s krvnim žilama, glatkim mišićnim stanicama, pigmentnim stanicama i živčanim vlaknima (LIEBICH i KÖNIG, 2009.). Gusta mreža krvnih žila (lat. *circulus arteriosus iridis major et minor*) osigurava hranidbenu i stabilizacijsku funkciju šarenice, a pripadajuća mreža kolagenih vlakna štiti mikrocirkulaciju tijekom proširenja i suženja zjenice. U stromi šarenice nalaze se dva glatka mišića mezodermalnog porijekla koji omogućavaju promjenu promjera zjenice (*m. sphincter*

et dilatator pupillae). *M. sphincter pupillae*, kojeg čine cirkularno poredane glatke mišićne stanice blizu ruba zjenice te sadrži muskarinske kolinergične receptore, pod utjecajem parasimpatičke (kolinergične) inervacije rezultira miozom. Za razliku od njega dilatator šarenice (lat. *m. dilatator pupillae*) ima alfa-1-adrenergične receptore koji su inervirani simpatičkim granama koje prate cilijarni živac (oftalmička grana trigeminalnog živca) (COULTER i SCHMIDT, 1996.). Građen je od radijalno položenih mioepitelnih stanica, koje se protežu od ruba zjenice do baze šarenice, te posteriorno graniče sa vanjskim pigmentnim slojem epitela cilijarnog tijela. One pod utjecajem simpatičkih (adrenergičnih) vlakana kontrakcijom uzrokuju proširenje zjenice (midrijaza). Mišići i žile šarenice i cilijarnog tijela primaju simpatička i parasimpatička vlakna iz cilijarnog ganglija (lat. *ganglion ciliare*) preko kratkih cilijarnih živaca (lat. *nn. ciliares breves*). Postganglijska simpatička vlakna opskrbljuju *m. dilatator pupillae* i utječu na krvne žile šarenice i cilijarne izdanke. Parasimpatički impulsi dolaze iz *n. oculomotorius* putem njegova refleksnog luka i opskrbljuju *m. sphincter pupillae* i *m. ciliaris* i tako vode do suženja zjenice (LIEBICH i KÖNIG, 2009.). (Slika 1).



Slika 1. Prikaz mišića šarenice.

(Izvor: Journal of Cognition)

2.1.5. Građa i funkcija mrežnice

Mrežnica je podijeljena u prednji slijepi dio, koji ne sadrži receptore osjetljive na svjetlo i na stražnji dio koji sadrži receptore na svjetlo (LIEBICH i KÖNIG, 2009.). U stražnjem dijelu mrežnice pretvorbom fizičke energije (svjetlosti) dolazi do stvaranja kemijske energije i konačno električnih impulsa koji putem vidnog živca provode podražaj do vidnih centara u mozgu. Provođenje ovih impulsa rezultirat će nastankom slike. Svjetlosna energija podražuje štapiće i čunjiće, koji sadrže fotopigmente te pretvaraju svjetlost u kemijsku energiju. Ta energija prevedena je u neuronski signal koji nadalje mrežnica prenosi optičkom živcu, s ciljem prijenosa informacije do optičkog korteksa (MAGGS i sur., 2013.).

Vidni dio mrežnice podijeljen je u vanjski pigmentni sloj (lat. *stratum pigmentosum retinae*) i unutarnji živčani sloj (lat. *stratum nervosum retinae*). Pigmentni sloj sastavljen od jednoslojnog, izoprizmatičnog, pigmentiranog epitela okružuje fotoreceptore, štapiće i čunjiće, što pojačava mogućnost razlučivanja u oku i reduciranje svjetlosne refleksije. U području *tapetum lucidum* pigmentacija izostaje. Njegova specifična građa omogućava refleksiju zaostale svjetlosti i apsorpciju od strane fotoreceptora. Važna je uloga pigmentiranog epitela mrežnice zbog recikliranja fotopigmenta pri svjetlosnom podražaju mrežnice (MAGGS i sur., 2013.). Mrežnica je histološki sastavljena od devet slojeva (od staklovine prema žilnici oka):

1. Unutarnja granična membrana
2. Sloj multipolarnih stanica
3. Unutarnji mrežasti sloj
4. Unutarnji zrnati sloj
5. Vanjski mrežasti sloj
6. Vanjski zrnati sloj
7. Vanjska granična membrana
8. Čunjići i štapići
9. Pigmentni sloj

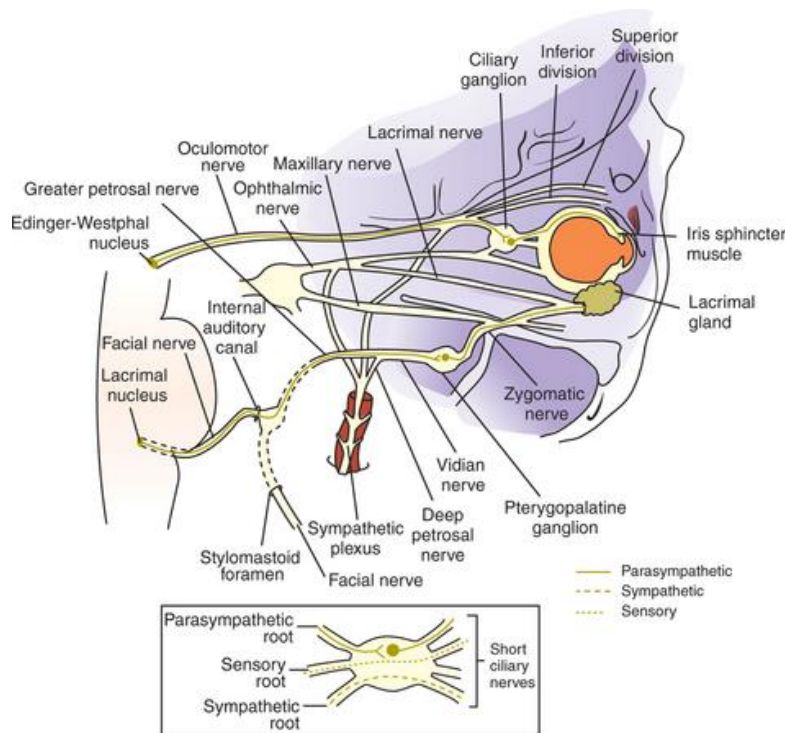
2.2. VIDNI PUT

Vidni put se dijeli u periferni i centralni dio. Neuron mrežnice koji se odvajaju na slijepoj pjegi (lat. *discus n. optici*) iz očne jabučice, ulaze u koštani *canalis opticus* i u hijazmi (*chiasmi optica*) se djelomično križaju. U pasa dolazi do križanja oko 75 % vlakana vidnih živaca (HUDSON, 2016.). Nakon križanja, impulsi se provode u *tractus opticus* koji vlaknima vodi do *corpus geniculatum laterale* talamusa, koji predstavlja subkortikalni primarni vidni centar i kraj perifernog dijela vidnog puta. Manji dio vlakana iz *tractus opticus* završava u *thalamus opticus*. Daljnji vidni put neuroni nastavljaju kao *radiatio optica* te se vodi kao *tractus geniculoccipitalis* u koru zatiljnog režnja mozga gdje se završna vlakna dijele u unutarnoj kapsuli za *area optica s. striata* zatiljnog režnja. Manji broj vlakana koji napušta *tractus opticus* završavaju u rostralnim kolikulima *lamina quadrigemina* srednjeg mozga, u jezgrama *formatio reticularis* i u *nucleus caudatus*. Opisana vlakna odgovorna su za vidne reflekse poput pupilarnog refleksa i akomodacije oka (KÖNIG i sur, 2009.)

Mioza

Kako bi došlo do suženja zjenice odnosno mioze aferentni neurološki put započinje primanjem signala u fotoreceptorima mrežnice (čunjići i štapići) koji svoj put nastavlja vidnim živcem (CN II) do *chiasma opticae* gdje se križaju tj. izmjenjuju vlakna kontralateralnih vidnih živaca. Putem zasebnog optičkog trakta, prelazeći lateralno koljenasto tijelo signal završava u pretekalnoj regiji, gdje nastaje prva neurosinapsa.

Aksoni iz prve sinapse provode signal do lijeve i desne jezgre *n. oculomotorius* (CN III) gdje se stvara druga sinapsa. Aksoni i CN III koji potječu iz jezgri okulomotornog živca predstavljaju početak eferentnog puta. Ulaskom u očnicu kroz *fissura orbitalis* završavaju u cilijarnom gangliju iz kojeg daju grane za inervaciju pupilarnog sfinktera i cilijarnog tijela. Edinger-Westphal jezgra i ventralno tagmentalno područje sadrže najveći broj parasimpatičkih preganglijskih neurona koji pružaju podražaj za konstriktor zjenice (SHARPE i PICKWORTH, 1985.) (Slika 2).



Slika 2. Parasimpatička inervacija konstriktora zjenice i mišića cilijarnog tijela.

Umetak prikazuje senzorna, simpatička i parasimpatička vlakna u cilijarnom gangliju. Svaki kratki cilijarni živac prenosi sva tri tipa vlaka.

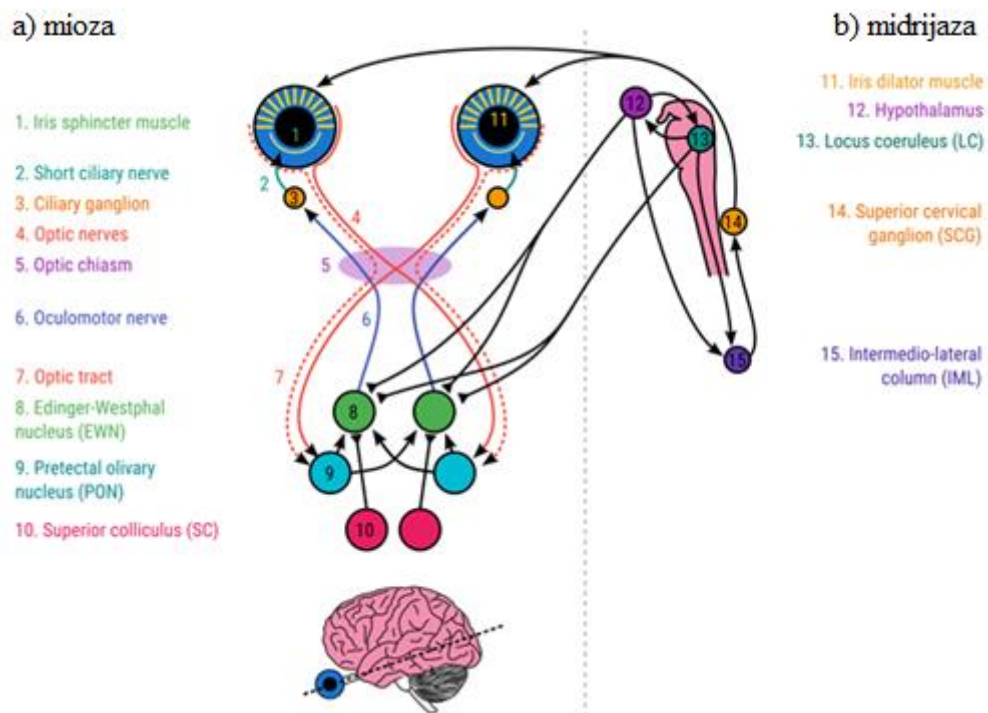
(Izvor: Clinical Anatomy of the Visual System 2005)

Midrijaza

Gangliji koji su zaslužni za simpatičku inervaciju koja dovodi do midrijaze nalaze se u leđnoj moždini u području od prvog do trećeg torakalnog kralješka. Zajedničkim putem s *truncus thoracicus*, kroz srednji cervikalni i cerviko-torakalni ganglij prolaze kroz *fissura tympanooccipitalis* te dolaze do srednjeg uha. U daljnjem putu živčana vlakna se rostralno spajaju s terminalnim ganglijem i očnim živcem te ulaskom kroz periorbitu daju simpatička vlakna zaslužna za midrijazu (slika 2).

Postoji više uzroka nastanka midrijaze te ona može biti potaknuta stimulacijom od strane samog organizma ili farmakološki određenim pripravcima. Neki od uzroka midrijaze su iznenadna bol, asfiksija i anksioznost. Lijekovi koji uzrokuju midrijazu paralizom sfinktera i

stimulacijom dilatatora (MOORE, 2003; GROSS i GIULIANO, 2007.) su antikolinergici i adrenergični agonisti primjenjeni lokalno (SLATTER, 2013.). Također midrijaza može biti potaknuta stimulacijom simpatičkih vlakana kao i inhibicijom parasimpatičkog puta.



Slika 3. Prikaz aferentnog i eferentnog puta koji dovodi do mioze (A) i midrijaze (B)

(Izvor: Journal of Cognition)

2.3. PUPILARNI REFLEKS

Pupilarni refleks predstavlja refleksnu kontrakciju zjenice koja nastaje kao posljedica svjetlosnog podražaja mrežnice. Cirkularni i radijalni mišić zjenice (*m. sphincter pupillae* i *m. dilatator pupillae*) imaju antagonističko djelovanje i kontroliraju veličinu same zjenice. Kako se jedan kontrahira tako se drugi relaksira te ukoliko jedan od njih izgubi svoju funkciju uočavamo učinak predominantnog drugog mišića. Veličina zjenice u mirovanju predstavlja balans između ove dvije antagonističke sile:

1. Količina svjetla koja stimulira mrežnicu te utječe na okulomotorni neuron da izazove konstrikciju zjenice (parasimpatička inervacija preko CN III)

2. Emocionalni status pacijenta koji utječe na simpatički sustav i dovodi do dilatacije zjenice (BRADLEY i sur. 2008.)

Pri mirovanju zjenice dilatator šarenice i antagonistički sfinkter su aktivni, no konstriktor je jači. Konstrikcija zjenice i PLR je kontrolirana putem parasimpatičkog sustava. Aferentni put je sastavljen kao trakt od dvije sinapse. Signali stvoreni u mrežnici šire se optičkim živcem kroz hijazmu do pretekalnog područja. Razlikujemo direktni i konsenzualni pupilarni refleksi.

Direktni/izravni pupilarni refleksi

Direktni pupilarni refleksi procjenjuju se opažanjem reakcije oka u koje je usmjeren fokalni izvor svjetlosti. Fiziološka reakcija na izazvani podražaj je brza konstrikcija zjenice promatranog oka. Nakon pregleda jednog oka na isti način ispitujemo kontralateralno oko. Za fiziološku funkciju direktnog pupilarnog refleksa potrebna je očuvana funkcija aferentnog puta koji čine mrežnica i vidni živac, a nastavlja se kao optički trakt do metatalamusa i središnjeg mozga. Također potreban je očuvan eferentni put koji započinje u jezgri okulomotornog živca (CN III) u središnjem mozgu te izvršni mišići šarenice.

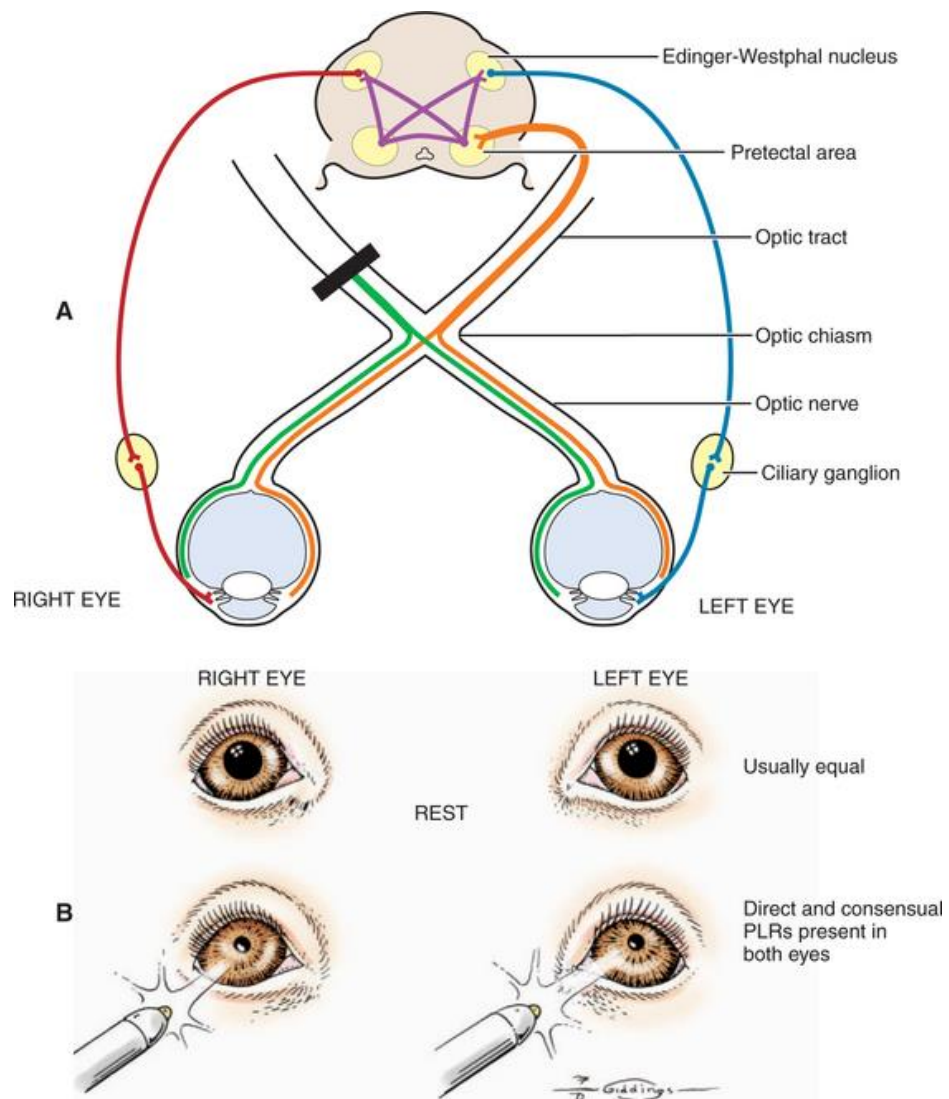
Indirektni/konsenzualni pupilarni refleksi

Konsenzualni pupilarni refleksi (engl. Consensual pupillary light reflex CPLR) označava reakciju neosvijetljenog oka pri obasjavanju drugog oka. Fiziološka reakcija na obasjavanje ipsilateralnog oka je konstrikcija zjenica kontralateralnog oka. Za normalnu funkciju CPLR potreban je funkcionalni CN II kao aferentni živac, CN III kao eferentni živac, intaktni konstriktor šarenice pregledanog oka te funkcionalni srednji mozak i mrežnica ipsilateralnog oka u koje je uperen snop svjetlosti. Konsenzualni pupilarni refleksi posljedica je dekuacije aferentnih živčanih vlakana na očnoj hijazmi i u pretekalnoj regiji srednjeg mozga.

2.3.1. Testiranje pupilarnog refleksa

Testiranje pupilarnog refleksa je sastavni dio oftalmološkog pregleda, a izvodi se nakon reakcije praćenja i reakcije odgovora na prijetnju. Prvo se obavi inspekcija oba oka odnosno zjenice u mirovanju pri normalnoj svjetlosti, a zatim pri prigušenom svijetlu. Ako zjenice nisu vidljive bez dodatnog svijetla postavlja se slabi izvor svjetla ispred njuške pacijenta dovoljno daleko da ne stimulira pupilarni refleks. Nakon toga slijedi provjera reakcije na podražaj jakom svjetlošću. Izvorom svjetlosti obasjava se jedno oko te se prati reakcija ipsilateralne zjenice što označava direktni pupilarni refleks. Test se nakon toga ponavlja na kontralateralnom oku. Za provjeru indirektnog pupilarnog refleksa izvor svjetlosti se postavlja ispred oka dok se prati reakcija na kontralateralnom oku (GRAHN i sur., 2004.).

Promatraju se veličina zjenice u mirovanju, oblik, njihova simetričnost (lat. *anisocoria*) i brzina nastanka refleksa. Prilikom testiranja bitno je smanjiti stres na minimum kako bi izbjegli interferencije s testom. Također, bitna je uloga jačine i boje svjetlosti koju koristimo pri pregledu (Slika 4).



Slika 4. Izvođenje pupilarnog refleksa

(Izvor: veteriankey.com/neuroophthalmology/)

2.4. OPIOIDI

Opioidi se koriste za kontroliranje boli još iz davne povijesti, a razlog je jednostavan - receptori za prirodne opioide (endorfini, enkefalini, dinorfini) su raspoređeni ubikvitarno po cijelom tijelu te se mogu naći i u centralnom i perifernom živčanom sustavu. Pojam opioid se

preferira nad pojmom narkotik, kako ih se još naziva, jer opioidi svoje djelovanje ostvaruju na specifičnim opioidnim receptorima (EPSTEIN, 2015.).

Opioidi predstavljaju najučinkovitije sistemsko sredstvo za kontrolu akutne i postoperacijske boli, a mogu pomoći i pri kroničnim bolovima. Izbor opioida, put primjene, doza i duljina djelovanja je ovisna o izboru kliničara i individualnim potrebama pacijenta.

Tablica 3. Tablični prikaz vrsti opioidnih spojeva i njihovog djelovanja

Potpuni opioidni agonist	Parcijalni opioidni agonist	Opioidni agonist-antagonist	Opioidni antagonist
-veže se za jedan ili više receptora	-veže se na određene receptore	-veže se za više tipova receptora, uzrokujući učinak na jednom od njih, ali na drugom ne	- Veže se za jedan ili više receptora
-uzrokuje analgeziju ili depresiju disanja	- uzrokuje slabije učinke od potpunog agonisti		- ne uzrokuje specifičan učinak
			- putem kompetitivnosti
<i>-morfij, metadon, fentanil, remifentanil</i>	<i>- buprenorfin</i>	<i>-butorfanol</i>	zamjenjuje agonist s receptora te poništava njegov učinak
			<i>-nalokson</i>

2.4.1. Opioidni receptori

U organizmu razlikujemo nekoliko različitih opioidnih receptora, svaki od navedenih svojom stimulacijom dovodi do različitih učinaka u organizmu. Opioidni receptori MOP (μ), KOP (κ) i DOP (δ) predstavljaju klasične opioidne receptore, a razlika među njima temelji se

na osjetljivosti na opioidni antagonist nalokson (MCDONALD i LAMBERT, 2014.) Posljednjih je godina u istraživanjima (EPSTEIN, 2015.) pronađeno mnogo hibridnih podreceptora. Mnogi čimbenici kao npr. anatomsko pozicija, vrsta ozljeđenog tkiva, trajanje ozljede, komorbiditeti itd. utječu na ekspresiju na pojedinom receptoru (EPSTEIN, 2015.). Sva četiri navedena tipa receptora spojeni su s G proteinom te djeluju njegovim posredstvom. Opioidi izazivaju analgeziju pretežno putem MOP receptora.

Tablica 4. Vrste opioidnih receptora te njihovog učinka u organizmu.

Klinički učinak	Vrsta receptora			
	MOP	KOP	DOP	NOP
Supraspinalna analgezija	✓✓✓	✗	✗	✗
Spinalna analgezija	✓✓	✓	✓✓	✓✓
Respiratorna depresija	✓✓✓	✗	✓	✗
Euforija	✓✓✓	✗	✗	✗

(Izvor: Opioid receptors, J. McDonald, DG Lambert, 2014.)

MOP (μ)receptori

Aktivacijom *MOP* receptora u organizmu dolazi do inhibicije presinaptičkog oslobađanja i postsinaptičkog odgovora na ekscitacijske neurotransmitore. Učinci na μ receptorima stvaraju se posredstvom G proteina. Ova vrsta receptora rasprostranjena je u središnjem i perifernom živčanom sustavu, posebice u limbičkom sustavu, talamusu, hipokampusu, srednjem mozgu, kao i u I, II, IV i V lamini stražnjeg roga leđne moždine. Neki

opioidi se potpuno vežu i aktiviraju μ receptor, dok se neki na njega vežu samo parcijalno. Također neki opioidi vežu se mnogo čvršće od drugih (odnosno imaju veći afinitet ka receptoru).

KOP (κ) receptori

Aktivacija *KOP* (κ) receptora inducira inhibicijske neurotransmitore povećanjem aktivnosti fosfodiesteraze, što dovodi do povećanog katabolizma unutarstaničnog cAMP-a, a posljedično se hiperpolarizira unutrašnjost neurona i povećava prag podražljivosti. Modifikacija boli ostvarena putem κ receptora je relativno mala i kraćeg trajanja u usporedbi s μ receptorima.

DOP (δ) receptori

Najveća koncentracija *DOP* receptora nalazi se u olfaktornom bulbusu, cerebralnom korteksu i u prozencefalonu. Lokalizirani su presinaptički na primarnim aferentnim neuronima gdje inhibiraju oslobađanje neurotransmitera. Ovi receptori uzrokuju analgeziju kroz spinalne i supraspinalne puteve.

NOP receptori

NOP receptori (nociceptivni receptori) su oznaka za N/OFQ peptidne receptore koji su trenutno svrstani u neopioidne receptore iz razreda opioidnih receptora. Sličnost sa opioidnim receptorima im se temelji na strukturi i lokalizaciji u organizmu, no razlika je u tome što su neosjetljivi na nalokson.

Terapijski cilj prilikom primjene opioida je maksimalizirati mehanizme analgezije u dorzalnog rogu kralježničke moždine te istovremeno minimalizirati učinke u mozgu. *MOP* (μ) receptori se mogu naći u mnogim višim centrima mozga te njihova aktivacija u tim centrima može dovesti do različitih neželjenih učinaka kao što su sedacija, uznemirenost, disforija, mučnina i depresija disanja (EPSTEIN, 2015.). Aktivacija *MOP* (μ) receptora u perifernim tkivima može biti od velike koristi ukoliko je opioid primijenjen lokalno ili regionalno te može smanjiti sistemske potrebe za opioidima i drugim analgetičkim sredstvima (EPSTEIN, 2015.).

2.4.2. Farmakokinetika i farmakodinamika opioida

Apsorpcija

Opioidi su lipofilni spojevi stoga se dobro apsorbiraju nakon intramuskularne, potkožne ili peroralne primjene. Nakon peroralne primjene značajno podliježu metabolizmu prvog prolaska, stoga imaju nisku bioraspoloživost i neučinkoviti su pri ovakvoj vrsti primjene. Metabolizam prvog prolaska uočen je nakon apsorpcije iz probavnog sustava. Kada opioidi prođu kroz sluznicu, crijevni metabolizirajući enzimi mogu biotransformirati spoj prije njegovog ulaska u kapilarni sustav. Ukoliko spoj dospije u kapilarni sustav on ulazi u portalnu venu i jetru gdje se odvija daljnji metabolizam (KUKANICH i PAPICH, 2018.). Opioidi primijenjeni intramuskularno ili potkožno brzo se apsorbiraju i imaju veliku bioraspoloživost.

Transdermalna primjena ne podliježe metabolizmu prvog prolaska, no *stratum corneum* predstavlja znatnu barijeru apsorpciji nekih opioida. Primjenom putem sluznice također se zaobilazi metabolizam prvog prolaska, bukalna primjena u mačke buprenorfina (KUKANICH i PAPICH, 2018.)

Distribucija

Opioidi se dobro distribuiraju u organizmu zbog svojega lipofilnog svojstva. Primarno mjesto djelovanja opioida je središnji živčani sustav u svrhu analgezije, antitusičkog učinka i sedacije.

Na distribuciju opioida unutar organizma također utječu regionalna prokrvljenost tkiva i organa. Primjena intravenskih bolusa rezultira najvišom njihovom koncentracijom u plazmi koja se smanjuje tokom vremena posljedično metabolizmu, eliminaciji i prijelazu aktivne tvari iz plazme u tkiva. Koncentracijska ravnoteža između plazme i tkiva se najbrže uspostavlja u dobro prokrvljenim tkivima poput mozga, jetre, pluća, bubrega i endokrinih žlijezdi. U navedenim tkivima kod intravenske primjene postiže se najbrži učinak (INGVAST-LARSSON, 2010.) .

Metabolizam

Većina opioida podliježe opsežnom metabolizmu. Opioidi mogu podlijeći prvoj i/ili drugoj fazi metabolizma, ovisno o vrsti samog spoja te vrsti životinje. Prva faza uključuje oksidaciju, redukciju, hidrolizu i hidrolizaciju (BEUSEKOM i sur., 2010.), a faza dva glukoronidaciju, glikozidaciju, sulfaciju i acetilaciju (PARK, 1996.).

Izlučivanje

Prije eliminacije iz organizma opioidi su najčešće metabolizirani, iako je moguća njihova ekskrecija u obliku nepromijenjene tvari putem mokraće ili izmeta. Metaboliti opioida su najčešće topivi u vodi i izlučuju se putem mokraće, iako je moguća eliminacija izmetom putem bilijarne sekrecije (KONGARA, 2017.).

2.4.3. Nuspojave i toksičnost opioida

Do sada su opisane različite nuspojave prilikom upotrebe opioida u pasa. Uočene opisane nuspojave rijetko su dovoljno problematične da bi spriječile njihovu uporabu. Neke od opisanih nuspojava nakon njihove primjene u malih domaćih životinja su depresija središnjeg živčanog sustava, ekscitacije ili disforija, kardiovaskularni simptomi ili učinci (bradikardija kao posljedica podraživanja *n. vagus*), depresija disanja, mučnina i povraćanje, smanjenje laringealnih refleksa odnosno gutanja, otpuštanje histamina, konstipacija, retencija urina, hipertermija te utjecaj na veličinu zjenice. Opisana depresija središnjeg živčanog sustava češće se javlja u pasa (SCHLITT i sur. , 1978.).

Utjecaj na veličinu i promjer zjenice

Učinak opioida na promjer zjenice razlikuje se među pojedinim vrstama životinja. U pasa, zečeva i štakora uzrokuje miozu pojačavajući odljev parasimpatičkih neurona koji izlaze iz Edinger-Westphal jezgre (SANTOS i PONTES, 2013.). Ovi parasimpatički neuroni inerviraju mišić sfinkter (konstriktor) zjenice što dovodi do njene kontrakcije. U mačaka, konja i preživača nakon primjene opioida javlja se midrijaza. Ovaj učinak nije do sada u potpuno razjašnjen, no najvjerojatnije je uzrokovan simpatičkim utjecajem katekolamina iz nadbubrežne žlijezde te centralnom komponentom iz Edinger-Westphal jezgre. Primjena potpunih opioidnih agonista kao što su fentanil i morfin u pasa značajno smanjuje promjer zjenice (BLAZE i sur., 2009.) Prema istraživanju Lee i Wang (1975.) smatra se da morfij djeluje na subkortikalne stanice te na taj način dovodi do nastanka mioze.

Utjecaj opioida na veličinu zjenice može biti prekriven istodobnom primjenom drugih aktivnih tvari ili endogenim otpuštanjem katekolamina pri stresnoj ili bolnoj reakciji. Zbog toga utjecaj opioida na zjenicu nije specifičan, već je vrlo varijabilan (SANTOS, 2013.).

2.4.4. Metadon

Metadon je sintetski analgetik iz skupine difenilpropilamina. Analgetski učinak postiže vezanjem i potpunim agonističkim učinkom na MOP receptore u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Vezanjem na MOP receptore metadon mijenja percepciju boli u leđnoj moždini i višim centrima središnjeg živčanog sustava te mijenja emocionalni odgovor jedinke na bol.

Učinak ostvaruje i na KOP receptorima te je po svojem analgetičkom djelovanju sličan morfiju. Također djeluje kao NMDA antagonist, zbog čega metadon ima bolji analgetski učinak protiv stvaranja kronične boli usporedno s primjenom morfija. Uz navedeno metadon inhibira otpuštanje neurotransmitora zaslužnih za prijenos bolnog podražaja kao što je supstanca P.

Razlikujemo dva optička izomera metadona (D i L oblik). Levometadon (L enantiomer) je μ opioidni agonist s jačom intrinzičnom aktivnosti od morfija, ali slabijim afinitetom. Dextrometadone (S enantiomer) ne utječe na opioidne receptore, ali se veže na NMDA receptore i djeluje kao antagonist glutamata.

Metadon se može primjenjivati intravenski u obliku bolusa ili infuzije, intramuskularno ili potkožno. Uzastopna potkožna ili intramuskularna primjena može rezultirati iritacijom ili oštećenjem tkiva. Metadon ima sinergističko djelovanje u kombinaciji s drugim μ opioidnim agonistima kao što je morfij.

Farmakokinetika metadona

Duljina djelovanja metadona u pasa temeljena na farmakokinetici traje od 5 do 6 sati nakon intravenske primjene te je najmanja vjerojatnost da će doći do povraćanja ili otpuštanja histamina. Nakon potkožne primjene poluživot u plazmi varira te je dulji, u rasponu od 6 do 14 sati, no farmakodinamika nije procijenjena.

Metadon ima značajna sedacijska svojstva, a neka istraživanja su dokazala potencijalnu pogodnost prilikom parenteralne primjene u pasa i mačaka. Peroralna bioraspoloživost metadona je niska i osigurava konstantnu koncentraciju u plazmi. Peroralan pripravak metadon hidroklorida je komercijalno dostupan, no zbog svog gorkog okusa nakon peroralne primjene primijećena je pojačana salivacija u pasa i mačaka.

LD₅₀ metadona iznosi 29 mg/kg pri intravenskoj primjeni i 60 je puta veća od kliničke terapijske doze (KASE i sur., 1959.), stoga ima široki sigurnosni razmak primjene u zdravih pasa.

Distribucija

Bioraspoloživost i poluživot u plazmi individualno ovise o samom organizmu. Metadon se veže na proteine plazme u količini 71 do 90%. Bioraspoloživost mu u prosjeku iznosi oko 80%, a njegova koncentracija u plazmi se sporo smanjuje. U pasa volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosi 4,84 L/kg t.m. u mužjaka, odnosno 6,11 L/kg t.m. u ženki. Terminalni poluživot je 0,9 – 2,2 sata nakon primjene u mišić te je ovisan o dozi i spolu, a može biti malo dulji nakon primjene u venu. Terminalni poluživot je 6,4 – 15 sati nakon primjene pod kožu. Ukupni plazmatski klirens metadona nakon primjene u venu je 2,92 – 3,56 L/h/kg t. m. ili približno 70 – 85 % srčanog izbačaja u pasa (4,18 L/h/kg t.m.) Za razliku od ljudi metadon ima nisku bioraspoloživost kod peroralne primjene (KASE i sur. 1959.).

Metabolizam metadona

Metadon se metabolizira uglavnom u jetri, iako može podlijeći i ekstrahepatičkom metabolizmu. U jetri metadon je metaboliziran preko citokroma p450 oksidaze. Lijek podliježe N-demetilaciji te stvara metabolite 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin i 2-etil-3,3-difenil-5-pirolidin. Metaboliti samostalno nisu aktivni, a izlučuju se putem izmeta ili mokraće.

Metadon je metaboliziran metaboličkim putem kojeg inhibira kloramfenikol i drugi inhibitori jetrenih enzima. U pasa koji istovremeno primaju više preparata opisanog djelovanja, dolazi do produljenog djelovanja metadona zbog njegovog sporijeg metabolizma.

Izlučivanje metadona

Izlučivanje metadona iz organizma je sporija od izlučivanja morfija, što rezultira dužim intervalima između primjene. Preporučena doza u pasa je 0,1 – 1 mg/kg i. v. ili 0,5 – 2,2 mg/kg i. m. i s. c. svakih 5 - 6 h. U pasa sklonim kongestivnom zatajenju srca, srčanim bolestima i hipertenzivnim psima potreban je dodatni oprez pri primjeni (KUKANICH i PAPICH, 2018.).

2.4.5. Opioidni antagonisti

Opioidni antagonisti se često koriste za antagoniziranje opioidnih učinaka životinja u kojih je primijećeno predoziranje opioidima ili ako su prekomjerno sedirani i otupjeli. Treba znati da će prilikom djelovanja opioidnih antagonista pri uobičajenim dozama doći do prekida ujedno i neželjenih i analgetičkih učinaka, što će za životinju koja potencijalno trpi bol rezultirati intenzivnom akutnom boli sa simpatičkom stimulacijom. Zbog toga se opioidni antagonisti koriste samo u propisanim dozama i uz opravdan razlog primjene.

Nalokson

Nalokson je antagonist svih opioidnih receptora. Kompetitivno zamjenjuje agoniste na opioidnim receptorima i sprječava njihovo vezanje. Efektivno uklanja učinke opioidnih agonista, rezultirajući pojačanom budnošću i koordinacijom, uz istodobnu povećanu svjesnost i osjet bola ukoliko je prisutan. Primjena naloksona antagonizira morfiju posljedičnu miozu (SHARPE, 1985.). Vrijeme djelovanja naloksona je kraće od većine opioidnih agonista. Intravenska primjena naloksona u dozi od 0,01 mg/kg traje od 20 do 40 minuta, dok intramuskularna primjena u dozi od 0,04 mg/kg traje od 40 do 70 minuta. Zbog toga životinje treba nadzirati zbog mogućih ponovnih pojava učinaka opioida.

3. HIPOTEZA I CILJEVI

Ovim istraživanjem žele se prikazati promjene promjera zjenice u pasa nakon sistemske primjene terapijske doze metadona, u različitim vremenskim intervalima. Pretpostavka je da će kod svih pasa koji su primili terapijsku dozu metadona doći do mioze, odnosno do smanjenja promjera veličine zjenice.

Cilj ovog diplomskog rada je utvrditi intenzitet promjena promjera zjenice u različitim vremenskim intervalima nakon sistemske primjene terapijske doze metadona.

4. MATERIJALI I METODE

Provedeno istraživanje zamišljeno je kao prospektivna studija kojom se želi istražiti učinak primjenjenog intravenskog metadona u dozi 0,15 mg/kg u pasa.

4.1. PREDMET ISTRAŽIVANJA

U istraživanje je uključeno 20 pasa različitih pasmina i spola te dobi starijih od 1 i mlađih od godina, koji su boravili na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u razdoblju od 15. siječnja do 22. veljače 2022. godine. U istraživanje su uključeni psi koji su zbog pružanja analgetske terapije nakon traume ili operacijskog zahvata dobivali metadon u dozi 0,15 mg/kg. Kod korištenih pasa za istraživanje prethodnim oftalmološkim pregledom sve jednike su imale uredne reakcije praćenja te reakcije odgovora na prijetnju, a njihove šarenice nisu pokazivale vidljive znakove atrofije koje bi mogle ometati tumačenje rezultata izvođenja pupilarnog refleksa. U istraživanje su uključeni samo psi koji su metadon u navedenoj dozi dobivali u svrhu analgetske terapije.

Istraživanje je provedeno uz suglasnost Povjerenstva za etiku u veterinarstvu Veterinarskog fakulteta.

4.2. METODE

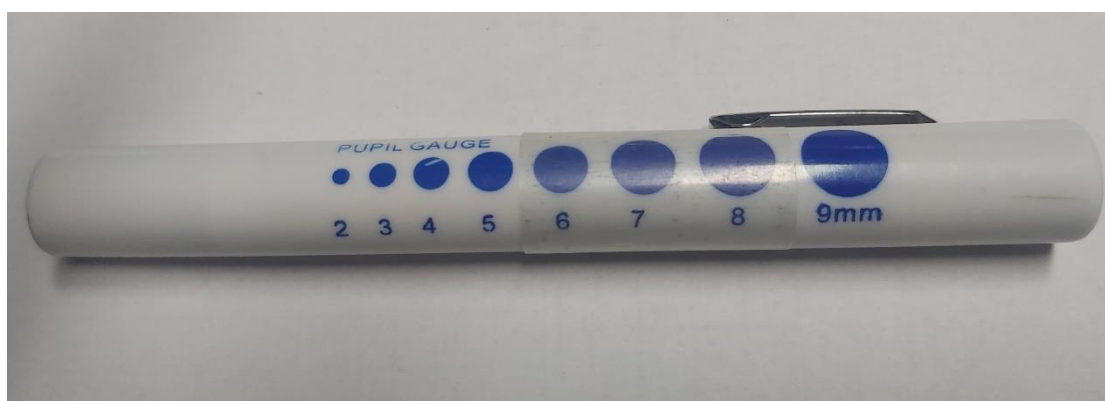
Podaci o pacijentima prikupljani su iz elektronskih zdravstvenih kartona Klinike za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta te direktno od vlasnika. Promatrani podaci uključivali su opće podatke kao što su pasmina, dob, spol, tjelesna masa i klinički znakovi. Pacijenti su prethodno podvrgnuti kliničkom laboratorijskom i oftalmološkom pregledu kako bi se isključila moguća patološka stanja koja bi mogla utjecati na rezultate istraživanja.

Prije samog početka mjerenja pacijenti su držani u zatvorenoj ambulanti s kontroliranom količinom svjetlosti i temperaturom prostorije s ciljem adaptacije na okoliš i smanjenja mogućeg stresa u vremenskom trajanju od 15 minuta. Uobičajenim kliničkim

pregledom uzete su vrijednosti bila, disanja i temperature tijela te CRT. Pregledana je okolina oka, odgovor na prijetnju i praćenje objekta te pregled prednjeg segmenta oka i postojanje pupilarnog refleksa. Ukoliko su uočene patološke promjene koje uključuju izgled te mogu utjecati na funkciju šarenice te jedinke nisu bile uključene u istraživanje. Za vrijeme boravka pacijenti su bili smješteni u stacionaru Klinike za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta.

Comfortan 10 mg/mL (Dechra, UK) je apliciran intravenski kroz prethodno postavljen intravenski put na *v. cephalica antebrachii* lijevog ekstremiteta. Pacijenti su primali 0,15 mg/kg metadona intravenski u svrhu postoperacijske ili posttraumatske analgezije, u razmaku od 5 sati. U istraživanje su bili uključeni samo psi koji nisu dobivali drugu terapiju koja bi mogla utjecati na mjerne promjene. Svakoj životinji pokazatelji su mjereni 15 minuta prije te 30 minuta po primjeni, zatim 1 sat vremena te 2 sata nakon primjene metadona.

Promjer zjenice mjerjen je neinvazivnom metodom uspoređujući veličinu zjenice pacijenta sa skalom vrijednosti promjera u milimetrima. Pupilometar (EMI LED Disposable Medical Diagnostic Penlights with Pupil Gauge, Elite Medical Instruments, SAD) (slika 5.) postavljen je paralelno uz površinu rožnice desnog oka ispod ili pored same zjenice u visini ruba vjeđe uspostavljanja kontakta sa samim okom (slika 6.). Prilikom mjerenja pacijenti su držani na stolu za pregled nasuprot mjerača. Sva mjerenja učinjena su od strane jednog ispitivača.



Slika 5. Pupilometar



Slika 6. Prikaz mjerenja zjenice usporedbom vrijednosne skale i promjera zjenice

Statističke metode

Statistička obrada podataka učinjena je u programu Statistica for Windows v.13.3 (StatSoft Inc., 2017) i Excel 2022 koji je korišten za dizajniranje grafičkih prikaza, izračunavanje srednje vrijednosti, korelacije te minimuma i maksimuma. Statistička značajnost utvrđena je na temelju p vrijednosti ($p < 0,05$).

5. REZULTATI

5.1. UKUPAN BROJ ŽIVOTINJA U ISTRAŽIVANJU

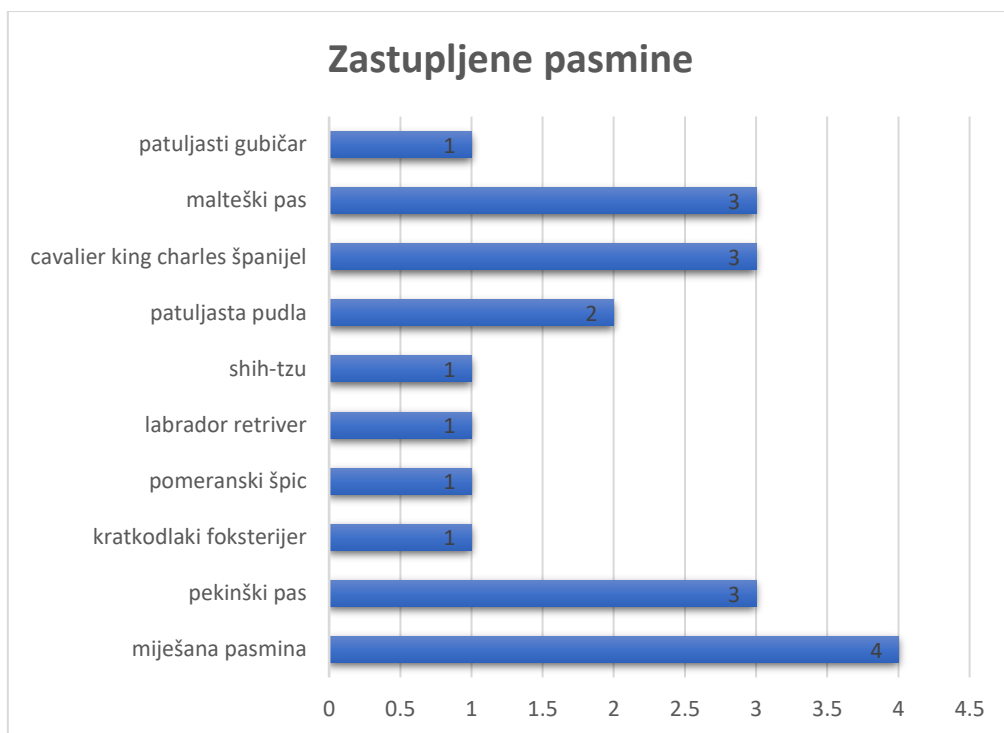
Rezultati istraživanja odnose se na podatke izmjerene na pacijentima koji su boravili na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u razdoblju od 15. siječnja do 22. veljače 2022. godine. U navedenom periodu u istraživanju je sudjelovalo 20 pasa.

5.2. PASMINA PASA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE

U ukupnoj populaciji od 20 pacijenata, zabilježeno je 10 različitih pasmina pasa. Čistokrvne pasmine bile su 4 puta zastupljenije (80%) u odnosu na mješovite pse(20%) (Slika 7.). Najveći broj životinja zaprimljenih na Kliniku za Kirurgiju bio je mješovite pasmine (20%), zatim, Cavalier King Charles španijel, malteški pas, pekinški pas (15%), patuljasta pudla (10%), patuljasti gubičar, shih tzu, labrador retriver, pomeranski špic, kratkodlaki foksterijer (5%) (Slika 8.).



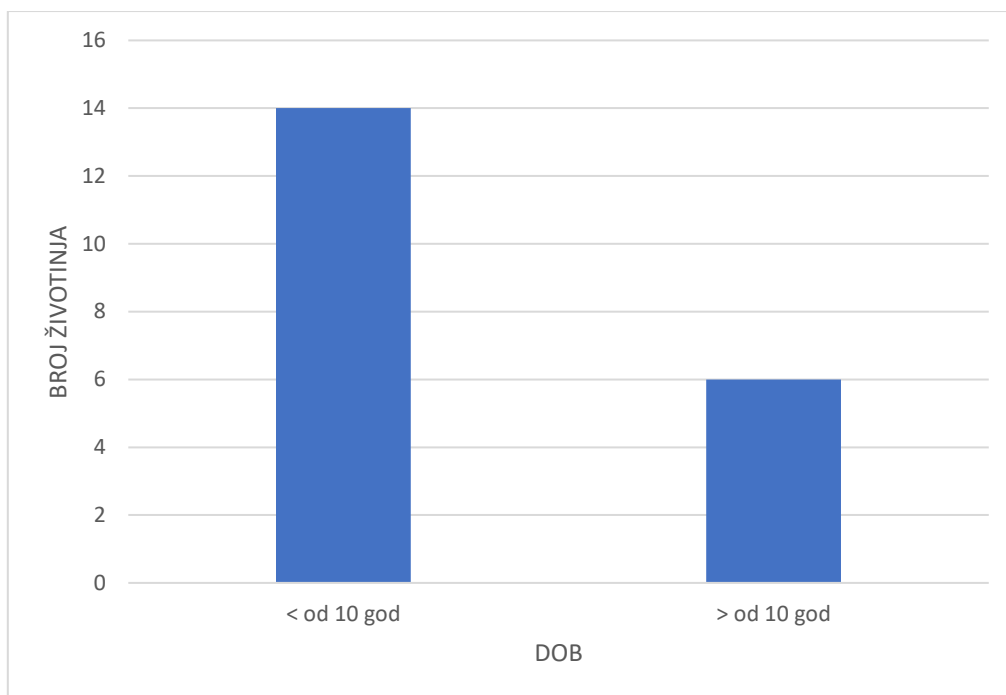
Slika 7. Grafički prikaz odnosa čistokrvnih i miješanih pasmina pasa u istraživanju



Slika 8. Grafički prikaz pasmina pasa uključenih u istraživanje

5.3. DOB PASA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE

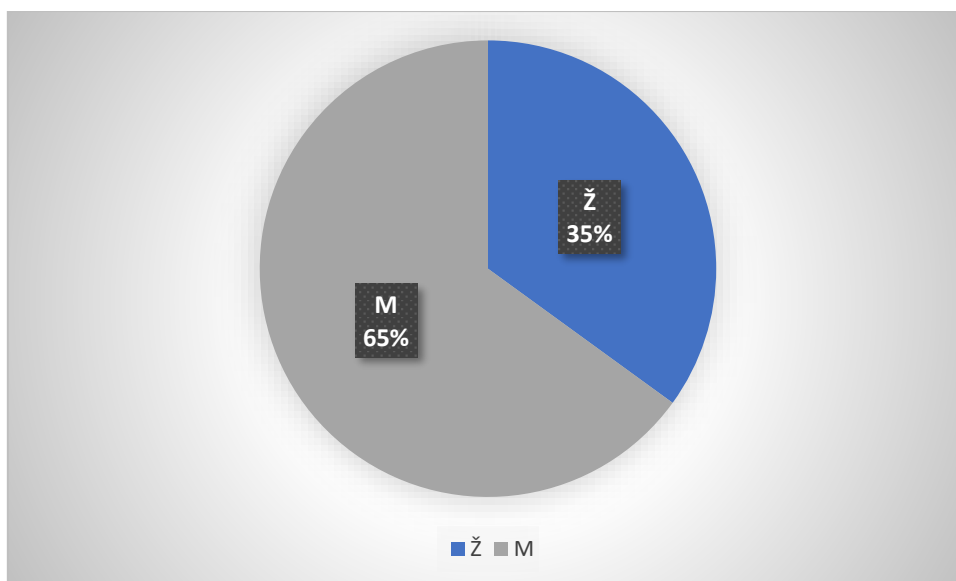
Prosječna dob pasa uključenih u istraživanje bila je 7,45 godina. U trenutku mjerenja najmlađa životinja imala je 3 godine, a najstarija 13 godina. Ukupno 30% životinja bilo je starije od 10 godina (4/16), dok je 70% životinja bilo mlađe od 10 godina (14/20) (slika 8.).



Slika 9. Grafički prikaz pacijenata mlađih i starijih od 10 godina

5.4. SPOL PASA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE

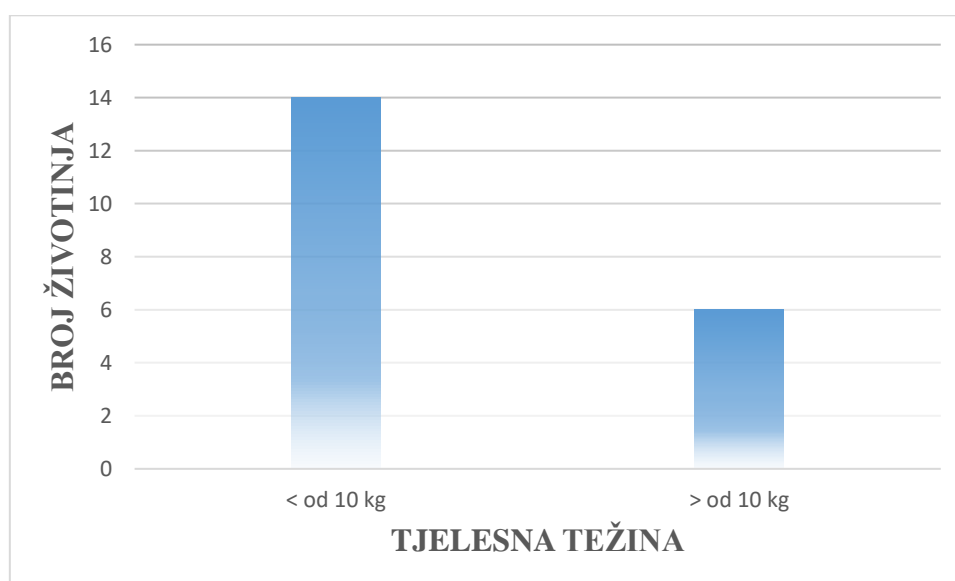
Od pacijenata Klinike za Kirurgiju Sveučilišta u Zagrebu, uključenih u istraživanje 65% je bilo mužjaka (M) (13/20), a 35% ženki (Ž) (Slika 9.). Dakle, mužjaci su u istraživanju bili zastupljeniji 1,86 puta u odnosu na ženke.



Slika 10. Grafički prikaz zastupljenosti spolova

5.5. TJELESNA TEŽINA

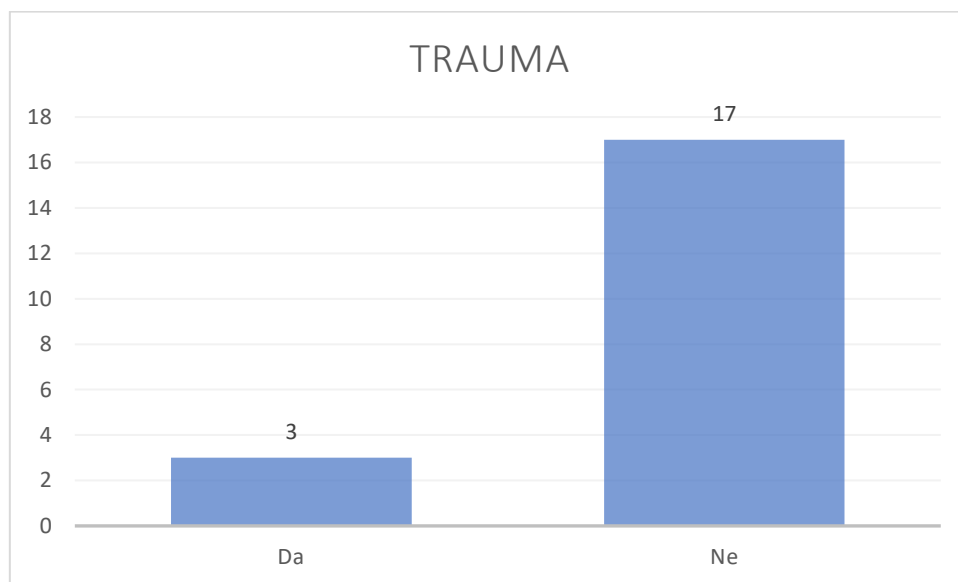
Srednja težina pacijenata iznosila je 9,62 kg. Najlakša životinja imala je 3,2 kg, a najteža 30 kg. Ukupno 70% pasa bilo je teže od 10 kg, a 30 % životinja lakše je od 10 kg (slika 10.).



Slika 11. Grafički prikaz pacijenata lakših i težih od 10 kg

5.6. ZAPRIMLJENI PACIJENTI SA TRAUMOM

Od pacijenata koji su intravenozno dobivali 0,15 mg/kg metadona 15% ih je zaprimljeno sa traumom (3/20), a 85% je dobivalo metadon u svrhu postoperacijske analgezije (slika 11.). Dakle, pacijenti koji su dobivali metadon u svrhu posttraumatske analgezije bili su 5,67 puta manje zastupljeni u odnosu na postoperacijsku skupinu.



Slika 12. Grafički prikaz pacijenata zaprimljenih sa traumom

5.7. DOBIVENI REZULTATI MJERENJEM PROMJERA ZJENICE

Ukupno je učinjeno 80 mjerenja promjera zjenice koja su grupirana u 4 skupine prema vremenu aplikacije metadona. Primjena metadona je inducirala miozu u ispitanim skupinama. U skupini prije aplikacije metadona aritmetička sredina promjera zjenica iznosila je 7,75 mm. Najmanji izmjeren promjer iznosio je 6 mm, a najveći 10 mm. Druga ispitivana skupina mjerena je pola sata nakon primjene terapijske doze metadona, a aritmetička sredina dobivenih vrijednosti iznosila je 7,2 mm. U drugoj skupini zabilježeno je najveće odstupanje od prosjeka pa je najmanja izmjerena vrijednost bila 3 mm, a najveća 10 mm. U skupini mjerenoj 1 sat

nakon aplikacije metadona srednja vrijednost bila je 6,55 mm, dok je u skupini mjerenoj nakon 2 sata iznosila 7mm (tablica 5.) .

Tablica 5. Prikaz rezultata

	Prije metadona	30 min	1 sat	2 sata
Srednja vrijednost	7.75	7.20	6.55	7.00
Medijan	8.00	7.00	6.00	7.00
SD	1.21	1.99	1.43	1.34

*SD – standardna devijacija

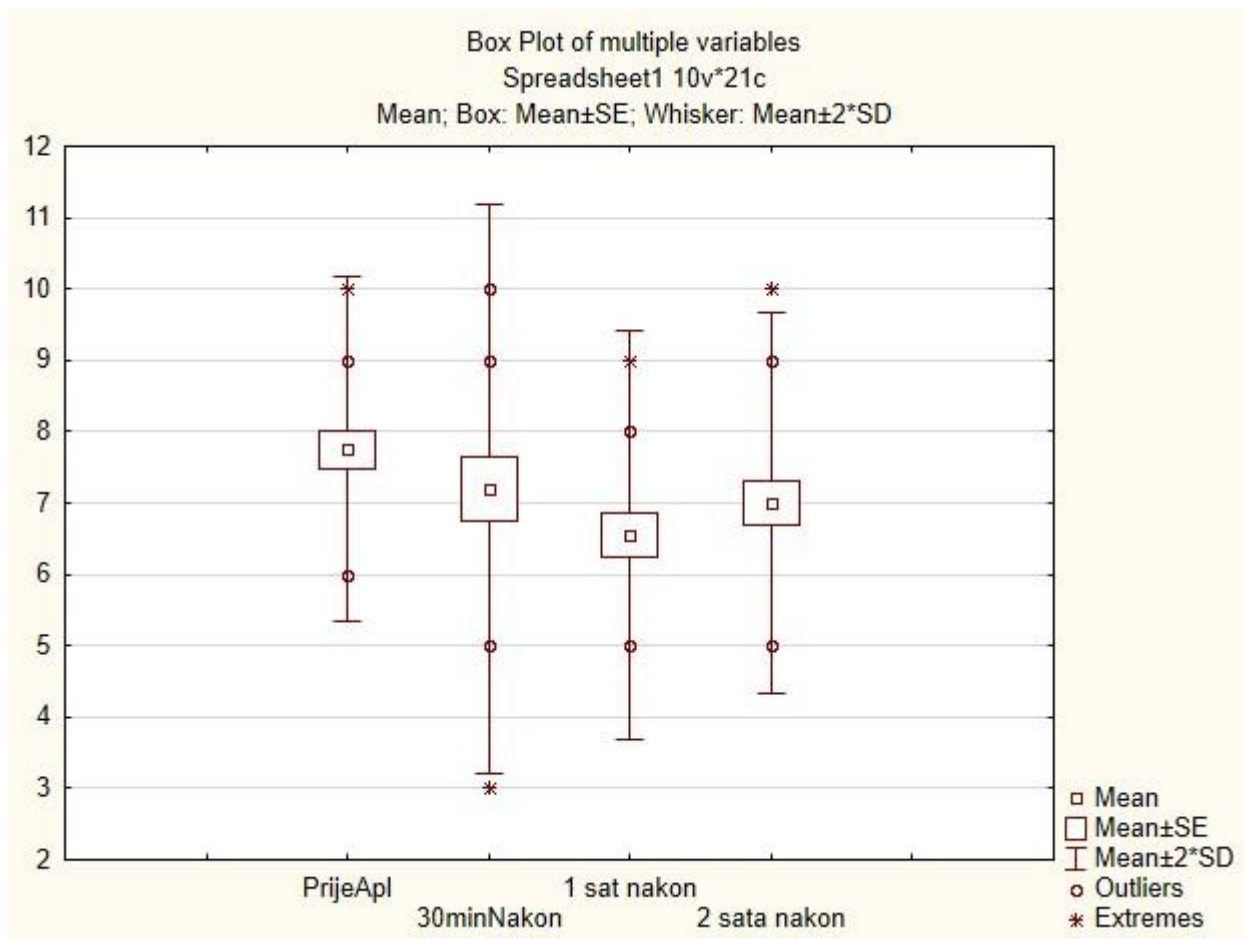
*

Korišten je T- test za uspoređivanje dobivenih podataka između prve i ostalih skupina. Iz navedenog vidljivo je da statistički značajna razlika postoji uspoređujući grupu prije aplikacije metadona i grupe 1 sat nakon aplikacije ($p=0,0067$) (tablica 6.) (slika 12.).

Tablica 6. Tablični prikaz p-vrijednosti

Grupa 1 vs. Grupa 2	Srednja vrijednost (Grupa 1)	Srednja vrijednost (Grupa 2)	t-vrijednost	p vrijednost
Grupa 1 vs. 30 min	7.750	7.200	1.056	0.297
Grupa 1 vs. 1 h	7.750	6.550	2.864	0.006
Grupa 1 vs. 2 h	7.750	7.000	1.860	0.070

Grupa 1 – prije aplikacija
Grupa 2 – ispitana skupina



Slika 13. Grafički prikaz rezultata dobivenih deskriptivnom statistikom

6. RASPRAVA

U veterinarskoj medicini nalazimo nekoliko potpuno učinkovitih analgetskih pripravaka u malih domaćih životinja. Opioidni analgetici predstavljaju osnovu za rješavanje akutne i kronične boli. Opioidni agonisti su uobičajeno korišteni pripravci za sedaciju, a dokazano je da osiguravaju najbolju analgeziju kod akutne boli kao i perioperacijsku analgeziju (PASCOE, 2000.). Metadon zbog svojeg relativno duljeg i dobrog analgetskog učinka jedan je od najčešćih izbora opioidnih analgetika u radu sve većeg broja kliničara. Predstavlja sintetski potpuni MOP agonist s jakom intrinzičnom aktivnošću. Također iskazuje i antagonističko djelovanje na N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorima te inhibira ponovnu resorpciju noradrenalina i serotonina što doprinosi njegovoj analgetskoj aktivnosti. Metadon ima isti analgetski učinak kao i morfij, no puno rjeđe izaziva neželjene nuspojave poput mučnine, povraćanja, salivacije, dahtanja, vokalizacije, disforije i euforije (KUKANICH i sur., 2008a). Od nuspojava opioidnih analgetika u pasa je opisana depresija centralnog živčanog sustava (CNS), depresija disanja, bradikardija s malim promjenama u srčanom minutnom volumenu, ileus i retencija urinarna (WAGNER, 2002.).

Opisane su individualne razlike u jedinki pri apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju metadona što dovodi do drugačije reakcije na primjenu istog (KONGARA, 2017.). Primjena opioida u ljudi i pasa uzrokuje smanjenje promjera zjenice odnosno miozu (JOLLIFE, 2016.). U ljudi, primjenom intravenskog bolusa remifentanila od 0,1 µg/kg kao i konstantnom intravenskom primjenom 0,05 µg/kg/min, uočena je značajna hiperkapnija i hipoksija što može pojačati sistemsku simpatičku aktivnost (ROLLINS, 2014.). Intenzitet mioze uzrokovan aktivacijom zjeničnog konstriktora nakon aplikacije opioidnog analgetika smanjena je posljedičnom pojačanom simpatičkom aktivnošću. Stupanj depresije disanja intenzivira se kod visokih doza opioidnog analgetika (MCKELVEY i HOLLINGSHEAD, 1994.). Primjenom oksimorfija i morfija zabilježena je blaga depresija disanja, a najizraženiji je 5 do 10 minuta nakon primjene svakog intravenskog bolusa (COPELAND i sur., 1987.). U našem istraživanju parcijalni tlak ugljikovog dioksida u krvi i zasićenost kisikom nisu mjereni pa nije moguće odrediti pojačanu simpatičku aktivnost uzrokovanu tim parametrima.

Lee i Wang (1975.) u svome istraživanju intravenski su aplicirali 1 mg/kg morfija što je rezultiralo znatnim smanjenjem promjera zjenice. Dokazali su da je glavno mjesto indukcije mioze u pasa Edinger-Westphal jezgra, što je potvrđeno drugim istraživanjem gdje je morfij apliciran u opisanu regiju mozga (SHARPE, 1985.). Isti je zaključak donesen i u istraživanju

Blaze i sur. (2009.). U ispitivanju utjecaja opioida na promjer zjenice u pasa najveći broj radova rađen je na utjecaju morfija postavljenom kao zlatni standard. Ovaj rad prvi opisuje intezitet promjena promjera zjenice nakon primjene sistemske primjene metadona u pasa. Od srodnih potpunih MOP agonista opisan je znatan utjecaj fentanila na miozu. Mrazova i sur. (2019.) u 25 nasumičnih zdravih pasa ustanovili su da primjena intravenskog bolusa od 0,005 mg/kg, kao i CRI (kontinuirana infuzija) od 0,005 mg/kg/h fentanila, uzrokuje znatnu miozu.

U ovom istraživanju nakon intravenske primjene metadona u dozu od 0,15 mg/kg uočena je blaga miozu u svim vremenskim intervalima. Srednja vrijednost promjera zjenice u skupini 1 koja je mjerena pola sata nakon primjene bila je 7,2 mm što ukazuje da je u odnosu na skupinu prije aplikacije promjer smanjio za 7,1 %. U drugoj skupini mjerenoj 1 sat nakon aplikacije srednja vrijednost promjera zjenice bila je 6,55 mm, a smanjenje u odnosu na skupinu prije aplikacije iznosilo je 15,5%. U skupini 3 koja je mjerena 2 sata nakon primjene metadona srednja vrijednost promjera zjenice iznosila je 7 mm, a u odnosu na početnu vrijednost promjer zjenice se smanjio za 9,7%. Značajno smanjenje promjera zjenice uočeno je u skupini mjerenoj 1 sat nakon aplikacije metadona ($p=0.006771$) i to u prosjeku za 1,2 mm. Uspoređujući srednje vrijednosti vidljivo je da je promjer zjenice u svim vremenskim točkama prosječno manji za 0,84 mm, odnosno 10,84%. Slabiji utjecaj na smanjenje promjera zjenice u odnosu na istraživanja drugih MOP agonista (morfij i fentanil) mogao bi se objasniti korištenjem niže terapijske doze metadona.

Iako je u svih mjerenih skupina korištena ista doza metadona (0,15 mg/kg), nije učinjena evaluacija stupnja boli, što je također moglo pojačati simpatičku aktivnost i umanjiti opioidu posljedičnu miozu. Plazmatske koncentracije metadona nisu mjerene u ovom istraživanju te je nemoguće odrediti stupanj njegove distribucije i vezanja za receptore u određenim vremenskim intervalima. U daljnjem istraživanju potrebno je odrediti sve podražaje koji mogu interferirati s konačnim rezultatima te ih svesti na minimum uz objektiviziranje procjene stupnja boli kako bi se prilagodila doza primijenjenoga analgetika. Zbog malog broja traumatiziranih pacijenata (3/20) nije učinjena podjela skupina ovisno o vrsti terapijske primjene metadona na traumatske i postoperacijske. Također kao nedostatak studije uočeno je da način mjerenja promjera zjenice nije bio dovoljno precizan te bi bilo potrebno odrediti specifičniju i točniju metodu za mjerenje promjera zjenice. Za daljnjem istraživanju kompletne studije potrebno je povećati broj pacijenata koji sudjeluju u istraživanju, objektivizirati stupanj anksioznosti u pacijenata, koristiti 3 različite terapijske doze te u istraživanje uključiti druge opioide kako bi se usporedili njihovi učinci.

7. ZAKLJUČAK

1. Intravenskom primjenom 0,15 mg/kg metadona u svih skupina pasa uočeno je prosječno smanjenje promjera zjenice u svim vremenskim intervalima. Dakle, terapijska doza metadona primjenjena intravenski u pasa dovodi do smanjenja promjera zjenice 30 minuta, 1 sat i 2 sata nakon aplikacije.
2. Najznačajnija promjena promjera zjenice u odnosu na kontrolnu skupinu prije primjene metadona uočena je mjerenjem 1 sat nakon primjene metadona. Zaključeno je da u našem slučaju postoji pozitivna korelacija između vremena primjene metadona i promjena promjera zjenice.
3. Ispitivanje utjecaja metadona na promjer zjenice u pasa nije službeno objavljeno , no dobiveni rezultati istraživanja odgovaraju vrijednostima dosadašnjih studija na srodnim opioidnim spojevima pa su dobra osnova za daljnje istraživanje.

8. SAŽETAK

UTJECAJ TERAPIJSKE DOZE METADONA NA VELIČINU ZJENICE U PASA

Mioza i midrijaza su fiziološke pojave koje se očituju suženjem, odnosno proširenjem zjenice, u svrhu prilagodbe oka na trenutačnu količinu svjetlosti. Promjena veličine zjenice ovisna je o nizu čimbenika. U stanjima smanjene količine svjetlosti, boli i straha zjenica se proširi, dok kod jačeg intenziteta svjetla ili primjene opioida u pasa dolazi do mioze. Metadon je sintetski analgetik iz skupine difenilpropilamina. Analgetski učinak postiže vezanjem i potpunim agonističkim učinkom na MOP receptore u središnjem i perifernom živčanom sustavu. U pasa uzrokuje miozu pojačavajući odljev parasimpatičkih neurona koji izlaze iz Edinger-Westphal jezgre. Ovi parasimpatički neuroni inerviraju mišić sfinkter (konstriktor) zjenice što dovodi do njene kontrakcije. Prospektivnim istraživanjem analizirani su podaci izmjereni na 20 pasa koji su boravili na Klinici za Kirurgiju, oftalmologiju i ortopediju Veterinarskog fakulteta u Zagrebu. U istraživanju su uključeni samo pacijenti koji su primali 0,15 mg/kg metadona intravenski u svrhu postoperacijske ili posttraumatske analgezije. Promjer zjenice mjereno je neinvazivnom metodom uspoređujući veličinu zjenice pacijenta sa skalom vrijednosti promjera izraženom u milimetrima. Dobivenim rezultatima mjerenja promjera zjenice u vremenskim intervalima od 30 minuta, 1 sat i 2 sata nakon primjene metadona uočeno je suženje promjera zjenice. Značajna razlika u veličini promjera zjenice uočeno je u skupini mjerenoj 1 sat nakon aplikacije metadona i to u prosjeku za 15,5 % usporedno s kontrolnom skupinom.

Ključne riječi: mioza, pas, opiodi, metadon, analgetski

9. SUMMARY

THE IMPACT OF METHADONE THERAPEUTIC DOSE ON THE SIZE OF DOG'S PUPIL

Miosis and mydriasis are physiological phenomena characterized by constriction or dilation of the pupil to allow the eye to adjust to the current intensity of light. The change in pupil size varies depending on a number of factors. In dogs, low light intensity, pain and anxiety will cause the pupil to dilate, while higher light intensity or opioid use will result in miosis. Methadone is a synthetic opioid analgesic belonging to the diphenylpropylamine group. Its analgesic effect is achieved through binding to and complete agonistic effect on MOP receptors both in the central and peripheral nervous system. In dogs, it induces miosis by increasing the discharge of parasympathetic neurons from the Edinger-Westphal nucleus. These parasympathetic neurons innervate the iris sphincter muscle (pupillary constrictor) and cause its contraction. In this prospective study, data obtained from 20 dogs treated at the Clinic for Surgery, Orthopedics and Ophthalmology of the Faculty of Veterinary Medicine in Zagreb were analyzed. This study included only patients that were administered 0.15 mg/kg of methadone intravenously as postoperative or posttraumatic analgesia. The pupillary diameter was measured by a non-invasive method in which the size of the patient's pupil was then compared to a scale with diameter values, read in millimeters. The pupil diameter measurement results, obtained in time intervals of 30 minutes, 1 hour, and 2 hours after the administration of methadone, prove that there is a certain degree of pupil constriction. The significant difference in pupil size diameter was observed in the group measured 1 hour after methadone administration, by an average of 15.5 %.

Keywords: miosis, dog ,opioids, methadone, analgesic

10. LITERATURA

1. BEUSEKOM C. D. V, L. SCHIPPER, J. FINK-GREELS (2010): Cytochrome p450 - mediated hepatic metabolism of new fluorescent substrates in cats and dogs, *J. of Vet. Pharmacology and Therapeutics*, 33, str. 519-527
2. BLAZE C., C. G. PINE, E. CASEY , S. PIZZIRANI (2009): The effect of intravenous hydromorphone, butorphanol, morphine and buprenorphine on pupil size and intraocular pressure in normal dogs., *Proceeding of 10th WCVA, AVA, Glasgow*, 134.
3. BRADEY M.M., E. MICCOLI, M.A. ESCRING, J. LANG (2008.): The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *J. Psychophysiology*, 45 , str. 602 – 607
4. COPELAND V. S., S. C. HASKINS, J. D. PATZ (1987): Oxymorphone: cardiovascular, pulmonary, and behavioral effects in dogs. *American Journal of Veterinary Research.*;48(11), str. 1626–1630.
5. COULTER D. B , G. M. SCHMIDT (1996): Sentidos especiais Visao. U: Swenson M. J. , Reece, W. O. (Ur.) *Fisiologia dos animais domesticos*. 11 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. Str. 729 – 740.
6. EPSTEIN M.E. (2015.): Opioids. U: *Handbook of Veterinary Pain Management* (Gaynor, J. S. , Muir III, W. W.) ,Naklada Elsevier, str. 161 – 195
7. GRAHN B. H. , C. L. CULLEN, R..L. PEIFFER (2004.):The Coplete Ophtalmic Examination and Ocular Diagnostic Procedures. U: *Veterinary Ophtalmology Essentials* (Grahn, B.H. , Cullen, C. L. , Peiffer, R. L.) Naklada Butterworth – Heinemann, str. 1-20
8. GROSS M. E., E. A. GIULIANO (2007): *Ocular patients, Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia*. 4 ed. Iowa, Blackwell Publishing str. 943-954.
9. HUDSON L. C. (2016): *Neuroanatomy, Hudson Ophtahalmology Shortcourse 2016*. Disertacija. North Carolina State University, College of Veterinary Medicine,

10. INGVAST – LARSON C. , A. HOLGERSSON, U. BONDESSON, A.S. LAGERSTEDT, K. OLSSON (2010): Clinical pharmacology of methadone in dogs, U: Veterinary Anesthesia and Analgesia, 2010, 37, str. 48-56
11. JOLLIFE C. (2016): Ophtalmic surgery, U: BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia. 3rd edn.(Duke-Novakovski, T., De Vries, M., Seymour, C.) British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. Str.258-271
12. KASE Y., T. YUIZONO (1959): Che. Pharm. Bull., 7, 378
13. KONGARA, K. (2017): Pharmacogenetics of opioid analgesic in dogs. J vet Pharmacol Therap. , 2018 Apr;41(2):195-204. doi: 10.1111/jvp.12452.
14. KOZARIĆ Z. (1997): Osjetni organi. U: Veterinarska histologija (Kozarić Z.) Zagreb : Naklada Karloina.
15. KÖNIG H. E., G. FORSTENPOINTNER, H. G. LIEBICH (2009): Vidni organ (organum visus), U: Anatomija domaćih sisavaca – Udžbenik i atlas (König H. E. i H. G. Liebich Ur.) Zagreb: Naklada slap, str. 593-615.
16. KÖNIG H. E., H. G. LIEBICH, G. ČERVENY (2009): Živčani sustav(systema nervosum), U: Anatomija domaćih sisavaca – Udžbenik i atlas (König H. E. i H. G. Liebich Ur.) Zagreb: Naklada slap ,str.503-580.
17. KUKANICH B. , M.G. PAPICH (2018): Opioid Analgesic Drugs, U: Veterinary Pharmacology and Therapeutics 10 Edn. (Rivier, J. E. , Papich, M. G.) Naklada Wiley Blackwell, str. 281-324

18. LAMONT L. A., K. A. MATHEWS (2007) Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants, U: Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia. 4 ed., Naklada Iowa Blackwell . Str. 241 – 271.
19. LEE H.K. , S. C. WANG (1975): Mechanism of morphine induced miosis in dog. J. Pharmacol. Exp. 192: str. 415-431.
20. MAGGS D. J., P. E. MILLER, R. OFRI (2013): Retina, Neuroophthalmology, U: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology 5 th edition, Naklada: Elsevier, St. Louis, Missouri, str. 747-914
21. MAGGS D. J. (2013): Ocular pharmacology and therapeutics, U: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology 5 th edition, Elsevier, St. Louis, Missouri, str. 37-61.
22. MATHOT S. (2018): Pupillometry: Psychology, Physiology, and Function. J. of Cogn., 1(1), 16., str. 1-23
23. MCDONALD J., D. G. LAMBERT (2014): Opioid receptors. Oxford University Press on behalf of British Journal of Anaesthesia. [https://www.bjaed.org/article/S2058-5349\(17\)30129-4](https://www.bjaed.org/article/S2058-5349(17)30129-4)
24. MCKELVEY D., K. W. HOLLINGSHEAD (1994): Small Animal Anesthesia: Canine and Feline Practice. first Mosby; Saint Louis, str. 39–54
25. MOORE C. P. (2003): Farmacologia oftalmica. U: Adams HR (Ur.) Farmacologia e terapeutica em veterinaria. Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. Str. 935-957.

26. MRAZOVA M., P. RAUSER, J. BUROVA, G. GEORGIU, T. FICHTEL (2018): Influence of medetomidine, acepromazine, fentanyl or butorphanol on intraocular pressure and pupil size in healthy dogs. *Veterinari Medicina* 63, str.413-419
27. PARK G. R. (1996): Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *British Journal of Anesthesia*, 77, str. 32-49
28. PASCOE P. J. (2000): Opioid analgesics, U: *Small Animal Practice, Management of Pain*. 4. Vol. Mathews Karol, *Veterinary Clinics of North America*: 30. WB Saunders; Philadelphia, str. 757–772.
29. PICKWORTH W. B., L. G. SHARPE (1985): Opposite pupillary size effects in the cat and dog after microinjections of morphine, normorphine and clonidine in the Edinger-Westphal nucleus. *Brain Research Bulletin* ,15, str.329-333
30. ROLLINS M. D., M. D. FEINER, J. M. LEE, S. SHAH, M. LARSON (2014): Pupillary Effects of High- dose Opioid Quantified with Infrared Pupillometry, *Anesthesiology*, 121:1037-44
31. SANTOS P. H., K. C. PONTES, R. PINTO, P. B. RIOS, G. M. SILVA, A. P. BORGES, L. S. FAVARATO (2013): Comparison of pupil diameter and tear production in dogs treated with acepromazine, tramadol and their combination. *Rev. Ceres,Vicosa* 60, 2 ,str. 166-172
32. SCHLITT S. C. , L. M. SCHROETER, J. W. WILSON, G. D. OLSEN (1978): Methadone-induced respiratory depression in the dog: comparison of steady-state and rebreathing techniques and correlation with serum drug concentration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* , 207 (1) 109-122
33. WAGNER A. E. (2002): Opioids. U: *Handbook of Veterinary Pain Management* (Gaynor Muir), Mosby; St. Louis, str. 164–183

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 12. siječnja 1996. godine u Zagrebu. Pohađao sam OŠ Voltino u Zagrebu, nakon čega sam 2010. godine upisao X gimnaziju "Ivan Supek" u Zagrebu koju sam pohađao do 2013. godine nakon čega sam iste godine upisao Privatnu gimnaziju i ekonomsku školu Benedikta Kotruljevića u Zagrebu koju sam završio 2014. godine. Iste godine upisao sam Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme svojeg akademskog obrazovanja bio sam demonstrator na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju. Volontirao sam na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftamologiju Veterinarskog fakulteta od 2019. do 2022. Aktivni član studenstke udruge Equus postao sam 2019. /2020. do 2020./2021. godine. Nadalje za vrijeme djelovanja u udruzi Equus sudjelovao sam na postavljanju i provođenju edukativne izložbe „Reptilomanija+“. Na postavljanju i provođenju izložbe u sklopu Noći muzeja na Kliniku za kirurgiju sudjelovao sam 2022. godine. Također, sudjelovao sam u pisanju rada koji je objavljen u sklopu 9th International Congress of Veterinary Science and Profession.