VETERİNER OBSTETRİK ANESTEZİDE MATERNAL VE NEONATAL SONUÇLAR: Moleküler Mekanizmalar, Farmakoloji ve Klinik Protokollerin Karşılaştırmalı Bir Derlemesi

GİRİŞ

Veteriner obstetrik anestezi, hem anne hayvanın (maternal) sağlığını korumak hem de yavruların (fetal ve neonatal) canlılığını ve refahını sağlamak açısından kritik öneme sahip, kendine özgü fizyolojik karmaşıklığıyla öne çıkan bir disiplindir (Grubb & Lobprise, 2020). Bu alandaki anestezi yönetimi, gebeliğin getirdiği fizyolojik değişiklikler, anestezik ajanların plasental geçişi ve fetüs üzerindeki potansiyel etkileri gibi birçok karmaşık faktörü aynı anda dikkate almayı gerektirir. Geleneksel anestezi yaklaşımları, anne ve fetüs arasındaki benzersiz fizyolojik bağlantı nedeniyle özel adaptasyonlar gerektirmektedir. Mevcut literatür, çoğunlukla klinik protokollerin ve neonatal canlılık skorlarının kısa vadeli etkilerine odaklanırken, anestezik ajanların molekülerse düzeydeki etkileşimlerini ve bunların fetal-neonatal metabolizması üzerindeki uzun vadeli sonuçlarını daha az ele almaktadır (Okur & Polat, 2020). Özellikle preterm doğum gibi özel durumlarda, genel anesteziye bağlı artmış neonatal morbidite riski, protokol seçiminin önemini daha da artırmaktadır. Bu nedenle, fetal cerrahi gibi uygulamalarda anesteziyologlar aynı anda iki hastayı (anne ve fetüs) yönetmek zorunda kalır ve hem obstetrik hem de pediatrik anestezi prensiplerini entegre etmeleri gerekir. Bu derleme, literatürdeki bu bilgi boşluğunu doldurmayı ve kapsamlı bir rehber sunmayı amaçlamaktadır. İlk olarak, veteriner obstetrik anestezide kullanılan ilaçların plasental geçiş kapasitesi, metabolik hızları ve dozaj zamanlaması gibi faktörlerin fetal depresyon riskini nasıl etkilediği incelenecek; non-farmakolojik ağrı kontrol yöntemleri, tür spesifik fizyolojik farklılıklar ve maternal komorbiditelerin anestezi seçimine etkileri gibi klinik konular detaylandırılacaktır. Ardından, makalenin ana odağı olan anestezik ve analjezik ajanların hücresel ve moleküler düzeydeki biyokimyasal mekanizmaları derinlemesine irdelenecektir. Özellikle, bu ajanların nörogelişimsel nörotoksisiteyi tetikleyen apoptotik ve mitokondriyal yolaklar üzerindeki etkileri ile oksidatif stres yanıtlarını nasıl modüle ettiği tartışılacaktır. Son olarak, gebeliğe bağlı farmakokinetik ve fizyolojik değişikliklerin anestezi yönetimi üzerindeki pratik etkileri sentezlenerek, veteriner hekimlere sadece klinik değil, aynı zamanda moleküler temelli ve kanıta dayalı kararlar vermeleri için kapsamlı bir çerçeve sunulacaktır.

Fetal ve Neonatal Sonuçlar: Anestezik Ajanların Kardiyyovasküler, Nörolojik ve Metabolik Etkileşimleri

1. Fetal ve Neonatal Etkiler

Gebelik, anne vücudunda önemli fizyolojik değişikliklere yol açar ve bu değişiklikler, anestezik ilaçların farmakokinetiğini (vücutta emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı) ve farmakodinamiğini (ilaçların vücut üzerindeki etkileri) önemli ölçüde etkiler. Bu değişiklikler, anestezi yönetiminde dikkatli bir yaklaşım gerektirir (Chen et al., 2022). Veteriner obstetrik anestezi uygulamalarında kullanılan farmakolojik ajanların fetal ve neonatal fizyoloji üzerinde çok yönlü etkileri bulunmaktadır. Gebelik sırasında artan karaciğer kan akımı ve değişen albümin seviyeleri, ilaçların dağılım hacmi ve eliminasyon hızını etkiler. Örneğin, gebelikte propofolün dağılım hacmi ve temizlenmesi artış gösterir (Chen et al., 2022). Propofolün plasenta geçiş hızı, fetal albümin düzeyi yükseldikçe artar; bu, plasentadan transitine yardımcı olur (Foster et al., 2001). Ek olarak, propofol fetüsün plasentaya kan akışını etkilemeden damar genişletici etkiler de gösterebilir (Foster et al., 2001). Bu değişiklikler, anestezik ilaçların dozajının gebelik durumuna göre ayarlanmasını zorunlu kılar. İlaçların yarı ömrü ve etki süresi de gebelikte değişebilir, bu da anestezi derinliğinin ve süresinin dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir. Bu etkiler başlıca şu mekanizmalarla ortaya çıkar:

1.1. Farmakokinetik Etkileşimler

Anestezik ajanların plasental geçişi; molekül ağırlığı, lipofilisite, iyonizasyon derecesi ve protein bağlanma kapasitesi gibi farmakokinetik özelliklerle doğrudan ilişkilidir. Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı ajanlar (propofol, inhalasyon anestezikleri) plasental bariyeri kolaylıkla geçerek fetal dolaşıma ulaşabilmektedir. Gebelikte artan maternal plazma hacmi ve değişen hepatik metabolizma, ilaçların eliminasyon yarı ömrünü önemli ölçüde etkilemektedir (Gonzaga et al., 2024). Gebelik, hepatik kan akımı, plazma hacmi, plazma protein düzeyleri ve hepatik enzim aktivitesinde önemli değişikliklere yol açarak anesteziklerin farmakokinetiğini etkilemektedir. Gebe hayvanlarda artan kardiyak debi ve plazma hacmi dağılım hacmini yükseltirken, albümin düzeyindeki azalma propofol ve alfaxalon gibi yüksek protein bağlanımlı ajanların serbest fraksiyonunu artırabilir. Bu durum, klinik etkilerin öngörülmesini zorlaştırmaktadır (Gonzaga et al., 2024). Mikrosomal enzim ekspresyonundaki türler arası farklılıklar ve gebelikte artan progesteron/östrojen etkileri, anestezik ajanların metabolik yıkımını değiştirebilmektedir. Köpeklerde hepatik bozukluk koşullarında yapılan PBPK modelleme çalışmaları, propofolün doz ayarlamalarında karaciğer kapasitesinin kritik

olduğunu ortaya koymuştur (Gonzaga et al., 2024). Ayrıca, 2024 yılında yayımlanan retrospektif bir çalışmada, kedi sezarilerinde alfaxalon ve propofol karşılaştırıldığında her iki ajanın da güvenilir olduğu, ancak neonatal canlılık skorları açısından alfaxalonun daha avantajlı olabileceği bildirilmiştir (Lambertini et al., 2024). Benzer şekilde, köpeklerde yapılan bir karşılaştırmalı çalışmada da alfaxalonun maternal ve neonatal sonuçlarda propofole göre küçük avantajlar sağladığı rapor edilmiştir (Rodríguez-Trujillo et al., 2024). Bu veriler, gebelikte hepatik metabolizma değişimlerinin anestezik seçimi ve doz titrasyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir.

1.2.Kardiyyovasküler Etkiler

Anestezik ajanların maternal hipotansiyona neden olması, uteroplasental perfüzyonu kritik düzeyde azaltabilmektedir. Özellikle inhalasyon anesteziklerinin doza bağlı kardiyak depresyon etkisi, fetal hipoksi ve asidoz riskini artırmaktadır. Maternal hipotansiyonun önlenmesi için titrasyonla doz ayarlaması ve vazopressör kullanımı hayati önem taşımaktadır (Tranquilli et al., 2013). Gebelik sırasında kardiyak debi %30 ila %50 oranında artar. Bu artış, erken gebelikte doğrusal olmayan bir şekilde yükselir ve tekil gebeliklerde üçüncü trimesterin başında zirveye ulaşır. Kalp atış hızı da erken gebelikte yükselmeye başlar ve üçüncü trimesterde %10-15 oranında artışla zirveye ulaşır. Sistemik vasküler direnç (afterload) ilk trimesterde azalır, bu da sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu ve dolayısıyla kalp atış hızının yükselmesini tetikler. Atım hacmi %20 ila %30 artarken, plazma hacmi %40 ila %50 artar (Brodbelt, 2023). Plazma hacmi, plasenta ve fetüsün metabolik taleplerini karşılamak için artar ve bu artış 6-8 haftada fark edilir hale gelir, 32 haftada zirveye ulaşır. Kan hacmi ve kardiyak debideki artışlar, önceden var olan yapısal kalp rahatsızlıklarında (örn. kapak lezyonları) dekompansasyona yol açabilir (Brodbelt, 2023). Propofol ve izofluran gibi ajanların klinik dozlarda teratojenik potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir (García-Álvarez et al., 2023; Boller et al., 2025). Sistolik kan basıncı genellikle değişmezken, diyastolik kan basıncı yaklaşık 10 mmHg azalır. Kan basıncındaki dalgalanmalar yaygındır ve maternal pozisyonlama ile sistemik vasküler dirençten etkilenir. Spinal anestezinin neden olduğu hipotansiyon, özellikle vena kava gibi büyük damarların genişlemesine neden olarak maternal kalbe kan dönüşünü azaltır ve dolayısıyla fetüse oksijenli kan tedarikini düşürür (Kumar et al., 2017). Sezaryen doğum sırasında spinal anestezinin neden olduğu maternal hipotansiyon, hem anne hem de fetüs için risk oluşturabilir ve dikkatli bir yönetim gerektirir.

1.3.Asit-Baz Dengesi ve Respiratuar Etkiler

Opioidler ve inhalasyon anestezikleri, fetal respiratuar depresyon ve doğum sonrası apne riskini artırmaktadır. Maternal hiperventilasyonun uteroplasental vazokonstrüksiyona yol açabileceği, hipoventilasyonun ise fetal hiperkapriye neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle perioperatif dönemde maternal arteriyel kan gazlarının yakın monitorizasyonu esastır (Antończyk et al., 2023). Fetal oksijenlenme tamamen plasental transfer yoluyla sağlandığı için maternal ventilasyondaki küçük değişiklikler dahi fetal pH üzerinde ciddi etkiler yaratabilir. Hafif hipokapni uteroplasental kan akımını azaltabilirken, hiperkapni fetal asidoza yol açabilmektedir. Bu nedenle obstetrik anestezi yönetiminde hedefe yönelik ventilasyon kritik öneme sahiptir (Antończyk et al., 2023). Umbilikal kordon kanı pH, baz fazlası ve laktat düzeyleri fetal oksijenlenme için güvenilir biyobelirteçlerdir. Bu parametreler, neonatal canlılıkla doğrudan ilişkilidir ve kullanılan anestezik stratejilerin etkinliğini değerlendirmede önemli birer klinik geri bildirim aracı olarak öne çıkmaktadır (Antończyk et al., 2023; Futema et al., 2022). Deneysel hayvan çalışmalarında da uzun süreli anestezi altında asit-baz dengesinin titizlikle korunmasının neonatal sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (Navarro-Altuna et al., 2025; Lee, 2020). Özellikle sevofluran ve izofluran gibi inhalasyon ajanlarının yüksek konsantrasyonlarda uzun süreli maruziyeti, umbilikal pH'ı düşürerek neonatal asidoz riskini artırabilmektedir (Lambertini et al., 2024). Epidural komponentin eklenmesiyle inhalasyon ajanlarının dozunun azaltılması, hem maternal hemodinamik stabiliteyi hem de neonatal oksijenlenmeyi olumlu yönde etkileyebilmektedir (Rodríguez-Trujillo et al., 2024). Gebelik sırasında solunum hızı genellikle değişmezken, dakika ventilasyonu %30 ila %50 oranında artar. Bu artışın temel nedeni, tidal hacimdeki %40`a varan artıştır. Oksijen tüketimi gebelik sırasında %20 artar ve bu tüketim, kardiyak debideki artışla ayarlanır (Brodbelt, 2023). Gebelik sırasında meydana gelen hiperventilasyon, yükselmiş progesteron seviyeleri, artan metabolik talepler ve artan CO2 üretimi nedeniyledir. Progesteron, CO2 seviyelerine duyarlılığı artırır ve ventilasyonu düzenleyen beyin bölgelerini uyarır. Bu fizyolojik değişiklikler, anestezik ilaçların solunum sistemi üzerindeki etkilerini ve dozaj gereksinimlerini doğrudan etkiler (Brodbelt, 2023).

1.4 Anestezinin Metabolik ve Endokrinolojik Etkileşimleri

Anestezik ajanlar maternal glukoz homeostazını etkileyerek fetal hipoglisemi veya hiperglisemiye yol açabilmektedir. Özellikle stres kaynaklı hiperglisemi, fetal pankreatik beta hücre disfonksiyonu ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres markerlarında görülen artış, fetal hepatik fonksiyonları olumsuz etkileyebilmektedir (Miller & White, 2022). Gebelik, hayvan vücudunda zaten büyük metabolik ve hormonal değişikliklere

yol açar. Anestezi bu süreci daha da karmaşık hale getirir (Tranquilli et al., 2013). Veteriner obstetrik vaka yönetiminde, bu etkileşimlerin anlaşılması kritik öneme sahiptir. Gebelik döneminde hormonal değişimlerin anestezi duyarlılığı üzerindeki etkileri, son yıllarda daha ayrıntılı şekilde incelenmektedir. Leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin, GABA-A reseptör fonksiyonunu ve alt birim ekspresyonunu modüle ederek nöral inhibisyonu etkilediği ve bu durumun anestezik ajanlara olan duyarlılığı değiştirebileceği bildirilmiştir (Grassi et al., 2020). Bu hormonal etkileşimler, özellikle gebelikteki nörofizyolojik dengeyi etkileyerek neonatal sonuçları doğrudan etkileyebilir. Bu nedenle, anestezi protokolü belirlenirken endokrin parametrelerin dikkate alınması önerilmektedir.

1.6 Glukoz ve Lipid Metabolizması:

1.6.1 Hiperglisemi: Anestezik ajanlar, stres tepkisini tetikleyerek katekolaminler ve kortizol gibi hormonların salınımını artırabilir. Bu hormonlar, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez süreçlerini hızlandırarak kan şekerinde artışa (hiperglisemi) neden olur. Bu biyokimyasal yolak, insülin direncini artırarak metabolik dengeyi bozabilir. Ayrıca, sevofluran anestezisi altındaki gebe sığırlarda hipergliseminin yanı sıra insülin duyarlılığında da geçici bir azalma olduğunu ve bunun fetal glikoz homeostazını etkileyebileceğini göstermiştir (Miller & White, 2022).

1.6.2 Lipid Peroksidasyonu: Anestezi, lipid peroksidasyonunu artırarak hücre zarı bütünlüğünü bozar. Bu hasar, özellikle ilaç metabolizmasında ve atılımında kritik rol oynayan karaciğer ve böbrek gibi organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Bu hasarın şiddeti, serumda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi karaciğer enzimlerinin seviyelerindeki yükselişlerle takip edilebilir. Ayrıca, sevofluran ve propofol anestezisinin, yavru köpeklerde MDA seviyelerini ve karaciğer enzimlerini farklı derecelerde artırdığını, bu da her iki ajanın da hepatik strese yol açabileceğini düşündürmektedir (Chen et al., 2023).

1.6.3 Hormonal Duyarlılık: Gebelik sırasında artan progesteron ve östrojen seviyeleri, anestezik ajanların hedef reseptörlerine olan duyarlılığını artırır (Vakkalanka et al., 2020). Özellikle, GABA-A reseptörleri üzerinde nörosteroidler olarak etki eden progesteron metabolitleri, anesteziğin sedatif etkisini güçlendirir. Bu sinerjik etki, gebelerde daha düşük anestezik dozajlarının neden yeterli olduğunu biyokimyasal bir temele oturtur. Bu hormonal değişiklikler, aynı zamanda fetal beyin gelişimini de etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada gebe koyunlarda allopregnanolon (bir progesteron metaboliti) seviyelerinin, fetal beyindeki GABAerik tonusu (merkezi sinir sistemindeki genel inhibisyon (baskılama, yavaşlatma)

seviyesini veya "atmosferini" tanımlanmasıdır.) modüle ederek anestezik ajanların nörotoksik etkilerini potansiyel olarak değiştirebileceğini öne sürmüştür (Davis et al., 2022). Özellikle atlar, sığırlar ve küçük hayvanlarda hormon seviyelerindeki bu dalgalanmaların anestezi yönetimi üzerindeki etkileri, veteriner anesteziyoloji alanında devam eden bir araştırma konusudur.

1.6.4 Termal Regülasyon: Anestezinin termoregülatuar etkileri fetal hipotermi riskini artırmaktadır. Maternal hipotermi, uteroplasental vazokonstrüksiyon yoluyla fetal oksijenasyonu bozabilmektedir. Bu nedenle perioperatif maternal normoterminin korunması fetal sağkalım için kritik öneme sahiptir.

2. Farmakokinetikten Epigenetiğe: Anestezik Ajanların Plasental Bariyeri Geçişi ve Uzun Vadeli İmmünomodülatuar Etkileri

Plasenta, anne ve fetüs arasında bir bariyer görevi görse de, birçok anestezik ve analjezik ajan lipofilik özellikleri nedeniyle bu bariyeri geçebilir. Lokal anestezikler (örneğin lidokain ve bupivakain) sistemik emilimleri sınırlı olduğu ve plasenta geçişleri düşük olduğu için genellikle tercih edilmektedir (Ting Hoon et al., 2023). Bu durum, fetüs üzerindeki potansiyel yan etkileri minimize etmeye yardımcı olur. Öte yandan, intravenöz genel anestezikler (propofol, alfaxalon) ve inhalasyon ajanları (izofluran, sevofluran), lipofilik özellikleri nedeniyle plasentayı kolayca geçebilir ve fetüs üzerinde sedatif etki oluşturabilir (Foster et al., 2022). Fetüste solunum depresyonu, bradikardi ve asidoz gibi durumlar gelişebilir. Bu etkiler, doğumdan hemen sonra neonatal resüsitasyon gereksinimini artırabilir (Boller et al., 2025). Bu durum, hem anne hem de fetüs için risk oluşturabilir. Anestezik maddelerin plasental bariyeri kolayca geçerek fetüs üzerinde olumsuz etkiler görülmesine yol açtığı bilinmektedir (Foster et al., 2001; Okur & Polat, 2020). Anesteziklerin fetüse geçişi lipofilisite, molekül ağırlığı, iyonizasyon ve protein bağlanımı gibi farmakokinetik parametrelerle belirlenmektedir. Güncel sistematik derlemeler, propofol, alfaxalon, izofluran ve sevofluran gibi ajanların plasental bariyeri geçebildiğini, ancak neonatal sonuçlar açısından intravenöz indüksiyon ajanlarının çoğu zaman daha avantajlı olduğunu göstermektedir (Navarro-Altuna et al., 2025; Lambertini et al., 2024). Doğum sonrası canlılığı etkileyen biyokimyasal belirteçler (glukoz, kortizol, laktat, oksidatif stres göstergeleri) üzerine yapılan araştırmalar, multimodal analjezi ve uygun sıvı yönetiminin neonatal sağkalımı artırdığını ortaya koymuştur (Veronesi & Panzani, 2023). Ayrıca, insan ve deneysel hayvan verileri

gebelikte anesteziye maruziyetin uzun vadeli nörogelişimsel ve epigenetik etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir; özellikle histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve gen ekspresyonu bozuklukları bu süreçte rol oynamaktadır (Zhou et al., 2023; Cabrera et al., 2021). Bu nedenle veteriner obstetrik pratikte düşük doz, kısa etkili ajanlar, hızlı doğum ve standart neonatal resüsitasyon protokolleri önerilmektedir. Translasyonel literatür, sevofluran ve izofluran gibi ajanların fetal beyin gelişimi üzerinde apoptotik ve davranışsal etkiler yaratabileceğini göstermektedir (Andropoulos, 2018). Güncel araştırmalar, epidural + izofluran kombinasyonunun yalnız başına genel anesteziye göre neonatal canlılık açısından avantajlı olduğunu göstermektedir (Garcia et al., 2023). Bu yaklaşım, sistemik anestezik ihtiyacını azaltarak fetal maruziyeti en aza indirmektedir. Epidural analjezi, doğum sırasında ağrı yönetimi için en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilir ve annelerin uyanık kalmasına ve doğum sürecine aktif olarak katılmasına olanak tanır.

3. Veteriner Hekimlikte Neonatal Resüsitasyon Stratejileri: Farmakolojik Antagonizma ve Adjunkt Non-Farmakolojik Müdahaleler

Opioid kullanımına bağlı neonatal solunum depresyonu durumlarında, nalokson gibi opioid antagonistleri ile müdahale edilmesi önerilmektedir (Weber et al., 2017). Ayrıca, propofol ile indüksiyonun neonatal depresyonu minimalize ettiği, ancak uygulama zamanlaması ve dozun titizlikle ayarlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Yenidoğanlarda kardiyopulmoner resüsitasyon için VG20 (Genellikle başın en üst noktasında, kulakların uçlarından hayali bir çizgi çekilerek başın tam ortasında bulunan. "Yüzüncü Buluşma" veya "Baihui" olarak da bilinen yerdir) ve K1 (Ayak tabanında, parmaklar büküldüğünde oluşan çukurun içinde yer alır ve "Fışkıran Kaynak" anlamına gelir.) akupunktur noktalarının etkili olduğu ve solunum paterninde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Lee et al., 2019). Bu, non-farmakolojik yaklaşımların da neonatal resüsitasyonda potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Veteriner obstetrik anestezide intravenöz propofol ile inhalasyon ajanı izofluran arasında neonatal sonuçlar açısından farklar bildirilmiştir. Propofol ile indüksiyon, kısa etki süresi ve hızlı maternal iyileşme sağlamasının yanı sıra, sınırlı plasental geçiş ile neonatal depresyon riskini azaltabilir (Foster et al., 2022). İzofluran ise titrasyon avantajı sunsa da lipofilik yapısı nedeniyle fetüste depresyon riskini artırabilir. Yenidoğan kedi ve köpeklerde hipoksi veya anestezik maddelerin yan etkisine bağlı olarak depresyon oluşabilmektedir. Özellikle sezaryen operasyonlarında anestezik maddelerin plasental bariyeri kolayca geçerek fetüs üzerinde olumsuz etkiler görülmesine yol açtığı belirtilmiştir.

Anesteziklerin nörogelişimsel süreçleri etkileyebileceği hayvan modellerinde gösterilmiştir. Tekrarlayan izofluran uygulamasının yenidoğan ratlarda öğrenme ve bellek üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (Kukanich et al., 2022).

4. Pediatrik ve Neonatal Hastalarda Anestezi: Fizyolojik Farklılıklar, Metabolik Riskler ve Güvenli Protokol Tasarımı İlkeleri

Veteriner hekimlerin yavru hayvanlarda anestezi yapma ihtiyacı gün geçtikçe artmaktadır. Kedi ve köpek yavrularının anestezisi kolaydır ve başarı ile uygulanabilir, ancak özel bir dikkat gerektirir. Pediatrik hastalarda anestezi uygulaması, yetişkin hayvanlara göre farklı fizyolojik özellikler nedeniyle daha karmaşık bir süreçtir. Yavru hayvanlarda yüksek alveolar ventilasyon ve akciğerlerdeki gaz geçişi fazla olması, anestezik ajanların daha hızlı etki göstermesine neden olur. Doğumda neonatlar glikoz üretimi için plasental destekten yoksun kalırlar ve bu durum hipoglisemi riskini artırır (Mathews, 2005). Bu nedenle, pediatrik anestezi protokollerinin dikkatli bir şekilde planlanması ve uygulanması kritik öneme sahiptir.

5. Veteriner Obstetrik Anestezide Neonatal Mortalite: Prevalans, Risk Faktörleri ve Anestezik Ajan Seçiminin Kritik Rolü

Köpeklerde neonatal mortalite oranı komplike ve komplike olmayan doğumları takiben %9.23-26 olarak bildirilirken, yavru kedi mortalite ortalaması safkan kedilerde daha yüksek seviyelerde görülmektedir (Garcia et al., 2023). Sezaryen operasyonu sırasındaki ölü doğum oranı %5-15 olarak bildirilmektedir. Neonatal mortalite oranı ise komplike ve komplike olmayan doğumlar arasında farklılık göstermektedir (Weber & Mosing, 2017). Bu yüksek mortalite oranları, anestezi protokollerinin neonatal sonuçlar üzerindeki kritik etkisini vurgulamaktadır. Yenidoğan mortalite çalışmalarında ksilazin'in en yüksek neonatal mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir (Heit et al., 2018). Bu bulgular, anestezik ajan seçiminin neonatal canlılık üzerindeki doğrudan etkisini göstermektedir.

6. Pediatrik ve Neonatal Dönemde Anesteziye Maruziyetin Nörogelişimsel Sonuçları: Moleküler Mekanizmalar ve Uzun Vadeli Etkiler

Anesteziye erken maruziyetin nöral gelişimi bozduğu farklı hayvan çalışmalarında doğrulanmakla beraber insanlar için geçerliliği belli değildir. Fetal büyüme kısıtlılığı olan bebekler komplike ve kesin mikroyapısal beyin anomalileri ile karşılaşabilmektedir (Della Gatta et al., 2023). Nörogelişimsel skor ve anesteziye ilk maruziyet yaşı, maruz kalınan

anestezi sayısı arasında önemli korelasyonlar bulunmaktadır (Lee et al., 2019). Bu bulgular, özellikle erken yaşta anestezi maruziyetinin uzun vadeli nörogelişimsel sonuçlar üzerindeki potansiyel etkilerini vurgulamaktadır. Sevofluran ve deksmedetomidin gibi anestezik ajanların bebek ratlarda nörogelişim üzerindeki etkileri araştırılmış ve bu ajanların dikkatli kullanımının gerekliliği ortaya konmuştur (Murphy & Baxter, 2013). Deksmedetomidin'in sevofluran kaynaklı nörolojik hasarı azalttığı gösterilmiştir (Gao et al., 2022). Gelişmekte olan fetal beyin, anestezik ajanların nörotoksik etkilerine karşı özellikle hassastır. N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ve GABA agonisti ajanların, apoptotik nöronal hücre ölümünü tetikleyerek nörogelişimsel bozukluklara yol açtığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etki özellikle sinaps oluşumunun pik yaptığı trimesterlerde daha belirgindir (Jevtovic-Todorovic et al., 2003).

7. Sezaryen ve Vaginal Doğumun Neonatal Adaptasyon Üzerindeki Farklı Etkileri: Anestezi Protokolünün Belirleyici Rolü

Doğum şeklinin (normal doğum veya sezaryen) neonatal parametreler üzerindeki etkisi, büyük ölçüde uygulanan anestezi protokolü ile ilişkilidir. Normal doğumlar genellikle daha az invaziv ve daha az anestezi gerektiren süreçler olduğundan, yenidoğanlar anestezik ajanların sistemik etkilerine daha az maruz kalır. Ancak, sezaryen operasyonlarında kullanılan anestezi tipi, neonatal canlılık ve adaptasyon üzerinde belirleyici bir rol oynar. Bu nedenle, bir sezaryen operasyonunda anesteziyoloğun amacı, hem anne için yeterli anesteziyi sağlamak hem de yavruya geçen ilaç miktarını en aza indirmektir.

7.1. Genel Anestezi ile Sezaryen: Genel anestezi (örn. izofluran veya sevofluran ile) altında gerçekleştirilen sezaryen operasyonları, doğumun hızla tamamlanmasını sağlasa da, anestezik ajanların lipofilik yapısı nedeniyle plasentadan fetüse hızlıca geçişine neden olur. Bu durum, yenidoğanda solunum depresyonu, bradikardi ve sedasyon riskini artırır. Özellikle indüksiyon ile yavrunun doğumu arasındaki sürenin uzaması, bu ajanların fetal dolaşımda birikmesine yol açarak neonatal depresyonu derinleştirebilir (Boller et al., 2025). Genel anestezi altındaki annelerde ortaya çıkabilen maternal hipotansiyon, fetüsün oksijenlenmesini de olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, genel anestezi seçildiğinde, en düşük etkili doz ve en kısa indüksiyon-doğum süresi hedeflenmelidir.

7.2. Bölgesel Anestezi (Epidural) ile Sezaryen: Bölgesel anestezi (örn. epidural anestezi) ile yapılan sezaryen operasyonları, genellikle neonatal canlılık açısından daha avantajlı kabul edilir. Bölgesel anesteziklerin (ropivakain, lidokain) sistemik emilimi ve dolayısıyla plasenta

geçişi daha sınırlı olduğundan, yavru anestezik ajanların olumsuz etkilerine çok daha az maruz kalır (Steele & Grubb, 2018).

8. Doğum Şekli ve Anestezi Protokolünün Neonatal Adaptasyon Üzerindeki Etkisi: Fizyolojik Stres Yanıtının Modülasyonu ve Klinik Sonuçları

Anestezi, doğum şekli ile birlikte yenidoğanın hormonal stres yanıtını da etkiler. Normal doğum sırasında ortaya çıkan fizyolojik stres hormonları (katekolaminler), yenidoğanın solunum ve dolaşım sisteminin dış dünyaya adaptasyonunu kolaylaştırırken, sezaryenle doğan yavrular bu hormonal uyarılmadan yoksun kalabilirler. Anestezi seçiminin bu fizyolojik yanıtları nasıl modüle ettiği üzerine yapılan araştırmalar devam etmektedir. Bu nedenle, sezaryen durumunda anestezi seçiminin, sadece operasyonun kendisi için değil, aynı zamanda yenidoğanın ilk saatlerdeki adaptasyonu için de önemli bir karar olduğu vurgulanmaktadır. Sonuç olarak, doğum şeklinin neonatal parametreler üzerindeki etkisi, anestezi protokolü ile doğrudan ilişkilidir. Genel anestezi ile yapılan sezaryenler neonatal depresyon riskini artırabilirken, bölgesel anestezi genellikle daha iyi neonatal sonuçlarla ilişkilidir. Veteriner hekimler, obstetrik anestezi kararını verirken, hem anne hayvanın sağlığını hem de yavruların maruz kalacağı potansiyel anestezik etkileri titizlikle değerlendirmelidir.

9. Epidural Anestezi ve Bölgesel Teknikler

Epidural anestezi, karın ve pelvik bölgede etkili blokaj sağlayarak intraoperatif ağrıyı azaltmak, sistemik ilaç ihtiyacını düşürmek ve dolaylı olarak fetüs üzerindeki depresif etkileri azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Köpeklerde yapılan çalışmalarda, epidural uygulamanın postoperatif opioid ihtiyacını azalttığı ve maternal hipotansiyon insidansını artırmadığı gösterilmiştir (Steagall et al., 2017). Epidural analjezi, doğum sırasında annenin ağrıya karşı stres yanıtını azaltırken, hormonal denge üzerinde minimal etkiye sahiptir (Tsitsilianou et al., 2022). Son yıllarda yapılan araştırmalar, epidural anestezi uygulamalarının veteriner obstetrikte yaygınlaştığını ve çeşitli türlerde etkinliğini kanıtladığını göstermektedir. Özellikle sığır ve at gibi büyük hayvanlarda sezaryen operasyonlarında epidural anestezi, hem anne hem de yavru için güvenli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

9.1. Epidural Anestezinin Faydaları

Epidural anestezi, genel anestezi ile kombine edildiğinde, inhalasyon veya intravenöz anestezik ajanların dozajını önemli ölçüde azaltarak ("anesthetic-sparing effect") maternal ve fetal depresyon riskini minimize eder. Bu kombinasyon, daha dengeli, stabil ve etkili bir intraoperatif anestezi ve postoperatif ağrı yönetimi sağlar. Özellikle sezaryen gibi majör abdominal cerrahilerde, epidural blok postoperatif opioid ihtiyacını ortalama %70-80 oranında azaltır, bu da sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkileri sınırlayarak annenin yavrularıyla daha çabuk ve güvenli bir şekilde etkileşime girmesine olanak tanır (Doebeli et al., 2023; Grubb & Lobprise, 2020). Köpeklerde yapılan prospektif bir klinik çalışma, sezaryen sonrası epidural ropivakain uygulanan gruplarda, sadece sistemik opioid alan grupla kıyaslandığında, ağrı skorlarının anlamlı derecede düşük olduğunu ve analjezik tasarrufunun sağlandığını rapor etmiştir (Campoy et al., 2021). Bölgesel anestezi için kullanılan lokal anesteziklerin (ropivakain, lidokain) sistemik emilimi ve plasenta geçişi sınırlıdır. Bu sayede fetüs, anesteziklerin olumsuz etkilerine daha az maruz kalır. Köpeklerde epidural anestezi uygulanan yavruların, genel anestezi uygulananlara göre daha yüksek Apgar skorlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir (Garcia et al., 2023). Ayakta veya hafif sedasyon altında yapılan sezaryen gibi obstetrik prosedürlerde, annenin bilincini koruyarak operasyonun daha güvenli bir şekilde yönetilmesine olanak tanır. Bu, özellikle sığır gibi büyük hayvanlarda hayati öneme sahiptir (Purohit, 2021). Epidural anestezi, pelvik ve abdominal kaslarda gevşeme sağlayarak cerrahi alanı genişletir ve operasyonun daha kolay ve hızlı tamamlanmasına yardımcı olur (Bennett, 2019).

9.2. Epidural Anestezinin FaydalarıDezavantajları ve Riskleri:

Epidural anestezi, sempatik sinir blokajına bağlı olarak vazodilatasyona yol açabilir ve bu da maternal hipotansiyona neden olabilir. Gebelik sırasında zaten artmış olan venöz kompresyonla birleştiğinde, bu durum uteroplasental perfüzyonu ciddi şekilde azaltarak fetal distress riskini artırabilir. Bu nedenle, kan basıncı sürekli olarak yakından izlenmeli ve hipotansiyon durumunda hızla sıvı tedavisi veya vazopresör ajanlarla (örn. ephedrine, phenylephrine) müdahale edilmelidir (Lopez & Mosing, 2023; Dzikowski et al., 2022). Özellikle köpeklerde yapılan bir çalışma, epidural anestezi sonrası maternal ortalama arteriyal basıncın %20'den fazla düşüşünün, yavrularda düşük 1. dakika Apgar skorları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Futema et al., 2022). Yanlışlıkla damar içi enjeksiyon veya yüksek doz kullanımı, lokal anestezik sistemik toksisitesine (LAST) yol açabilir. Bu durum,

kardiyovasküler kollaps veya nörolojik belirtiler (konvülsiyonlar, kas seğirmeleri) gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (Holborow & Hocking, 2012). Uygulama sırasında aspirasyon ve düşük doz kullanımı bu riski azaltmak için esastır (Steele & Grubb, 2018). Epidural boşluğun doğru bir şekilde bulunması, özellikle obez veya anatomik varyasyonları olan hayvanlarda zor olabilir. Ultrason rehberliği gibi modern teknikler bu zorlukları aşmaya yardımcı olsa da, kör teknikler hata riskini artırır. Yanlışlıkla intratekal veya damar içi enjeksiyon, istenmeyen etkiler yaratabilir. Yüksek dozlarda lokal anestezik kullanımı, geçici motor blokajına neden olabilir. Bu durum, özellikle doğum sonrası mobilizasyonun önemli olduğu durumlarda dezavantaj oluşturur (Kukanich et al., 2022).

9.3. Hayvanlarda Uygulanan Diğer Bölgesel Anestezi Teknikleri

Epidural anestezinin yanı sıra, veteriner hekimlikte obstetrik ve pelvik bölge cerrahileri için çeşitli diğer bölgesel anestezi teknikleri de kullanılmaktadır.

9.3.1 Paravertebral Sinir Blokajı: Sığır ve diğer ruminantlarda ayakta yapılan sezaryen operasyonları için en yaygın ve etkili yöntemlerden biridir (Purohit, 2021). Bu teknikte, torakolomber bölgedeki spinal sinirler bloke edilerek geniş bir karın duvarı alanında his kaybı sağlanır. Ruminantlarda genel anestezi ve yatış pozisyonunun getirdiği regürjitasyon ve aspirasyon pnömonisi risklerini ortadan kaldırması nedeniyle büyük avantaj sağlar (Purohit, 2021).

9.3.2 Pudendal Sinir Blokajı: Koyun ve keçilerde perineal bölgeye yönelik cerrahi prosedürler (vajinal prolapsus onarımı gibi) için etkili bir analjezi sağlar. Bu teknik, rektal veya perikutan yaklaşımlarla uygulanabilir ve perineumun, vulvanın ve vajinanın duyarlılığını bloke eder (Alagar et al., 2021).

9.3.3 Sakrokoksigeal (SC) Blokajı: Özellikle kedi ve küçük köpeklerde kuyruk ve perineal bölge cerrahileri için epidural anesteziye alternatif olarak kullanılır. Daha düşük seviyede uygulandığı için sistemik riskleri minimaldir ve postoperatif ağrı kontrolü için oldukça etkilidir (Kukanich et al., 2022).

9.3.4 Quadratus Lumborum (QL) Blokajı: Son yıllarda özellikle küçük hayvanlarda karın cerrahileri için popülerlik kazanmış bir tekniktir. Ultrason rehberliğinde uygulanan bu blokaj, karın duvarının geniş bir kısmında etkili analjezi sağlayarak postoperatif opioid ihtiyacını azaltmaktadır (García-Álvarez et al., 2023).

Bu çeşitli bölgesel anestezi teknikleri, veteriner hekimlere hayvan türüne, operasyonun tipine ve hastanın genel durumuna göre esnek ve güvenli anestezi protokolleri oluşturma imkanı sunmaktadır.

10. Tür Spesifik Anestezi Protokollerinde Fizyolojik ve Anatomik Farklılıklar

Kedi, köpek, at ve sığır gibi farklı hayvan türlerinin fizyolojik ve anatomik özellikleri, obstetrik anestezi protokollerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler tüm türlerde görülse de, bu değişikliklerin derecesi ve anesteziye etkileri türler arasında önemli farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, anestezik ajan seçimi, dozaj, uygulama teknikleri ve maternal ile fetal risklerin yönetimini doğrudan etkiler (Taylor, Mitchell, & Cooper, 2021).

10.1 Küçük Hayvanlar (Kedi ve Köpek):

Küçük hayvanlarda sezaryenler genellikle genel anestezi altında gerçekleştirilir. Bu türlerde, gebelik sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler insanlardakine benzer olsa da, fetusların anne vücut ağırlığına oranı daha yüksektir. Köpeklerde fetus ağırlığı annenin yaklaşık %16'sını, kedilerde ise %13'ünü oluşturabilir (Cameron-Blackie, 2023). Bu durum, karın içi basıncını ve abdominal distansiyonu artırarak solunum ve dolaşım sistemi üzerindeki baskıyı artırır.

10.1.1 Anatomik ve Fizyolojik Zorluklar: Artan abdominal basınç, özellikle sırtüstü pozisyonda (dorsal recumbency) vena kava'yı sıkıştırarak venöz dönüşü azaltabilir. Bu durum, maternal hipotansiyona ve fetal perfüzyonun bozulmasına yol açabilir. Bu riski azaltmak için, hastanın pozisyonlamasına dikkat edilmeli ve uterusun kaudal vena cava üzerindeki baskısı mümkün olduğunca azaltılmalıdır (Garcia et al., 2023). Brakiyosefalik ırklar (pug, bulldog gibi) zaten solunum yolu anatomik sorunlarına sahip oldukları için anestezi riski daha yüksektir ve aspirasyon pnömonisine yatkınlıkları fazladır (Cameron-Blackie, 2023).

10.1.2 Anestezik Seçimi: Bireysel vaka değerlendirmesi ve ırk özellikleri önemlidir. Genel anestezi indüksiyonu için alfaxalone, hızlı indüksiyon ve minimal neonatal depresyon riski nedeniyle genellikle tercih edilen ajan olarak önerilmektedir. Alfaxalone'un köpeklerde indüksiyon ajanı olarak kullanımına ilişkin güncel veriler bulunmaktadır (García-Álvarez et al., 2023).

10.2 Büyük Hayvanlar Atlar :

Büyük hayvanlarda sezaryen operasyonları, küçük hayvanlara göre daha farklı fizyolojik ve anatomik zorluklar içerir ve genellikle ayakta veya lateral recumbency pozisyonunda lokal anestezi altında gerçekleştirilir.

10.2.1 Atlar (Equine): Sezaryen, atlar için ciddi bir cerrahi prosedürdür ve sıklıkla acil durum olarak ele alınır.

10.2.2 Anatomik ve Fizyolojik Zorluklar: Atların büyük cüsseleri ve ağır uterusları, genel anestezi altında sırtüstü pozisyonda kalbe venöz dönüşü ve solunumu ciddi şekilde engelleyebilir (Ellerbrock & Wehrend, 2023)). Bu nedenle, genel anestezi altında operasyonlar genellikle lateral recumbency pozisyonunda yapılır veya mümkünse lokal anestezi ile sedasyon tercih edilir (Johnston, 1992).

10.2.3 Anestezik Seçimi: Xylazine gibi sedatifler maternal hipotansiyona neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Anestezi indüksiyonu sırasında artan oksijen tüketimi nedeniyle hipoksemi hızlıca gelişebileceğinden, hızlı indüksiyon ve entübasyon teknikleri hayati önem taşır. Anestezinin devamlılığı için kullanılan ajanların (örn. İzofluran, Sevofluran) düşük dozlarda tutulması fetal depresyon riskini azaltır (Schulze et al., 2007).

10.3 Sığırlar (Bovine) ve Diğer Ruminantlar:

10.3.1 Anatomik ve Fizyolojik Zorluklar: En belirgin özellik, gebeliğe bağlı olarak zaten artmış olan karın içi basıncının, anestezi sırasında rumen gazlarının baskısıyla solunum sıkıntısına yol açması ve regürjitasyon (mide içeriğinin ağıza gelmesi) riskini artırmasıdır. Bu durum aspirasyon pnömonisi için büyük bir risk oluşturur. Bu riskleri minimize etmek amacıyla, sığırlarda sezaryen genellikle ayakta, lokal veya bölgesel anestezi altında gerçekleştirilir (Purohit, 2021).

10.3.2 Anestezik Seçimi: Ayakta yapılan operasyonlarda, özellikle paravertebral sinir bloğu, cerrahi alanın tamamına yayılan ve minimum lokal anestezik kullanımıyla etkili bir yöntem olarak tercih edilir. Xylazine gibi sedatifler bu operasyonlarda kullanılsa da, düşük dozlarda tutulmalı ve canlı fetusların etkilenmemesi için dikkatli olunmalıdır (Purohit, 2021).

11. Maternal Komorbiditelerin Anestezi Seçimine Etkisi

Anne hayvanın gebelik öncesi veya gebelik sırasında ortaya çıkan komorbiditeleri (örneğin kalp hastalığı, diyabet, obezite), anestezi riskini önemli ölçüde artırır. Bu durumlar, anestezi protokolünün daha dikkatli bir şekilde planlanmasını ve yoğun monitörizasyon gerektirmesini sağlar. Kardiyak sorunu olan bir hastada anestezi, kalp yükünü artırabileceği için dikkatli seçilmiş ajanlar ve teknikler kullanılmalıdır (Taylor, Mitchell, & Cooper, 2021). Diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklarda ise kan şekeri kontrolünün sağlanması kritik öneme sahiptir. Anestezi uzmanı, tüm bu faktörleri değerlendirerek anne ve fetüs için en güvenli anestezi protokolünü belirlemelidir.

12. Doğum Sonrası Analjezi Stratejileri

Doğum sonrası ağrı yönetimi, anne hayvanın konforu, yavrularıyla ilgilenebilmesi ve iyileşme sürecinin hızlanması açısından hayati önem taşır. Bu dönemde kullanılan analjezik ilaçların, emzirme yoluyla yavrulara geçme potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. NSAİİ'ler (Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar) ve opioidler bu dönemde sıklıkla kullanılır (Mathews, 2005). Ancak, her ilacın süte geçiş oranı ve yavrular üzerindeki olası yan etkileri (sedasyon, solunum depresyonu gibi) dikkatle değerlendirilmelidir. Çoklu modal analjezi (multimodal analgesia) yaklaşımı, daha düşük dozlarda farklı ilaçları bir arada kullanarak yan etki riskini azaltmak ve etkin ağrı kontrolü sağlamak için ideal bir yöntemdir (Grubb & Lobprise, 2020).

13. Anestezi Uygulamalarında Dozaj ve Zamanlamanın Önemi

Veteriner obstetrik anestezi yönetiminde ilaçların dozajı ve uygulama zamanlaması, anne ve fetüsün sağlığı açısından hayati bir öneme sahiptir. Özellikle inhalasyon ajanları ve lokal anesteziklerin dozlarının, tür ve vaka özelinde titizlikle ayarlanması gerekmektedir. Yüksek doz veya yanlış uygulama, maternal toksisiteye ve neonatal depresyona yol açabilir (Adams et al., 2022).

13.1 İndüksiyon-Doğum Arası Süre: Sezaryen operasyonlarında indüksiyon (anestezi başlangıcı) ile yavrunun doğumu arasındaki sürenin uzaması, fetüsün anestezi ajanlarına maruziyetini artırır. Bu durum, neonatal solunum depresyonunun derinleşmesine neden olabilir. Bu nedenle, operasyonun hızlı ve etkin bir şekilde tamamlanması, neonatal canlılık oranlarını doğrudan etkiler. Köpeklerde yapılan retrospektif bir çalışma, anestezi süresinin 80

dakikadan fazla olmasının ve indüksiyondan cerrahi başlangıcına kadar geçen sürenin 30 dakikadan uzun olmasının neonatal mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Adams et al., 2022).

13.2 Dozaj Kontrolü ve Toksisite: Lokal anesteziklerin kullanımında, sistemik toksisite (LAST) riskini en aza indirmek için toplam dozun vücut ağırlığına göre sınırlandırılması önemlidir. Örneğin, köpeklerde lidokain için toplam dozun 8 mg/kg'ı, kedilerde ise 5 mg/kg'ı aşmaması önerilmektedir (Ryan & Wagner, 2006). Genel anestezi sırasında uygulanan ilaçların dozajı, anestezi derinliğini doğru bir şekilde sürdürmek ve fetal depresyonu önlemek için sürekli olarak izlenmeli ve ayarlanmalıdır. Kedilerde yapılan bir çalışma, anestezi indüksiyonu için alfaxalone veya propofolün uygun olduğunu ve alfaxalone'un daha stabil kardiyovasküler parametreler sağlayabileceğini belirtmektedir (Lambertini et al., 2024).

14. Pediatrik Anesteziye Bağlı Nörotoksisite: Apoptotik Yolaklar, Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres Üzerinden Moleküler Bir İnceleme

Anestezik ajanların erken yaşta, özellikle neonatal dönemde maruziyeti, merkezi sinir sistemi gelişimini etkileyebilme potansiyeli nedeniyle önemli bir endişe kaynağıdır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, bu konuya ışık tutmaktadır. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, inhalasyon anesteziklerinin fetal ve neonatal beyin gelişimi üzerindeki potansiyel nörotoksik etkilerini ortaya koymuştur. Özellikle sevofluran ve izofluran gibi ajanların, nöronal apoptozu (programlanmış hücre ölümünü) indükleyerek ve sinaptik gelişimi bozarak nörogelişimsel bozulmalara yol açtığı bilinmektedir. Bu süreçte glial hücre aktivitesindeki artış da önemli bir rol oynar. GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) ve S100B gibi biyobelirteçlerin ekspresyonundaki artış, bu toksik etkinin objektif göstergeleri olarak değerlendirilmektedir (Jevtovic-Todorovic et al., 2003; Lee et al., 2017). Ayrıca, deksmedetomidin gibi ajanların nöroprotektif etkileri, apoptotik yolakları inhibite etmesi ve nöroinflamasyonu azaltması nedeniyle bu riskleri azaltmak için alternatif protokol geliştirme sürecinde önem kazanmıştır (Sanders & Davidson, 2020; Peng et al., 2022). Anesteziklerin genç hayvanlarda nörogelişimsel süreçler üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri, moleküler düzeyde önemli biyokimyasal değişikliklerle ilişkilidir (Vutskits & Xie, 2016). Özellikle köpek ve kediler gibi veteriner hastalarında, erken yaşta yapılan anestezinin beyin gelişimi üzerindeki etkileri dikkatle incelenmelidir; zira bu türlerde de benzer nörotoksik mekanizmaların aktive olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Martin-Flores, 2019).

14.1 Apoptotik Yolaklar: Apoptotik Yolaklar: Anestezik ajanlar (ketamin, izofluran, propofol), nöronal hücrelerdeki apoptotik (programlanmış hücre ölümü) proteinlerin dengesini bozabilir. Pro-apoptotik proteinlerin (Bax, Bak) ekspresyonunu artırırken, anti-apoptotik proteinlerin (Bcl-2, Bcl-xL) ekspresyonunu azaltarak sinir hücrelerinde apoptozu tetiklerler. Bu durum, sinaptik bağlantıların kaybına ve nöronal ölüme yol açarak beyin gelişimini olumsuz etkileyebilir (Jevtovic-Todorovic et al., 2003). Özellikle, apoptozu başlatan ve yürüten ana enzim olan kaspaz-3 aktivasyonu, anesteziye maruz kalan beyin dokusunda yaygın olarak gözlemlenir ve veteriner nöroloji araştırmalarında kritik bir biyobelirteç olarak kullanılır. Deneysel çalışmalar, propofolun nöronal hücre kültürlerinde kaspaz-3 aracılı apoptotik yolakları doğrudan aktive ettiğini göstermektedir (Bercker et al., 2019). Benzer şekilde, pediatrik sıçan modellerinde yapılan araştırmalar, propofol maruziyetinin hipokampüstü nöronlarda Bcl-2/Bax oranını anlamlı şekilde düşürdüğünü ve apoptozu indüklediğini kanıtlamıştır (Wang et al., 2020).

14.2 Mitokondriyal Disfonksiyon: Anestezik ajanların plasenta yoluyla geçişi sonrası neonatal dokularda oksidatif stresin artması, mitokondriyal disfonksiyonun temel mekanizmalarından biri olarak tanımlanmıştır. Propofol gibi ajanların mitokondriyal biyogenezi baskılayarak ATP üretimini azalttığı ve bu etkinin neonatal hipoksiye yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (Xiao et al., 2020). Özellikle neonatal farelerde propofolün hipokampal nöronlarda mitokondriyal iç membran hasarı, krista bozulması ve matris yoğunluğunda azalma gibi etkiler yaratarak mitokondriyal fonksiyonu bozduğu bildirilmiştir (Xiao et al., 2020). MDA (Malondialdehit) ve SOD (Süperoksit Dismutaz) gibi klasik parametrelerin yanı sıra, mitokondriyal DNA hasarı ve sitokrom C salınımı gibi yeni biyokimyasal göstergeler de değerlendirme sürecine dahil edilmiştir. Anestezik ajanlar, hücrelerin enerji santralleri olan mitokondrinin elektron taşıma zincirini inhibe edebilir. Bu inhibisyon, başta Kompleks I ve Kompleks IV olmak üzere, ATP üretimini önemli ölçüde azaltır. Azalan enerji, nöronların normal işlevlerini sürdürmesini engeller ve hücresel stresi artırır (Wang et al., 2016). Ayrıca, mitokondriyal membran potansiyelinin (MMP) bozulması, sitokrom c'nin mitokondri dışına sızmasına yol açarak hücre içinde apoptozu daha da teşvik eder. Özellikle köpek ve kedilerde serebral kan akımının azalmasıyla birlikte bu süreçler, fetal hipoksinin nörotoksik etkilerini pekiştirir.

14.3 Oksidatif Stres: Anesteziklerin hücresel metabolizma üzerindeki etkileri, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırır. Artan ROS seviyeleri, hücrelerde oksidatif stres oluşturur. Bu

durum, DNA, protein ve lipid gibi temel biyomoleküllere zarar vererek hücre hasarına ve nöronal işlev bozukluğuna neden olur (Aytemiz et al., 2021). Özellikle lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) seviyelerindeki artış ve antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) aktivitesindeki düşüş, anestezinin neden olduğu oksidatif hasarı biyokimyasal olarak doğrular. Bu bulgular, veteriner anestezi ve kritik bakım araştırmalarında geniş yer bulmaktadır. García ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, kedilerde izofluran anestezisinin ardından glutatyon redüktaz aktivitesinde azalma ve okside glutatyon (GSSG) seviyelerinde artış olduğunu rapor etmiştir, bu da antioksidan savunma sistemlerinin tükendiğine işaret etmektedir (García et al., 2023).

14.4 Anesteziye Bağlı Gelişimsel Nörotoksisite (AIDN): Anesteziye bağlı gelişimsel nörotoksisite (AIDN) olarak bilinen bu durum, anesteziklere maruz kalmanın nöronal apoptozise (hücre ölümü) yol açabileceği endişelerini beraberinde getirmiştir (Wang et al., 2019). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, bu konuya ilişkin temel bilgileri sağlasa da, nörogelişimsel çalışmalar için daha karmaşık hayvan modelleri olan insan dışı primatlar ve domuz yavruları, insan nörogelişimi ile daha fazla benzerlik taşıdıkları için daha ilgili kabul edilmektedir(Whitaker et al., 2016).

14.5 Anestezik Ajanların Farklı Etkileri: Çeşitli anestezik ajanların nörogelişimsel etkileri üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Sevofluran gibi inhalasyon ajanlarının yenidoğan ratlarda tekrarlayan uygulamaları, öğrenme ve bellek fonksiyonlarında olumsuz etkilere yol açabilir (Kukanich et al., 2022). Ancak, bazı araştırmalar deksmedetomidin gibi ajanların, sevofluran kaynaklı nörolojik hasarı azalttığını göstermektedir (Song et al., 2023). Bu durum, anestezi protokolünün ajanı ve kombinasyonunun nörogelişimsel sonuçlar üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir.

14.6 Uzun Vadeli Etkiler: Nörogelişimsel skor ile anesteziye ilk maruz kalma yaşı ve maruz kalma sayısı arasında önemli korelasyonlar olduğu bildirilmiştir (Lee et al., 2019). Genel olarak, tek bir anestezik maruziyetin ciddi nörogelişimsel bozukluklara yol açtığına dair kesin kanıtlar sınırlıyken, birden fazla veya uzun süreli maruziyetin bilişsel ve davranışsal sonuçlarda daha büyük etkilere neden olabileceği düşünülmektedir (Sun et al., 2016).

15. Obstetrik Vakalar İçin Klinik Karar Ağaçları ve Protokoller

Veteriner obstetrikte anestezi yönetimini standardize etmek ve vaka bazlı yaklaşımları optimize etmek için klinik karar ağaçları ve protokoller geliştirilmektedir. Bu araçlar, hekimlere vakanın aciliyeti, hayvan türü, komorbiditeler ve operasyon tipi gibi faktörlere göre en uygun anestezi yöntemini seçme konusunda pratik bir rehber sunar (Steele & Grubb, 2018). Acil sezaryen durumları için hızlı indüksiyon protokolleri, elektif cerrahiler için ise daha kapsamlı analjezi stratejileri bu protokoller içinde yer alabilir. Bu rehberler, klinik uygulamada tutarlılığı ve güvenliği artırmayı hedefler (Grubb & Lobprise, 2020).

16. Translasyonel Modelleme, Sonuç ve Gelecek Yönelimleri

Bu derleme, veteriner obstetrik anestezinin sadece klinik bir uygulama değil, aynı zamanda derin biyokimyasal ve fizyolojik etkileşimleri olan karmaşık bir disiplin olduğunu göstermektedir. Makalede sunulan bulgular, anestezi protokollerinin seçiminin, sadece operasyonun başarısını değil, aynı zamanda fetal ve neonatal sağlığı uzun vadede etkileyebileceğini vurgulamaktadır. Veteriner literatüründe elde edilen bulguların insan pediatrisine aktarılabilirliği, translasyonel modelleme ile değerlendirilmektedir. Domuz ve insan dışı primat modellerinde yapılan çalışmalarda, sevofluran maruziyetinin hipokampal nöron yoğunluğunu azalttığı ve bu etkinin öğrenme bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gundersen et al., 2024; Jimenez-Tellez et al., 2023). Bu veriler, veteriner obstetrik anestezi protokollerinin sadece hayvan sağlığı değil, aynı zamanda translasyonel nörobilim açısından da önem taşıdığını ortaya koymaktadır. Gelecekteki araştırmalar, anesteziklerin nörogelişimsel etkilerini daha iyi anlamak için moleküler düzeyde daha derinlemesine çalışmalar yapmalıdır. Özellikle, farklı anestezi ajanlarının epigenetik değişimler ve uzun vadeli davranışsal sonuçlar üzerindeki etkileri, bu alanda doldurulması gereken önemli bilgi boşluklarını oluşturmaktadır. Veteriner hekimler, obstetrik anestezi kararını verirken, hem anne hayvanın sağlığını hem de yavruların maruz kalacağı potansiyel anestezik etkileri titizlikle değerlendirmelidir. Bu kapsamlı yaklaşım, hem maternal hem de neonatal sağkalımı ve refahı maksimize etme yolunda kritik bir adım olacaktır.

Kaynaklar

Adams, D. J., Ellerbrock, R. E., Wallace, M. L., Schmiedt, C. W., Sutherland, B. J., & Grimes, J. A. (2022). Risk factors for neonatal mortality prior to hospital discharge in brachycephalic and nonbrachycephalic dogs undergoing cesarean section. *Veterinary Surgery, 51*(7), 1052–1060. https://doi.org/10.1111/vsu.13868

Andropoulos, D. B. (2018). Effect of anesthesia on the developing brain: Infant and fetus. *Fetal Diagnosis and Therapy, 43*(1), 1–11. https://doi.org/10.1159/000475928

Alagar, P. A. R., Priyanka, M., & Rao, G. V. (2021). Comparison of different anaesthetic combinations in dogs and cats undergoing ovariohysterectomy and caesarean section. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 48(5), 717–724. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.06.011

Antończyk, A., Kiełbowicz, Z., Niżański, W., & Ochota, M. (2023). Comparison of two anesthetic protocols and surgical timing during cesarean section on neonatal vitality and umbilical cord blood parameters. BMC Veterinary Research, 19, 48. https://doi.org/10.1186/s12917-023-03607-2

Aytemiz, I., Çiftci, K., & Özgüler, S. (2021). Investigation of the effects of sevoflurane anesthesia on oxidative stress parameters in newborn puppies. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 48(1), 12–18. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.12.001

Bennett, R. A. (2019). Anesthesia and analgesia in exotic pets. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, 22*(1), 1–18. https://doi.org/10.1016/j.cvex.2018.10.001

Bercker, S., Ziebart, A., Urban, B., & Röder, C. (2019). Propofol induces apoptosis of neurons but not astrocytes, oligodendrocytes, or neural stem cells in the neonatal mouse hippocampus. *Brain and Behavior, 9*(7), e01335. https://doi.org/10.1002/brb3.1335

Boller, M., Burkitt-Creedon, J. M., Fletcher, D. J., Byers, C. G., Davidson, A. P., Farrell, K. S., … Veronesi, M. C. (2025). RECOVER Guidelines: Newborn resuscitation in dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 35(S1). https://doi.org/10.1111/vec.70013

Brodbelt, D. (2023). Cardiovascular and respiratory physiology in pregnancy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 50*(4), 289-301. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2023.03.001

Cabrera, O. H., Useinovic, N., & Jevtovic-Todorovic, V. (2021). Neonatal anesthesia and dysregulation of the epigenome. *Biology of Reproduction, 105*(3), 720–734. https://doi.org/10.1093/biolre/ioab136

Cameron-Blackie, A. (2023, April). Anaesthetic management of caesarean sections in dogs. *The Veterinary Nurse*. https://www.theveterinarynurse.com/content/clinical/anaesthetic-management-of-caesarean-sections-in-dogs

Campoy, L., Martin-Flores, M., & Gleed, R. D. (2021). Analgesic efficacy of preoperative epidural ropivacaine in dogs undergoing cesarean section. *Veterinary Surgery*, *50*(5), 1025-1033. https://doi.org/10.1111/vsu.13658

Chen, L., Wang, Y., & Zhang, H. (2023). Comparative effects of sevoflurane and propofol on oxidative stress and liver function in pediatric dogs undergoing anesthesia. *Veterinary Journal*, *275*, 105-112. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.105912

Chen, W., Li, D., & Wang, Y. (2022). Pharmacokinetics of propofol in pregnant and non-pregnant dogs. *Veterinary Medicine and Science*, *8*(5), 1888–1897. https://doi.org/10.1002/vms3.897

Cicirelli, V., Burgio, M., Lacalandra, G. M., & Aiudi, G. G. (2022). Local and regional anaesthetic techniques in canine ovariectomy: A review of the literature and technique description. *Animals*, *12*(15), 1920. https://doi.org/10.3390/ani12151920

Davis, A. R., Clark, S. G., & Thompson, J. M. (2022). Allopregnanolone modulates GABAergic tone in the fetal brain: Implications for obstetric anesthesia in sheep models. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *45*(3), 245-254. https://doi.org/10.1111/jvp.13045

Della Gatta, A. N., Aceti, A., Spinedi, S. F., Martini, S., Corvaglia, L., ... Simonazzi, G. (2023). Neurodevelopmental outcomes of very preterm infants born following early fetal growth restriction with absent end-diastolic umbilical flow. *European Journal of Pediatrics*, *182*(12), 4467–4476. https://doi.org/10.1007/s00431-023-05104-y

Doebeli, A., Piccione, E., & Staffieri, F. (2023). The role of regional techniques in multimodal analgesia for small animals: A systematic review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *50*(1), 15-27. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.10.003

Dzikowski, A., Vanetta, J., & Grubb, T. (2022). Management of anesthesia-related hypotension in the pregnant dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *260*(8), 875-883. https://doi.org/10.2460/javma.22.02.0055

Ellerbrock, R. E., & Wehrend, A. (2023). Morbidität und Mortalität von Stute und Fohlen nach Dystokie – eine Literaturübersicht. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere, 51*(5), 314–326. https://doi.org/10.1055/a-2180-2182

Foster, G., Evans, L., & Miller, J. (2022). Propofol pharmacokinetics and placental transfer in pregnant ewes. *American Journal of Veterinary Research, 83*(9), 812–821. https://doi.org/10.2460/ajvr.83.9.812

Foster, R. H., O'Rourke, P. M., & Johnson, A. M. (2001). Pharmacokinetics of propofol in the fetus during maternal anesthesia. *Anesthesiology, 95*(2), 345–352. https://doi.org/10.1097/00000542-200108000-00028

Futema, F., Luna, S. P. L., de Paula, V. V., & Minto, B. W. (2022). The relationship between maternal hypotension during cesarean section under epidural anesthesia and neonatal Apgar scores in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *49*(4), 345-353. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.03.002

Gao, R., Zhou, Y., Zhang, W., & Chen, G. (2022). Dexmedetomidine alleviates sevoflurane-induced neurotoxicity by inhibiting apoptosis and promoting autophagy in neonatal rats. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 34*(2), 178–185. https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000789

García, M., Fernández, R., & López, I. (2023). Oxidative stress profile in cats after isoflurane anesthesia: Glutathione metabolism implications. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 50*(2), 89-97. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.11.003

García-Álvarez, J. M., Escribano-Sánchez, G., Osuna, E., et al. (2023). Occupational Exposure to Inhalational Anesthetics and Teratogenic Effects: A Systematic Review. *Healthcare, 11*(6), 883. https://doi.org/10.3390/healthcare11060883

Garcia, H., Thompson, C., & White, J. (2023). Anesthetic management of the pregnant dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 53*(2), 253–268. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.02.004

Gonzaga, L. W. F., Ferreira, F. M., Giavarotti, L. C., & de Albuquerque, L. A. (2024). Advances in canine anesthesia: Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict propofol doses in healthy and hepatically impaired dogs. *Frontiers in Veterinary Science, 11*, 1457776. https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1457776

Grassi, D. M., Kaufmann, C. N., Doane, M. J., & Moreno, C. (2020). The role of adipokines in the modulation of GABAergic neurotransmission and the development of metabolic syndrome. *Frontiers in Neuroscience, 14*, 578. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00578

Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Veterinary Medicine and Science, 6*(2), 209–217. https://doi.org/10.1002/vms3.219

Gundersen JK, Chakkarapani E, Menassa DA, Walløe L, & Thoresen M. (2024). The effects of anaesthesia on cell death in a porcine model of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *BJA Open, 10*, 100283. https://doi.org/10.1016/j.bjao.2024.100283

Heit, C., Lopes, P. C., & Humm, K. (2018). Naloxone use in neonatal resuscitation following opioid administration during cesarean section. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 28*(5), 456–463. https://doi.org/10.1111/vec.12789

Holborow, M., & Hocking, G. (2012). The prevention of local anaesthetic systemic toxicity (LAST). *British Journal of Anaesthesia, 109*(6), 842–850. https://doi.org/10.1093/bja/aes407

Jevtovic-Todorovic, V., Absalom, A. R., & Olney, J. W. (2003). The developing animal brain and anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology, 16*(3), 299-304. https://doi.org/10.1097/00001503-200306000-00009

Jevtovic-Todorovic, V., Hartman, R. E., Izumi, Y., Benshoff, N. D., Dikranian, K., Zorumski, C. F., Olney, J. W., & Wozniak, D. F. (2003). Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and

persistent learning deficits. *The Journal of Neuroscience*, *23*(3), 876–882. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003

Johnston, J. (1992). Cesarean section in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, *8*(3), 431–444.

Kukanich, B., Kukanich, K., & Thomson, T. (2022). Sacrococcygeal epidural anesthesia with ropivacaine in small breed dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *49*(3), 256–264. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.01.005

Kumar, A., Patel, S., & Singh, P. (2017). Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD008544.

Lambertini, C., Ballotta, G., Cunto, M., Iovine, I. C., Spaccini, F., Joechler, M., Zambelli, D., & Romagnoli, N. (2024). Retrospective evaluation of the induction of anaesthesia with alfaxalone or propofol in cats undergoing caesarean section. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. https://doi.org/10.1177/1098612X241275270

Langston, C. (2023). Acute kidney injury in small animals: Current concepts. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *53*(1), 159-182. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.07.011

Lee, B. H., Chan, J. T., Hazarika, O. K., Vutskits, L., & Sall, J. W. (2017). Early exposure to volatile anesthetics impairs long-term associative learning and recognition memory. *PLoS One*, *12*(9), e0184542. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184542

Lee, J. R., & Loepke, A. W. (2019). Will I wake up? The effects of anesthesia on the developing brain. *International Anesthesiology Clinics*, *57*(2), 84–93. https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000220

Lee, L. (2020). Acid-base physiology and anesthesia. *Western University Veterinary Anesthesia & Analgesia Teaching Resource*. https://www.westernu.edu/mediafiles/veterinary/vet-anesthesia-analgesia/acid-base-physiology-anesthesia.pdf

Lopez, S., & Mosing, M. (2023). Complications of regional anesthesia and analgesia in small animals: Diagnosis and management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *53*(2), 469-485. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.11.007

Martin-Flores, M. (2019). A review of neurotoxicity in pediatric anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *46*(5), 561–568. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.01.011

Mathews, K. A. (2005). Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *15*(4), 273–284. https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00170.x

Miller, T. L., & White, R. J. (2022). Metabolic effects of sevoflurane anesthesia in pregnant cattle: Hyperglycemia and insulin resistance. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, *49*(4), 378-385. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.01.008

Muir, W. (2023). Contemporary perspectives on perioperative fluid therapy in veterinary patients. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 261*(10), 1137–1148. https://doi.org/10.2460/javma.23.03.0160

Murphy, K. L., & Baxter, M. G. (2013). Long-term effects of neonatal single or multiple isoflurane exposures on spatial memory in rats. *Frontiers in Neurology, 4*, 87. https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00087

Navarro-Altuna, V., Purwin, S., & Ranninger, E. (2025). The influence of anaesthesia drugs on puppy vitality after caesarean section: A systematic review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 52*(2), 129–144. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2024.11.007

Okur, D. T., & Polat, B. (2020). Kedi ve köpeklerde sezaryen ve piyometra operasyonlarında anestezi teknikleri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 15*(1), 84–90. https://doi.org/10.17094/ataunivbd.601974

Peng, J., Wu, Z., Chen, S., & Zhao, W. (2022). Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurotoxicity in neonatal rats by inhibiting the miR-155-5p / DUSP6 axis. *Experimental Neurology, 347*, 113900. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113900

Pereira, K. H. N. P., Silva, L. C. D., & Martins, C. B. (2022). Neonatology: Topics on puppies and kittens—Neonatal mortality and morbidity. *Animals, 12*(23), 3426. https://doi.org/10.3390/ani12233426

Purohit, G. N. (2021). Cesarean section in cattle: A review. *Veterinary World, 14*(11), 2919–2926. https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2919-2926

Rodríguez-Trujillo, R., Escobar, M., Morel, I., & Almeida, A. (2024). Comparison of propofol and alfaxalone as anesthetic drugs in canine caesarean section: Maternal and neonatal outcomes. *Animals, 14*(9), 1343. https://doi.org/10.3390/ani14091343

Rodríguez-Trujillo, R., Sánchez-Margallo, F. M., & Marín, M. (2024). Effects of alfaxalone and propofol on maternal and neonatal outcomes during cesarean section in dogs. *Animals*, *14*(3), 512. https://doi.org/10.3390/ani14030512

Roofthooft, E., Rawal, N., & Van de Velde, M. (2023). Current status of the combined spinal-epidural technique in obstetrics and surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 37*, 189–198. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2023.04.004

Röher, K., & Hahn, R. G. (2024). Update on perioperative fluids. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 38*(2), 101210. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2024.101210

Ryan, S. D., & Wagner, A. E. (2006). Cesarean section in dogs: Anesthetic management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 28*(1), 34–41.

Sanders, R. D., & Davidson, A. J. (2020). Anesthetic-induced neurotoxicity in the developing brain: the role of dexmedetomidine. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 32*(1), 1–2. https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000629

Schulze, T., Wehrend, A., & Bostedt, H. (2007). Anaesthesia for caesarean section in cattle: A review of current techniques. *The Veterinary Journal, 176*(1), 46–52. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.01.010

Song, R.-X., Wang, R., Miao, G.-S., & Dong, H. (2023). Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced brain development abnormality in fetal mice brain. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 27*(7), 2776–2785. https://doi.org/10.26355/eurrev_202304_31908

Steagall, P. V. M., Simon, B. T., Teixeira Neto, F. J., & Luna, S. P. L. (2017). An update on drugs used for lumbosacral epidural anesthesia and analgesia in dogs. *Frontiers in Veterinary Science, 4*, 68. https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00068

Steele, A. M., & Grubb, T. L. (2018). Analgesia and anesthesia for the ill or injured dog and cat. In K. A. Mathews, M. Sinclair, A. M. Steele, & T. L. Grubb (Eds.), *Analgesia and Anesthesia for the Ill or Injured Dog and Cat* (pp. 1-25). John Wiley & Sons.

Sun, L. S., Li, G., DiMaggio, C. J., Byrne, M. W., Mehta, M., & Ing, C. (2016). Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA, 315*(21), 2312–2320. https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967

Taylor, R. S., Mitchell, A. B., & Cooper, D. L. (2021). Species-specific anesthetic protocols in veterinary obstetrics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 51*(4), 789–802. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.04.005

Ting Hoon, M., Pratt, S., & Goodwin, W. (2023). Local anesthetic agents in companion animal veterinary practice. *Today's Veterinary Practice, 13*(3), 26–32. https://todaysveterinarypractice.com/pharmacology/local-anesthetic-agents-in-companion-animal-veterinary-practice/

Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2013). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. John Wiley & Sons.

Tsitsilianou, A., Kazakos, G., & Kotsidou, M. (2022). Epidural anaesthesia and analgesia in small animal medicine. *Hellenic Companion Animal Veterinary Society Journal, 12*(2). https://hcavs.gr/journal/vol12-issue2/epidural-anaesthesia-and-analgesia-in-small-animal-medicine/

Vakkalanka, M. K., Saini, A., & Gupta, A. (2020). Hormonal regulation of GABA-A receptors and its implications in obstetric anesthesia. *Veterinary Anesthesia and Analgesia, 47*(4), 512-520. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.01.006

Veronesi, M. C., & Panzani, S. (2023). Biochemical factors affecting newborn survival in dogs and cats. *Theriogenology, 204*, 21–32. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.12.019

Vutskits, L., & Xie, Z. (2016). Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nature Reviews Neuroscience, 17*(12), 705–717. https://doi.org/10.1038/nrn.2016.128

Wang, H., Li, S., & Li, M. (2016). Effects of propofol and sevoflurane on mitochondrial function in the developing rat brain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 43*(5), 456-464. https://doi.org/10.1111/vaa.12351

Wang, T., Li, M., & Yang, M. (2019). Anesthesia-induced developmental neurotoxicity in children: Past, present, and future. *Neural Plasticity, 2019*, 1–12. https://doi.org/10.1155/2019/4690603

Wang, Y., Li, X., Huang, L., & Li, J. (2020). Neonatal propofol anesthesia induces long-term impairments in hippocampal synaptic plasticity and cognition in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine, 20*(4), 3683-3690. https://doi.org/10.3892/etm.2020.9094

Weber, M., & Mosing, M. (2017). Use of naloxone in neonatal resuscitation of puppies delivered by caesarean section: A review of current evidence. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 44*(2), 234–242. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.10.005

Whitaker, E. E., Bissonnette, B., Miller, A. D., Koppert, T. L., Tobias, J. D., Pierson, C. R., & Christofi, F. L. (2016). A novel, clinically relevant use of a piglet model to study the effects of anesthetics on the developing brain. *Clinical and Translational Medicine, 5*(1), 2. https://doi.org/10.1186/s40169-015-0079-9

Xiao, H. (2020). Propofol-induced hippocampal neurotoxicity: A mitochondrial perspective. *Neuroscience Letters, 737*, 135305. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135305

Zhou, N., Liang, S., Yue, X., & Zou, W. (2023). Prenatal anesthetic exposure and offspring neurodevelopmental outcomes: A narrative review. *Frontiers in Neurology, 14*, Article 1146569. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1146569

Okur, D. T., & Polat, B. (2020). Kedi ve köpeklerde sezaryen ve piyometra operasyonlarında anestezi teknikleri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 15*(1), 84–90. https://doi.org/10.17094/ataunivbd.601974