



# Fysiologiska effekter vid stående och liggande immobilisering av asiatiska och afrikanska elefanter

– praktisk utvärdering och litteraturstudie

---

Tina Jansson

Självständigt arbete • 30 hp  
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Veterinärprogrammet

Uppsala 2023





# Fysiologiska effekter vid stående och liggande immobilisering av asiatiska och afrikanska elefanter – praktisk utvärdering och litteraturstudie

*Physiological responses to standing versus lateral immobilisation in Asian and African elephants - practical evaluation and literature review*

Tina Jansson

**Handledare:** Åsa Fahlman, Sveriges lantbruksuniversitet, SLU Centrum för biologisk mångfald, Institutionen för stad och land  
**Examinator:** Patricia Hedenqvist, SLU, Institutionen för kliniska vetenskaper

**Omfattning:** 30 hp  
**Nivå och fördjupning:** Avancerad nivå, A2E  
**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin  
**Kurskod:** EX1003  
**Program/utbildning:** Veterinärprogrammet  
**Kursansvarig inst.:** Institutionen för kliniska vetenskaper  
**Utgivningsort:** Uppsala  
**Utgivningsår:** 2023  
**Omslagsbild:** Åsa Fahlman  
**Upphovsrätt:** Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.

**Nyckelord:** afrikansk elefant, alfa2-adrenoceptoragonist, asiatisk elefant, fysiologi, immobilisering, opioid, sedering, xylazin

**Sveriges lantbruksuniversitet**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Veterinärprogrammet



## Sammanfattning

Elefanten är världens nu största landlevande däggdjur och alla tre arter som finns är listade som hotade av olika grad. Att immobilisera vilda elefanter är en del av det artbevarande arbetet. Även elefanter i djurparker och så kallade arbetselefanter kan behöva immobiliseras, till exempel för vård eller transporter. Det finns olika immobiliseringsprotokoll rekommenderade för elefanter men fysiologisk utvärdering har inte alltid utförts. Utvärdering av fysiologiska effekter vid immobilisering är viktigt för djurens välfärd och för att kunna förebygga eller behandla komplikationer. Syftet med detta examensarbete var att utvärdera fysiologiska effekter av sedering med xylazin hos asiatiska elefanter (*Elephas maximus*) genom en praktisk studie, samt i en litteraturstudie sammanställa olika farmakologiska immobiliseringsprotokoll och de fysiologiska effekter som ses på asiatisk och afrikansk elefant (*Loxodonta africana*), i vilt tillstånd och i fångenskap.

I den praktiska studien ingick 15 juvenila asiatiska elefanter på Sri Lanka som sederades med xylazin (0,09–0,15 mg/kg i.m.). Sederingsdjup samt responstider till första effekt, till hantering och till reversering registrerades. Beteenden före och efter handinjektion med xylazin, samt tecken på sedering noterades. Vid 30 och 45 minuter efter xylazininjektionen togs arteriella blodprov för blodgasanalys. Vid samma tidpunkt registrerades puls, andningsfrekvens och rektaltemperatur. Första tecken på effekt sågs inom 5–18 minuter. Elefanterna uppnådde olika djup av sedering efter xylazininjektionen. Tolv av 15 elefanter förblev stående under hela immobiliseringsperioden. Det var ingen signifikant förändring över tid i puls, andningsfrekvens eller rektaltemperatur (30–45 slag/minut; 4–12 andetag/minut; 35,6–37,5 °C vid 30 minuter). Det pulmonella gasutbytet och syrabalansen i artärblodet låg inom acceptabla nivåer (min–max partiellt syretryck PaO<sub>2</sub>, 73–123 mmHg och koldioxidtryck PaCO<sub>2</sub>, 33–52 mmHg; hemoglobinet syremättnad, SaO<sub>2</sub>, 96–99 %; pH 7,34–7,54, laktat 0,9–2,5 mmol/L), med mild hypoxemi hos två, och mild hyperkapni hos fem elefanter. Yohimbin (0,009–0,03 mg/kg i.v.) användes för reversering.

I litteraturstudien sågs att vilda elefanter ofta immobiliserades med opioider och i liggande position. Sedering med till exempel alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister var vanligare på elefanter i fångenskap, då de ofta var tränade och vana vid människor. Asiatiska elefanter immobiliserades oftare stående än afrikanska elefanter, vilket skulle kunna kopplas temperamentskillnader. De immobiliserande läkemedlen gavs enskilt eller i kombination. Skillnader i fysiologiska effekter sågs mellan olika immobiliseringsprotokoll. Ofta förekom högre puls eller hjärtfrekvenser hos de elefanter som fått potenta opioider, än hos de som sederats med alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister. I de flesta studier hade elefanterna normal rektaltemperatur under immobiliseringen utan någon förändring över tid. Inga fall av hypertermi dokumenterades. Den lägsta kroppstemperaturen var 35,5 °C. Andningsfrekvenserna var med enstaka undantag inom ramen för det som beskrivs som normalt för elefanter. Vid immobilisering i liggande position rapporterades hypoxemi i större omfattning än vid stående immobilisering.

*Nyckelord:* afrikansk elefant, alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonist, asiatisk elefant, fysiologi, immobilisering, opioid, sedering, xylazin

## Abstract

The elephant is the largest terrestrial mammal on earth and today three species exist. The populations have declined over recent years. Immobilising wild elephants is conducted as part of conservation efforts. Elephants in captivity e.g., zoological parks, may require immobilisation for clinical procedures or handling. Several methods and drug combinations have been used for chemical immobilisation of elephants, but physiological evaluation has not always been done. Evaluation of the physiological effects is important for animal welfare, to prevent or treat complications. The aim of this work was to evaluate the physiological responses to sedation with xylazine in Asian elephants (*Elephas maximus*) by a practical study, and in a literature review present available immobilisation protocols and their physiological effects in wild and captive Asian and African elephants.

The practical study included 15 juvenile Asian elephants that were sedated with xylazine (0.09–0.15 mg/kg i.m.). Level of sedation and time to first effect, handling and reversal were assessed. Behaviours before and after hand injection with xylazine, and behavioural signs of effect were recorded. Pulse rate, respiratory rate, and rectal temperature were recorded 30 and 45 minutes after xylazine injection. At the same time points, arterial blood samples were collected and analysed immediately. First sign of effect of xylazine occurred within 5–18 minutes. The elephants became sedated at various levels, and 12 out of 15 remained in standing position. There was no significant change over time in pulse rate, respiratory rate, and rectal temperature (30–45 beats/minute; 4–12 breaths/minute; 35.6–37.5°C at 30 min). Pulmonary function and acid-base balance were stable throughout the procedure (range partial pressures of arterial oxygen 73–123 mmHg and carbon dioxide 33–52 mmHg; haemoglobin oxygen saturation 94–99%; pH 7.34–7.54; lactate 0.9–2.5 mmol/L). Two elephants developed mild hypoxemia and five elephants became mildly hypercapnic. Yohimbine (0.009–0.03 mg/kg i.v.) was used as a reversal agent.

Based on the literature review, wild elephants were commonly immobilised with opioids and in a recumbent position. Sedation with e.g. alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists was more common for elephants in captivity since they were often trained and used to human presence. Asian elephants were more often immobilised in standing position than African elephants (*Loxodonta africana*), which can be explained by species differences in temper. The immobilisation drugs were given either alone or in combination.

Physiological effects differed between immobilisation protocols. A higher heart rate or pulse rate was more often documented in elephants immobilised with opioids, compared to during sedation with alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists. Reported rectal temperatures were within expected normal ranges, with no case of hyperthermia. Respiratory rates were mostly within the expected normal range. Hypoxemia was more common when elephants were immobilised in recumbent position, than during standing sedation.

**Keywords:** African elephant, alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist, Asian elephant, immobilisation, opioid, physiology, sedation, xylazine

# Innehållsförteckning

<b>1.</b>	<b>Inledning .....</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>Litteraturoversikt.....</b>	<b>11</b>
2.1	Elefantens anatomi och fysiologi .....	11
2.1.1	Respirationsorganen.....	11
2.1.2	Röda blodkroppar .....	11
2.1.3	Fysiologiska värden hos elefanter .....	12
2.2	Stående och liggande immobilisering .....	13
2.3	Immobiliserande läkemedel och fysiologiska effekter.....	13
2.3.1	Alfa <sub>2</sub> -adrenoceptoragonister .....	14
2.3.2	Opioider .....	16
2.3.3	Cyklohexaminer .....	17
2.3.4	Fentiazin och butyrofenonderivat .....	18
2.4	Fysiologiska komplikationer under immobilisering.....	18
2.4.1	Hypoxemi och hyperkapni .....	18
2.4.2	Hypertension.....	19
2.4.3	Bradykardi.....	19
<b>3.</b>	<b>Material och metoder .....</b>	<b>21</b>
3.1	Praktisk studie på Elephant Transit Home.....	21
3.1.1	Studieområde och elefanter.....	21
3.1.2	Läkemedel, doser och monitorering .....	21
3.1.3	Etiska aspekter .....	23
3.2	Statistisk analys av insamlade data och litteraturstudie .....	23
<b>4.</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>24</b>
4.1	Studien på Elephant Transit Home .....	24
4.1.1	Induktion och beteende .....	24
4.1.2	Sederingsdjup.....	25
4.1.3	Reversering och återhämtning.....	25
4.1.4	Biverkningar .....	26
4.2	Fysiologisk påverkan på elefanter under immobilisering.....	26
4.3	Hjärtfrekvens/puls, andningsfrekvens och kroppstemperatur .....	28
4.4	Blodgaser och pH.....	32
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>

<b>6. Konklusion.....</b>	<b>39</b>
<b>Referenser.....</b>	<b>40</b>
<b>Populärvetenskaplig sammanfattning .....</b>	<b>46</b>
<b>Tack .....</b>	<b>48</b>



# 1. Inledning

Elefanten är det största nu levande däggdjuret på land. Det finns tre arter av elefanter: asiatisk elefant (*Elephas maximus*), afrikansk savannelefant (*Loxodonta africana*) samt afrikansk skogselefant (*Loxodonta cyclotis*). Alla arterna är listade som starkt eller akut hotade av den Internationella naturvårdsunionen (International Union for Conservation of Nature, IUCN), och habitatförstörelse, tjuvjakt samt klimatförändringar är några av orsakerna till att populationerna minskar (IUCN 2022).

Som ett resultat av fragmentering och förlust av habitat på grund av människans utbredning, uppstår också konflikter när elefanter kommer i kontakt med människan. Detta är ett utbrett problem och går under begreppet *Human elephant conflicts*, HEC (Fernando *et al.* 2011). En del av bevarandeåtgärderna består av att fånga elefanter, förse dem med sändare och eventuellt flytta dem till nya områden, vilket kräver att de immobiliseras. Hälsoundersökning, provtagning och medicinsk vård är andra anledningar till immobilisering, både av vilda elefanter och av elefanter i till exempel djurparker. De olika situationerna som kräver farmakologisk immobilisering leder till behov av olika immobiliseringsprotokoll. Ibland behövs generell anestesi, till exempel vid hantering av stora farliga elefanter eller vid större ingrepp, såsom kirurgi. Ibland är sedering tillräckligt till exempel vid enklare procedurer eller då det är önskvärt att elefanten förblir stående, så kallad stående sedering. Flertalet olika immobiliserande läkemedel kan användas, enskilt eller i kombination, för att uppnå önskad effekt (Schmidt 1975; Bongso 1979; Kock *et al.* 1993; Schmitt *et al.* 1996; Sarma & Pathak 2001; Sarma *et al.* 2002; Neiffer *et al.* 2005; Stegmann *et al.* 2014; Goeritz *et al.* 2015; Buranapim *et al.* 2022; Chelopo *et al.* 2022).

Elefanten är inte enbart unik med tanke på dess storlek och utseende, utan besitter även andra anatomiska och fysiologiska egenskaper som kan ha betydelse vid farmakologisk immobilisering. Påverkan på fysiologin av vissa av de läkemedel som används är inte utvärderad för afrikanska och asiatiska elefanter. Trots att alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonisten xylazin använts länge för sedering och immobilisering av framförallt asiatiska elefanter (Bongso 1979) har inte effekter på fysiologi eller beteende utvärderats, fram till genomförandet av den praktiska delen av detta examensarbete. Det finns heller ingen översiktlig sammanställning av fysiologisk påverkan av olika immobiliserande läkemedel på olika elefantarter, samt vid olika

förhållanden så som vilt tillstånd och i fångenskap. Utvärdering av immobiliseringsprotokoll är viktigt för djurvården.

På Elephant Transit Home (ETH) på Sri Lanka rehabiliteras unga föräldralösa elefanter tills de återintroduceras till det vilda vid 6 års ålder. Regelbundet görs hälsoundersökningar på elefanterna på ETH och inför återintroduceringen förses vissa med sändare runt halsen, vilket kräver att de sederas.

Detta examensarbete har två syften: 1) utvärdera fysiologiska effekter av stående sedering med xylazin hos juvenila asiatiska elefanter genom en praktisk studie; 2) i en litteraturstudie sammanställa olika farmakologiska immobiliseringsprotokoll och de effekter som ses på fysiologin hos asiatisk och afrikansk elefant i vilt tillstånd och i fångenskap.

## 2. Litteraturöversikt

### 2.1 Elefantens anatomi och fysiologi

Elefanten har flera anatomiska och fysiologiska egenskaper som behöver tas i beaktande vid immobilisering, då de påverkar val av immobiliserande läkemedel, metod samt att de kan bidra till oönskade effekter.

#### 2.1.1 Respirationsorganen

Snabeln är kanske det mest uppenbara och karaktäristiska hos elefanten. Elefanten beskrivs i litteraturen som en icke-obligat näsandare, men de andas 70 % eller mer av ett andetag genom snabeln (Benedict 1936 se Fowler *et al.* 2006). Snabeln får därmed inte bli obstruerad under immobilisering, om elefanten inte är intuberad. Det är inte känt om elefanten kan kontrollera andningen separat i näsborrarna, men det finns observationer som kan tyda på detta (Isaza 2006).

Elefanten har ingen anatomisk pleurahåla, då bindväv (*pleural space connective tissue*) adhererar det visceralala och det parietala bladet av pleuran och fyller ut mellanrummet (Isaza 2006). Dock beskrivs ändå en funktionell pleurahåla då det finns en god följsamhet i bindväven som tillåter rörelse mellan lungorna, bröstväggen och diafragma (Brown *et al.* 1997).

Elefanten andas främst med hjälp av kontraktion av diafragma och förflyttning av bukorganen, bröstkorgen expanderar inte nämnvärt (Spinage 1994 se Isaza 2006). Lungorna har inget brosk bortsett från den första delen av de primära bronkerna (Brown *et al.* 1997). Lungparenkymet har tjocka elastiska septa som omger små sektioner i lungorna, och dessa septa tros kunna motsvara broskets funktion hos andra däggdjur (Brown *et al.* 1997). Lungans acini och dess alveoler finns i ett exceptionellt stort antal och är större än hos andra däggdjur vilket ger en stor yta för syre- och koldioxidutbyte (Engel 1952, Engel 1963 se Isaza 2006).

#### 2.1.2 Röda blodkroppar

Elefanten rapporteras ha de största, eller bland de största erythrocyterna av alla däggdjur. Både afrikanska och asiatiska elefanter har hemoglobin med en högre

affinitet till syre än hos de flesta däggdjur. Syretrycket när 50 % av hemoglobinet är mättat med syre (p50), har på asiatiska elefanter uppmätts till ca 25 mmHg och på afrikanska elefanter till ca 23 mmHg vid 37 °C (Dhindsa *et al.* 1972; Benga *et al.* 2000) och är lägre än hos andra arter.

### 2.1.3 Fysiologiska värden hos elefanter

#### *Hjärtfrekvens/puls, andningsfrekvens och kroppstemperatur*

Hjärtfrekvens (HF) hos osederade asiatiska och afrikanska elefanter har uppmätts till ca 40 slag/minut (medelvärde) i stående och ca 45 slag/minut i liggande position (Honeyman *et al.* 1992). Benedict & Lee (1938) rapporterar HF på 30 i medelvärde med ett spann från 22–39 slag per minut under lugna förhållanden hos stående asiatiska, vuxna elefanter. Honeyman *et al.* (1992) rapporterar andningsfrekvens (AF) mellan 4–12 andetag per minut i stående och 5–12 i liggande position hos asiatisk och afrikansk elefant. Isaza (2006) beskriver elefanter normala andningsfrekvens i stående position till mellan 4–6 andetag per minut.

Rektaltemperaturen är normalt 36–37 °C, dock har det visats i en studie att kroppstemperaturen hos asiatiska elefanter kan variera över dygnet beroende av temperaturen i omgivningen (Weissenböck *et al.* 2012). I varmare klimat i Thailand kunde kroppstemperaturen variera upp till 1,15 °C (omgivningstemperatur ~ 30 °C), jämfört med 0,15 °C (omgivningstemperatur ~ 21 °C) hos elefanter i Tyskland.

#### *Blodgaser och pH*

I en studie på 15 vuxna (8–52 år) afrikanska och asiatiska elefanter studerades fysiologiska variabler inklusive blodgasvärden (tabell 1) i stående position samt liggande på vänster sida (Honeyman *et al.* 1992). Det fanns inga artskillnader vad gäller blodgasvärden och pH. Studien påvisade signifikant lägre arteriellt syretryck (PaO<sub>2</sub>) och ett lindrigt ökat pH i liggande position jämfört med stående. I en annan liknande studie ingick sex vuxna asiatiska elefantkor där blodgasvärden (tabell 1) mättes både vid stående och liggande på vänster sida (Isaza *et al.* 2003). Likt föregående studie dokumenterades hypoxemi hos liggande elefanter, och en lindrig höjning av pH jämfört med då elefanterna stod upp. I tillägg till detta sjönk koldioxidtrycket (PaCO<sub>2</sub>) signifikant från stående till liggande position, orsakat av hyperventilation. Inga av elefanterna i studierna hade administrerats några immobiliserande läkemedel, och samtliga hölls i fångenskap, var kliniskt friska och var hanteringstränade.

Tabell 1. Värden från arteriella blodprov tagna på afrikanska och asiatiska elefanter, i stående position och därefter i liggande position. Medelvärde  $\pm$  SE

	Stående <sup>a</sup>	Liggande <sup>a</sup>	Stående <sup>b</sup>	Liggande <sup>b</sup>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	96 $\pm$ 2	84 $\pm$ 3*	103 $\pm$ 2	77 $\pm$ 4*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	44 $\pm$ 0,48	44 $\pm$ 1	39 $\pm$ 0,3	37 $\pm$ 1*
pH	7,39 $\pm$ 0,01	7,40 $\pm$ 0,01*	7,40 $\pm$ 0,01	7,42 $\pm$ 0,01*

<sup>a</sup> (Honeyman *et al.* 1992), blodprov tagna i liggande position tagna efter i snitt 14 minuter (13,6  $\pm$  0,8). Blodprover analyserade med ABL. Värden presenterade vid standardtemperatur (37 °C). Blodprover tagna med glasspruta.

<sup>b</sup> (Isaza *et al.* 2003) blodprov tagna i liggande position tagna efter 15 minuter. Blodprover analyserade med ABL. Värden korrigerade efter uppmätt rektaltemperatur. Blodprover lagda på is och analyserade inom 2 h.  
\*Signifikant skillnad ( $P < 0,05$ )

## 2.2 Stående och liggande immobilisering

Det finns olika omständigheter som gör att en stående eller liggande immobilisering är önskvärd. Vilda elefanter är potentiellt mycket farliga och kan därför behöva generell anestesi då de hanteras liggande (Kock *et al.* 2006). Asiatiska elefanter är mer lätthanterliga och lätttränade än afrikanska elefanter. Vissa längre ingrepp kan kräva hantering i liggande position oavsett om det är en vild elefant eller inte (Leung *et al.* 2021). Det finns dock många tillfällen då sedering fungerar fullt tillräckligt, till exempel på hanterade eller habituerade elefanter som hålls i djurpark, på räddningscenter eller som arbetselefanter. Vid sedering kan elefanterna stå eller, om de är djupt sederade, lägga sig ned. Stående immobilisering minskar risken för oönskade effekter (se 2.4 Fysiologiska komplikationer). Det minskar också risken för att de lägger sig ner i ett vattendrag eller i en tät skog. Det är mycket svårt att korrigera elefantens position i tät skog (Sitompul *et al.* 2012), och därför kan det vara motiverat att använda stående sedering för asiatiska elefanter, jämfört med vilda afrikanska savannelefanter. Stående immobilisering kan användas vid lastning och transport (Bosi *et al.* 1997) även om elefanter ofta lastas liggande för att sedan transporteras under stående sedering (Kock *et al.* 2006). Sedering stående under en längre period kan användas vid must som är ett periodiskt hormonellt tillstånd där vuxna elefanttjurur uppvisar aggressivt beteende (Sarma *et al.* 2004).

## 2.3 Immobiliserande läkemedel och fysiologiska effekter

Det finns många immobiliserande läkemedel som används till vilda djur, i varierande situationer och i olika kombinationer (Fowler *et al.* 2006). Olika omständigheter begränsar valmöjligheterna vad gäller immobiliserande läkemedel för elefanter. Läkemedlen administreras vanligen via intramuskulär injektion,

vilket inte är lika precist och förutsägbart som intravenös injektion, och induktions- och duration blir svårare att förutspå. Vetskapen om de flesta immobiliserande läkemedels farmakokinetiska effekter hos elefanter är begränsad, och man kan behöva extrapolera från andra arter. Mycket potenta läkemedel som opioider kan användas för immobilisering av elefanter, men de utgör en potentiellt stor risk för människorna som hanterar opioiderna. Säkerheten för personalen ska prioriteras.

Det finns rekommenderade doser i litteraturen, men ofta vet man inte exakt vikt på elefanterna och i det vilda kan man ha kort tid på sig att uppskatta vikten (Fowler *et al.* 2006). I viss litteratur finns doser för både vikt och höjd på elefanten (Laubscher *et al.* 2021). Ibland används storleken på elefantens fotavtryck för att i förväg kunna uppskatta kroppsvikten och ta beslut om dos (Bosi *et al.* 1997). Detta gäller i det vilda, i till exempel djurparker är det vanligare att ha möjligheten att väga djuren och därmed kunna beräkna en lämplig dos.

### 2.3.1 Alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister

Dessa läkemedel verkar på alfa<sub>2</sub>-adrenoreceptorerna genom att hämma frisättningen av noradrenalin (Klein & Klide 1989; Paddleford & Harvey 1999). Receptorerna återfinns både i centrala och perifera nervsystemet, till exempel i digestionskanalen, uterus och njurar, samt i trombocyter. De önskade effekterna man kan få av alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonisterna är bland andra analgesi, sedering och muskelavslappning. Till de mer oönskade effekterna hör bradykardi, hypotension och andningsdepression.

Vanligt förekommande alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister är xylazin, medetomidin och detomidin som används ensamma eller i kombination med opioider, både till stora tamdjur (Lin & Riddell 2003; Ringer *et al.* 2012) och till stora vilda djur som elefanter (Bongso 1979; Sarma *et al.* 2002, 2004; Neiffer *et al.* 2005; Goeritz *et al.* 2015) och noshörning (Kock *et al.* 1995; Portas 2004; Bapodra *et al.* 2014).

#### *Xylazin*

Xylazin var den första alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonisten som användes inom veterinärmedicinen (Paddleford & Harvey 1999). Flertalet författare har rapporterat användning av xylazin för stående sedering av asiatisk elefant (Schmidt 1975; Bongso 1979; Bosi *et al.* 1997; Sarma *et al.* 2004; Sitompul *et al.* 2012; Jansson *et al.* 2021). Enbart xylazin har exempelvis använts för sedering vid transport av elefanter (Bosi *et al.* 1997), immobilisering av vilda asiatiska elefanter (Bosi *et al.* 1997; Sitompul *et al.* 2012), långtidssedering vid upprepad kirurgisk behandling eller för elefanttjurar i must (Sarma *et al.* 2004). Xylazin kan också användas i kombination med andra lugnande läkemedel (tranquillisers) eller opioider för att potentiära effekten (Fowler *et al.* 2006).

Xylazin rapporteras vara effektivt för sedering under transport av vilda afrikanska elefanter upp till en höjd på 2,2 m (Kock *et al.* 2006). I vissa länder används xylazin för immobilisering av elefant då det är det sederande läkemedel som finns tillgängligt och till överkomliga priser (Jansson *et al.* 2021).

#### *Detomidin*

Detomidin har längre duration och är mer potent än xylazin. Detomidin kan användas för liknande ändamål som xylazin, enskilt eller i kombination med andra läkemedel (Fowler *et al.* 2006). De Silva (1994 se Fowler *et al.* 2006) rapporterar användning av detomidin under transport av vilda asiatiska elefanter efter att de fångats och immobiliserats med opioider. För afrikansk elefant rapporteras användning av detomidin i kombination med butorfanol för stående sedering i fångenskap (Neiffer *et al.* 2005).

#### *Medetomidin*

Medetomidin har sedan tidigt 90-tal använts i stor omfattning på icke-domesticerade djur (Jalanka & Roeken 1990). Medetomidin beskrivs av Fowler *et al.* (2006) som en av de säkraste immobiliserande läkemedlen. Medetomidin är utvärderat för asiatisk elefant av Sarma *et al.* (2002) och används primärt i kombination med andra läkemedel.

#### *Dexmedetomidin*

Dexmedetomidin är en relativt ny alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonist som används främst inom smådjursmedicin (Teixeria Neto 2009). Nyligen har den första studien publicerats gällande användning av dexmedetomidin för sedering av asiatiska elefanter i fångenskap. Tre doser utvärderades och slutsatsen var att 2 µg/kg i.m. kan användas för att uppnå tillfredsställande stående sedering på asiatiska elefanter (Buranapim *et al.* 2022).

#### *Reversering*

Antagonister till alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister vid användning till djur är atipamezol yohimbin och tolazolin med flera (Klein & Klide 1989). Atipamezol är den mest selektiva antagonisten och har mycket högre affinitet till alfa<sub>2</sub>-adrenoceptorn än vad till exempel yohimbin har. Yohimbin blockerar alfa<sub>1</sub> och alfa<sub>2</sub> receptorer, men också dopaminreceptorn (Paddleford & Harvey 1999). Både yohimbin och atipamezol har använts för reversering av alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister till elefanter (Schmidt 1983; Jacobson *et al.* 1985; Sarma & Pathak 2001; Lüders *et al.* 2016; Jansson *et al.* 2021; Buranapim *et al.* 2022).

### 2.3.2 Opioider

När elefanten behöver immobiliseras och hanteras i liggande position används vanligen opioider, enskilt eller i kombination med andra läkemedel. Opioider kan även användas för djupare stående sedering (Fowler & Mikota). En stor fördel med opioider är att de kan reverseras, vilket är viktigt i fält då man snabbt kan behöva väcka upp ett djur då omständigheter i fält, såsom rovdjur, andra elefanter, vattendrag etc. kan skapa problem (Kock *et al.* 2006).

#### *Etorfin*

Etorfin är den vanligaste opioiden som används för liggande immobilisering av elefant och används enskilt eller i kombination med till exempel acepromazin eller azaperon (Schmitt 2003). Vid användning av låga doser etorfin kan stående immobilisering uppnås (Fowler *et al.* 2006). Etorfin är en icke-selektiv opioid-receptoragonist och binder till  $\mu$ -,  $\kappa$ - och  $\delta$ -receptorerna (Horne & Loomis 2014). När etorfin används för immobilisering av elefant anser vissa författare att etorfin bör kombineras med andra läkemedel för att motverka risken för negativa effekter som t.ex. hypertension (Fowler *et al.* 2006), men det finns även exempel på användning av enbart etorfin utan betydande kardiovaskulär påverkan (Fowler & Hart 1973 se Horne & Loomis 2004). Önskade effekter av etorfin är bland annat andningsdepression, nedsatt tarmmotilitet, takykardi och som tidigare nämnts, hypertension (Fowler *et al.* 2006).

Hyaluronidas har rutinmässigt under en längre tid använts tillsammans med etorfin, då det rapporterats förkorta induktionstiden då hyaluronidas ökar vävnadens permeabilitet (Kock 1992). Nyare studier talar dock emot den kliniska relevansen av hyaluronidas för att förkorta induktionstiden (Mpanduji *et al.* 2012).

#### *Karfentanil*

Karfentanil är den mest potenta opioiden och har samma indikationer som etorfin för elefant samt samma verkningsmekanism (Fowler *et al.* 2006). Förutom de biverkningar som också ses hos etorfin ger karfentanil oftare renarkotisering än etorfin, dvs. att elefanten åter blir påverkad av opioiden efter reversering (Jacobson *et al.* 1988) vilket kan bero på att karfentanil har längre duration (Schumacher 2008).

#### *Tiafentanil*

Tiafentanil är den nyaste opioiden i arsenalen för immobilisering av vilda djur (Stanley *et al.* 1988; Janssen *et al.* 1993). Det är en  $\mu$ -receptoragonist och mer potent än etorfin, med en snabbare induktion och en kortare duration (Janssen *et al.* 1993). Nyligen har kombinationen tiafentanil och azaperon och deras fysiologiska påverkan utvärderats på vilda afrikanska elefanttjurar (Chelopo *et al.* 2022). Studiens konklusion var att kombinationen gav snabb induktion och snabb åter-



hämtning efter reversering med naltrexon. Respiration och cirkulation var stabil över tid. Mild hypoxemi och mild hyperkapni förekom dock.

### *Butorfanol*

Butorfanol används i stor utsträckning till afrikanska och asiatiska elefanter, dels som smärtlindring (Tana *et al.* 2010), dels i kombination med till exempel alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister för immobilisering (Neiffer *et al.* 2005; Bouts *et al.* 2017; Laubscher *et al.* 2021). Den är både en agonist på  $\kappa$ -receptorn och en partiell agonist på  $\mu$ -receptorn. Den har få negativa effekter, men mild ataxi beskrivs vid administrering intravenöst (Fowler *et al.* 2006).

### *Reversering*

Vid reversering av opioider på vilda djur används till exempel diprenorfin, nalorfin, naloxon och naltrexon (Kock *et al.* 2006). De två förstnämnda är så kallade "mixed agonist-antagonists" och har både agonistisk och antagonistisk verkan. Naloxon och naltrexon är rena antagonister som är viktiga att ha till hands som en säkerhet för de människor som hanterar opioiderna. När man misstänker att en person blivit exponerad vill man ge en ren antagonist, för att undvika agonistiska effekter.

Nackdelen med "mixed agonist-antagonists" är att de rapporteras ge renarkotisering oftare än de rena antagonisterna (Haigh *et al.* 1983; Jessup *et al.* 1984; Kock & Berger 1987).

## 2.3.3 Cyklohexaminer

### *Ketamin*

Ketamin är ett dissociativt anestetikum som verkar som antagonist på NMDA-receptorn (Fowler *et al.* 2006). Indikationen för användning av ketamin på elefanter är immobilisering eller generell anestesi, och ketamin ska alltid användas i kombination med till exempel en alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonist eller bensodiazepin. Detta för att motverka det katatoniska tillstånd som ketamin ger. Konvulsioner som ses hos vissa andra arter finns dock inte beskrivet på elefant. Ketamin ger ökad andningsfrekvens med en minskad tidalvolym. Det finns ingen antagonist till ketamin.

### *Tiletamin*

Tiletamin är en analog till ketamin och finns att tillgå i kombinationspreparaten Zoletil® och Telazol®, där tillsammans med zolazepam. Tiletamin har sedan 1980-talet används på en rad vilda djur (Hugues *et al.* 1986) och har använts till elefantkalvar i fångenskap.

Det finns ingen antagonist till tiletamin (Fowler *et al.* 2006).

### 2.3.4 Fentiazin och butyrofenonderivat

#### *Azaperon*

Azaperon är en dopaminreceptorblockerare och ger lugnande effekt och muskelavslappning. Azaperon används ofta i kombination med framför allt opioider till elefant (Still *et al.* 1996; Laubscher *et al.* 2021; Leung *et al.* 2021), men också till exempel i kombination med alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister (Laubscher *et al.* 2021). Dock finns rapporter om enbart användning av azaperon för stående sedering av asiatiska elefanter i fångenskap vid verkning av fötter, insemination och andra mindre ingrepp (Schmitt *et al.* 1996). Azaperon kan också användas för att minska aggression vid behov, till exempel för att hantera elefanttjurar i must (Fowler *et al.* 2006). Till de negativa effekterna hör katalepsi vid höga doser, och hypotension, som dock kan vara en fördel och ge normotension vid hypertension i kombination med opioider (Fowler *et al.* 2006). I en studie som innehöll 93 sederingsfall av fyra asiatiska elefanter fick en elefantko vid ett tillfälle hallucinationer och förvirrat beteende vid lätt stimuli under sederingen med azaperon (Schmitt *et al.* 1996).

#### *Acepromazin*

Acepromazin har en antagonistisk verkan på bland andra dopaminreceptorn. Egenskaperna hos acepromazin liknade de hos azaperon, dock finns det inte lika många publikationer på användning till elefanter. Lämpligheten att kombinera acepromazin i kombination med opioiden etorfin har utvärderats på asiatisk elefant (Dangolla *et al.* 2004). I kombination med opioider ses synergistiska effekter som innebär kortare induktionstid, reducering av dos och minskad risk för dosrelaterade biverkningar. Acepromazin är muskelrelaxerande och lugnande, men kan dock ge hypotension och hypotermi (Fowler *et al.* 2006).

## 2.4 Fysiologiska komplikationer under immobilisering

### 2.4.1 Hypoxemi och hyperkapni

Hypoxemi innebär att syretrycket i arteriell blod (PaO<sub>2</sub>) är lägre än normalt förväntat värde (Fahlman 2014). Det föreligger en överhängande risk för hypoxemi vid immobilisering av både afrikanska och asiatiska elefanter, både i fångenskap och i det vilda (Honeyman *et al.* 1992; Fahlman 2014; Stegmann *et al.* 2014; Leung *et al.* 2021). Hypoxemi vid immobilisering av elefanter beror troligtvis på hypoventilation samt på mismatch mellan ventilation och perfusion (Leung *et al.* 2021). Opioider är andningsdeprimerande (Fowler *et al.* 2006) och bidrar till hypoventilation. Om elefanter ligger i bröstläge under immobiliseringen kan detta snabbt leda

till dyspné då de är beroende av diafragmas rörelse för andningen (Isaza 2006). Det gör att man inte låter elefanter ligga på bröstet alls under immobilisering (Harthoorn 1965; Honeyman *et al.* 1992; Isaza 2006). Hamnar de på bröstet måste man omedelbart korrigera till lateral position. Vid sidoliggande ses signifikant sänkning av PaO<sub>2</sub> till hypoxemiska nivåer även hos friska elefanter som inte administrerats immobiliserande läkemedel (tabell 1).

Syrgasbehandling rekommenderas till framförallt vilda elefanter som immobiliseras (Horne & Loomis 2014) samt även för icke farmakologiskt immobiliserade elefanter som riskerar att bli liggandes en längre tid (Honeyman *et al.* 1992). Nyligen har den första rapporten publicerats där *positive end- expiratory pressure* (PEEP) använts för att motverka hypoxemi hos en asiatisk elefant under liggande generell anestesi (Leung *et al.* 2021).

Hyperkapni, dvs. förhöjda nivåer av koldioxidtryck i arteriellt blod (PaCO<sub>2</sub>) beror på hypoventilation (Fahlman 2014). Hyperkapni kan vara en konsekvens av liggande immobilisering. Mild till måttlig hyperkapni kan stimulera till ökad hjärtmuskelkontraktion och vasokonstriktion, och bidrar till syresättning av vävnader. Grav hyperkapni är dock allvarligt och ger takyarytmi, försämrad hjärtmuskelkontraktion och kan i förlängningen leda till koma. Utsöndringen av koldioxid från kroppen beror på ventileringen i alveolerna och är beroende av andningsfrekvens, tidalvolym och dead space. Syrgasbehandling hjälper inte mot hyperkapni. Ventileringen måste förbättras, vilket kan göras genom intubering och mekanisk ventilation.

## 2.4.2 Hypertension

Som tidigare nämnts kan immobilisering med opioider ge hypertension. Vilda afrikanska elefanter rapporteras riskera att drabbas av en komplikation av hypertension som kallas *pink foam syndrome* då kapillärblödningar och lungödem skapar den kliniska bilden av rosa skum som kommer ur snabeln (Fowler *et al.* 2006). Dock ses detta mer frekvent när elefanterna immobiliseras från helikopter, jämfört med när de lokaliseras till fots och immobiliseras från marken (Horne & Loomis 2014). En förklaring till detta kan vara att immobilisering från helikopter ger en potentiell högre stress, samt att högre doser då kan behövas, vilket kan ge större biverkningar.

## 2.4.3 Bradykardi

Alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonisterna ger en sänkt hjärtfrekvens (bradykardi) och minskad cardiac-output p.g.a. reflektorisk vagusaktivitet och minskning av frisättning av noradrenalin i det sympatiska nervsystemet (Klein & Klide 1989). Bradykardi har

rapporterats på elefanter vid användning av alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister (Sarma & Pathak 2001). Risken för bradykardi kan minskas genom att kombinera alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonisten med till exempel ketamin (Klein & Klide 1989; Sarma & Pathak 2001).

## 3. Material och metoder

Examensarbetets två delar är den praktiska studien av de juvenila asiatiska elefanterna på Elephant Transit Home på Sri Lanka, samt en fördjupande litteraturstudie. Den förstnämnda delen hänvisas härnäst till ”praktiska studien på ETH” eller med referens till en vetenskaplig publikation av studien (Jansson *et al.* 2021).

### 3.1 Praktisk studie på Elephant Transit Home

#### 3.1.1 Studieområde och elefanter

Studien genomfördes på ETH i Udawalawe National Park på Sri Lanka mellan 15 september och 1 oktober 2014. Vid tillfället rehabiliterades 39 elefanter mellan ett och 6 års ålder, vilka hölls i en stor flock som strövade fritt dagtid, under uppsyn av elefantskötare. Då elefanterna var föräldralösa gavs de mjölk sju gånger om dagen. I studien ingick åtta honor och sju hanar, två till sex år gamla. De vägde mellan 400 och 1000 kg. Orsaken till sedering av elefanterna var rutinmässig hälsokontroll, inklusive insamling av prover som blod, snabelskölj, hudsvabbar och träck, samt diverse kroppsmått. Några av elefanterna märktes med sändarhalsband då de skulle återintroduceras till det vilda. Även om elefanterna till viss del var vana vid människors närvaro så krävdes sedering för åtgärderna som nämns ovan.

Temperaturen i omgivningen var vid tillfället för studien mellan 29 och 37 °C och lufttrycket var från 746 till 750 mmHg.

#### 3.1.2 Läkemedel, doser och monitorering

Elefanterna uppsöktes till fots i ett öppet landskap nära ETH. Vid närmande bedömdes beteendet enligt följande skala: lugn (står eller går avslappnad, reagerar ej på omgivningen); alert (medveten och responsiv mot omgivningen); exalterad (lekfullt eller stressat beteende). Enligt samma skala bedömdes elefantens beteende även strax efter handinjektionen. Xylazine (Balanzine® 100 mg/ml, Health-Tech Pharmaceutical Co Ltd, Taipei, Taiwan) injicerades för hand i glutealmuskulaturen med en spruta med 1,2 x 38 mm kanyl. De använda doserna 50–110 mg per elefant, baserades på uppskattning av kroppsvikt samt tidigare erfarenheter vid ETH. Dosen

motsvarade 0,09–0,15 mg/kg) vid omräkning efter tidigare uppmätt reell kroppsvikt.

Tiden från handinjektion till första tecken på xylazin-effekt (initial effekt) noterades, liksom förändrat beteende och kroppsposition. Tiden tills elefanten kunde hanteras noterades, dvs. då elefanten var tillräckligt immobiliserad för att planerade åtgärder kunde påbörjas. Graden av sedering utvärderades enligt följande skala: 0, ingen effekt; 1, ytlig sedering (påverkat rörelsemönster och beteende, mobil men långsamma reaktioner); 2, måttlig sedering (dämpat beteende, svag reaktion vid hantering); och 3, djup sedering (ingen reaktion på yttre stimuli). Följande beteenden och kroppspositioner registrerades: svans (normal eller slappt hängande), öron (normala eller framåtfallna), huvud (normal hållning eller sänkt), snarkning (+/-), protrusion av penis (+/-) samt växlar belastning mellan benen (+/-). Arteriella blodprover togs på 12 elefanter och analyserades avseende gasutbyte samt syrabalans. Cirka 30 och 45 minuter efter xylazininjektionen togs blodprov anaerobt i en hepariniserad spruta från en öronartär. Analyserna inkluderade uppmätta värden av partiellt syretryck (PaO<sub>2</sub>), partiellt koldioxidtryck (PaCO<sub>2</sub>), pH och laktat, samt beräknade värden för arteriell hemoglobin syremättnad (SaO<sub>2</sub>). Blodgasvärden och pH presenteras vid standardtemperatur (37 °C) då temperaturtagning inte var möjlig vid alla tidpunkter för provtagning, samt att uppmätta kroppstemperaturer på elefanterna låg mellan 36,5–37,4 °C.

Proverna analyserades omedelbart efter provtagningen med en portabel analysator (i-STAT® 1 Portable Clinical Analyser and i-STAT cartridges CG4+, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA), vilken har utvärderats för utvalda värden för asiatisk elefant (Tarbert, 2017). För att säkerställa att temperaturen för analysatorn var optimal förvarades den i en frigolitbox med kylklampar. Hypoxemi definierades som mild (PaO<sub>2</sub> 60–80 mmHg) eller markant (<60 mmHg), och hyperkapni som mild vid PaCO<sub>2</sub> 45–60 mmHg.

Andningsfrekvens (andetag/minut) uppmättes genom att känna efter utandningsluft vid snabelspetsen, puls (slag/minut) genom palpering av en öronartär, och rektaltemperatur mättes med en digital termometer som fördes in minst 10 cm i rektum. Dessa fysiologiska variabler registrerades ca 30 samt 45 minuter efter xylazininjektion, om sederingsdjupet tillät hantering av elefanten.

Intravenös vätska (1–2 L isoton natriumkloridlösning) gavs under hela proceduren. För reversering av sederingen med xylazin gavs yohimbin (Reverzine® 10mg/ml, BomacPty Limited, Hornsby, New South Wales 2077, Australia) intravenöst i en öronven i doser om 0,009–0,03 mg/kg, motsvarande ca 1 mg/10 mg xylazin, en totaldos på 5–20 mg. Tiden från xylazininjektionen till reversering registrerades, dock påverkades tidpunkten för reversering av omständigheter i fält. Tiden från reversering till första tecken på effekt av yohimbin registrerades, samt tiden till då elefanten var fullt återställd (inga synliga tecken på sedering; normal rörelse och mental närvaro), då det var möjligt.

### 3.1.3 Etiska aspekter

Immobiliseringen och provtagningen av elefanterna gjordes i enlighet med internationella etiska riktlinjer samt med godkännande av Department of Wildlife Conservation på Sri Lanka. Provtagningen utfördes av erfarna veterinärer samt med minimal negativ påverkan då elefanterna var sederade under genomförandet. Elefanterna immobiliserades inte enbart för studien, utan också för nödvändiga rutinmässiga undersökningar. Detta bidrar till 3R-principen (Lindsjö *et al.* 2016) där antalet försöksdjur reduceras (*Reduce*), samt att grunden för studien är att identifiera fysiologiska avvikelser för att kunna förbättra metoder vid immobilisering av elefanter (*Refine*).

## 3.2 Statistisk analys av insamlade data och litteraturstudie

Normalfördelning av data insamlad från elefanterna på ETH i Sri Lanka prövades visuellt med Quantile-Quantile plot i Graph Pad Prism 2020 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA 92037, USA). Parat t-test utfördes i Excel® för att jämföra de fysiologiska värdena vid 30 respektive 45 minuter efter xylazininjektion. Ett P-värde på <0,05 ansågs statistiskt signifikant. Deskriptiv statistik för de fysiologiska variablerna och hanterings- och responstider presenteras genom medelvärde  $\pm$  standarddeviation, och median (min-max). T-värde presenteras som  $t_x$ .

Den fördjupande litteraturstudien inkluderar publikationer vilka utvärderat fysiologiska variabler på läkemedelsinducerad immobilisering på elefant. Publikationerna presenteras i examensarbetet men har inte jämförts statistiskt.

Sökord som använts vid litteratursök till det här examensarbetet: elephant, *Elephas maximus*, *Loxodonta africana*, chemical immobilization, immobilisation, anaesthesia, anesthesia, standing sedation, physiology, blood gas, etorphine, cardiovascular effects, rhinoceros.

## 4. Resultat

### 4.1 Studien på Elephant Transit Home

#### 4.1.1 Induktion och beteende

Alla elefanter var lugna, utom en som var alert, innan teamet närmade sig i fält. Efter handinjektion med xylazin reagerade 6 elefanter och blev alerta, ingen blev exalterad och resterande betedde sig fortfarande lugnt. Efter handinjektionen var det vanligaste tecknen på sedering att elefanterna sänkte snabeln mot backen, rörde sig långsammare och/eller att de stannade kvar trots att flocken rörde sig vidare. Sedering i varierande grad inducerades hos samtliga 15 elefanter (tabell 2). Tolv av 15 elefanter var stående genom hela proceduren. De tre som lade sig ner sidoliggande gjorde det efter minst 30 minuter, och graden av sedering bedömdes som måttlig till djup. För en elefant krävdes en partiell reversering med 4 mg yohimbin efter 23 minuters sedering, för att undvika att den skulle lägga sig ner på platsen vid en olämplig situation.

Alla elefanterna visade tecken på muskelavslappning, såsom sänkt huvudposition, sänkt och slapp snabel, samt framåtfallna öron. De elefanter som noterades skifta belastning mellan benen gjorde detta främst under yttlig sedering, och det noterades inte alls under djup sedering. Framfall av penis noterades inom 5–30 minuter vid stående sedering hos 5 av 7 hanar. Snarkning noterades hos 14 av 15 elefanter och förekom intermittent under varierande tid och sederingsdjup. Svansens grad av avslappning var svårt att utvärdera utan att känna på svansen, vilket störde sederingen. Därför togs denna bedömning bort ur protokollet.

Ingen av elefanterna fick upprepande injektioner med xylazin. Induktionstiden av xylazin och/eller graden av sedering påverkades av störningar i omgivningen, som till exempel att resterande elefanter i flocken lämnade platsen.



### 4.1.2 Sederingsdjup

Sederingsgraden registrerades hos 14 av 15 elefanter, då detta ännu inte var inkluderat i protokollet för den första elefanten i studien. Alla elefanter blev ytligt sederade och 13 av 14 gick från ytlig till måttlig sedering, och ytterligare 4 av de senare nådde djup sedering (tabell 2). En av de som blev djupt sederade la sig ned, medan de övriga tre förblev stående. Sederingsdjupet kunde variera över tid och förändras fler gånger under sederingen. Vid ytlig sedering rörde elefanterna på snabeln och kunde vifta med öronen, samt reagerade ibland avvärjande vid temperaturtagning. Måttligt sederade individer reagerade bara svagt vid hantering, förutom vid temperaturtagning som fortfarande kunde vara något som distraherade dem. Vid djup sedering kunde all hantering och provtagning utföras utan att elefanten reagerade eller gjorde motstånd. Ytlig sedering varade i perioder om 5–45 minuter, måttlig sedering i 10–40 minuter och djup sedering i 10–30 minuter.

Tabell 2. Hantering och responstider (minuter) hos juvenila asiatiska elefanter efter handinjektion med xylazin (50–110 mg i.m.) för stående sedering, och med yohimbin (5–20 mg i.v.) som reversering.

Tid från xylazin till	Median	Min-Max	Medelvärde $\pm$ SD	n
Första tecken på sedering	10	5–18	11 $\pm$ 14	15
Hantering	28	10–50	29 $\pm$ 11	15
Ytlig sedering <sup>a</sup>	15	10–20	14 $\pm$ 4	14
Måttlig sedering <sup>a</sup>	45	15–90	38 $\pm$ 20	13
Djup sedering <sup>a</sup>	57	30–70	54 $\pm$ 17	4
Reversering med yohimbin <sup>b</sup>	79	46–110	77 $\pm$ 17	14
Tid från reversering till första tecken på effekt	2	1–4	2 $\pm$ 1	11

<sup>a</sup> ytlig sedering= påverkad rörelse och beteende, mobil men långsamma reaktioner; måttlig sedering= dämpad i beteendet, svag reaktion vid hantering; djup sedering= ingen reaktion på yttre stimuli.

Sederingsgraden registrerades hos 14 av 15 elefanter, då detta ännu inte var inkluderat i protokollet för den första elefanten i studien. Sederingsdjupet kunde variera över tid och förändras upprepade gånger under sederingen.

<sup>b</sup> Fyra elefanter fick en andra dos av yohimbin. I tabellen ses tid till första reverserande dos.

### 4.1.3 Reversering och återhämtning

Alla elefanter fick yohimbin som reversering. Tiden till första tecken på effekt av yohimbin registrerades hos alla elefanter utom fyra (tabell 2). De återstående hade visat tecken på att komma ur sederingen innan yohimbin gavs, och återhämtningen kunde därför inte bedömas hos dessa fyra individer. Efter reversering observerades elefanterna och detaljerade data om återhämtningen noterades. På grund av omständigheter i fält, såsom mörker och risker med andra vilda djur, gjordes detta

under olika lång tid. Hos sex av 15 elefanter dokumenterades tiden till elefanten var fullt återställd efter sederingen (7–70 minuter efter reversering). Elefanter som inte var helt återställda (mycket ytligt sederade) men behövde lämnas av teamet, övervakades av elefantskötarna som stod i kontakt med ansvarig veterinär.

#### 4.1.4 Biverkningar

Två av elefanterna återgick till djup sedering efter reversering med yohimbin som administrerades efter att de varit sederade i 46 respektive 65 minuter. Efter första reverseringen drevs båda tillbaka till ETH på grund av mörkrets ankomst. Då båda la sig ner där och blev liggande fick de en andra dos av yohimbin, 116 respektive 49 minuter efter initial reversering.

Alla elefanter i studien bedömdes friska baserat på klinisk undersökning. Biverkningar som noterades under sederingen var grönt flöde från munhålan (ca 300–400 ml) hos en elefant som var stående under måttlig sedering. En annan elefant visade variation i hjärtrytmen vid auskultation, dock gjordes ingen vidare diagnosticering då elektrokardiografi inte fanns att tillgå.

## 4.2 Fysiologisk påverkan på elefanter under immobilisering

I tabell 3 presenteras en sammanställning av studier av asiatiska och afrikanska elefanter i olika åldrar, som hålls i fångenskap eller lever i det vilda. Fysiologisk påverkan har studerats vid immobilisering med olika läkemedel, i stående respektive liggande position.

Tabell 3. Översikt över publicerade studier<sup>A</sup> av fysiologisk påverkan vid farmakologisk immobilisering av afrikansk elefant (afr) och asiatisk elefant (asi) i stående (stå) och liggande (ligg) position.

Läkemedel	Art, ålder <sup>B</sup>	Blod-gaser, pH	HF/puls	AF	Temp	Stå/ligg	Litteratur
Tiafentanil+ azaperon	afr <sup>V</sup> , ad	x*	x*	x*		ligg	Chelopo <i>et al.</i> 2022
Etorfin+ acepromazin	asi <sup>V</sup> , okänt		x	x		ligg	Dangolla <i>et al.</i> 2004
Etorfin + hyaluronidas	afr <sup>V</sup> , ad/juv		x	x	x	ligg	Gakuya <i>et al.</i> 2003
Xylazin	asi <sup>S</sup> , juv	x*	x*	x*	x*	stå	Jansson <i>et al.</i> 2021
Etorfin	afr <sup>V</sup> , ad		x	x	x	ligg	Kock <i>et al.</i> 1993
Butorfanol+ azaperon+ medetomidin	afr <sup>S</sup> , ad	x*	x*	x*	x*	stå	Laubcher <i>et al.</i> 2021
Azaperon+ etorfin+ medetomidin	asi <sup>F</sup> , ad	x	x	x		ligg	Leung <i>et al.</i> 2021 <sup>d</sup>
Detomidin+ butorfanol	afr <sup>F</sup> , ad		x	x		stå	Neiffer <i>et al.</i> 2005
Etorfin + hyaluronidas	afr <sup>V</sup> , ad		x	x	x	ligg	Osofsky 1997
Xylazin; xylazin+ketamin <sup>a</sup>	asi <sup>F</sup> , ad		x*			ligg	Sarma & Pathak 2001
Medetomidin	asi <sup>F</sup> , ad		x*	x*	x*	stå	Sarma <i>et al.</i> 2002
Xylazin <sup>b</sup>	asi <sup>F</sup> , ad/juv		x	x	x	stå	Sarma <i>et al.</i> 2004
Karfentanil; etorfin <sup>c</sup>	afr <sup>F</sup> , juv	x*	x*	x*	x*	ligg	Schumacher <i>et al.</i> 1995
Etorfin+azaperon	afr <sup>V</sup> , juv	x	x	x		ligg	Still <i>et al.</i> 1996

<sup>A</sup> Studier som inkluderats i detta examensarbete.

<sup>B</sup> Adult, juvenil

<sup>a</sup> Jämförande grupper med xylazin resp. xylazin/ketamin (Hellabrunn mixture)

<sup>b</sup> Upprepad administration av xylazin under flera dagar resp. veckor

<sup>c</sup> Jämförande grupper med etorfin resp. karfentanil

<sup>d</sup> Case report, en individ

<sup>V</sup> = Vild, <sup>S</sup> = semivild, <sup>F</sup> = fångenskap

\* repeterade provtagningar med statistiska jämförelser över tid

### 4.3 Hjärtfrekvens/puls, andningsfrekvens och kroppstemperatur

I den praktiska studien av elefanterna på ETH var det ingen signifikant skillnad över tid i puls ( $t_9 = 0,58$ ,  $P = 0,58$ ), andningsfrekvens ( $t_{11} = 1,39$ ,  $P = 0,19$ ) och rektaltemperatur ( $t_7 = 0,18$ ,  $P = 0,86$ ) mellan 30 och 45 minuter efter xylazininjektionen (tabell 4).

Tabell 4. Fysiologiska variabler hos juvenila asiatiska elefanter på ETH, Sri Lanka, som sederats med xylazin (50–110 mg) intramuskulärt.

Variabel <sup>a</sup>	30 ± 5 minuter		45 ± 5 minuter	
	Medelvärde ± SD	Median (min-max)	Medelvärde ± SD	Median (min-max)
Puls (slag/minut) <sup>b</sup>	36 ± 5	34 (30–45)	35 ± 7	32 (28–48)
AF (andetag/minut) <sup>c</sup>	7 ± 2	8 (4–12)	8 ± 3	8 (5–14)
Temperatur (°C) <sup>d</sup>	36,7 ± 0,5	36,8 (35,6–37,2)	36,7 ± 0,6	36,8 (35,8–37,4)

<sup>a</sup> Studien inkluderade 15 elefanter men de fysiologiska variablerna kunde inte alltid mätas vid den tid som var avsedd, på grund av omständigheter som t.ex. för yttlig sedering.

<sup>b</sup> Uppmätt genom palpering av en öronartär

<sup>c</sup> Andetag räknade genom att känna efter utandningsluft vid snabelspetsen

<sup>d</sup> Uppmätt med rektal handtermometer som förts in minst 10 cm i rektum

Tabell 5A-C presenterar en översikt av hjärtfrekvens eller puls, andningsfrekvens och rektaltemperatur vid immobilisering av asiatiska och afrikanska elefanter i fångenskap och i det vilda. I vissa av studierna jämförs dessa fysiologiska variabler över tid för att undersöka signifikanta förändringar. I en studie ingick 13 vuxna afrikanska elefanter som levde i semivilda förhållanden likt ETH, som immobiliserades stående med kombinationen butorfanol, azaperon och medetomidin (dos 0,013–0,02; 0,005–0,008; 0,005–0,008 mg/kg) (Laubscher *et al.* 2021). Ingen signifikant skillnad ( $P < 0,05$ ) sågs mellan de fyra tillfällena över 60 minuter som HF, AF och rektaltemperatur uppmättes. Hos 10 asiatiska vuxna arbetselefanter som immobiliserats stående med medetomidin (dos 3 resp. 5 µg/kg) sågs en signifikant minskning ( $P < 0,05$ ) av puls och AF fram till 30 minuter efter administrering av medetomidin (Sarma *et al.* 2002). Vid administrering av etorfin respektive karfentanil (3,2 resp. 2,4 µg/kg), då 14 afrikanska juvenila elefanter immobiliserats till liggande position, sågs ingen signifikant skillnad ( $P < 0,05$ ) över tid i HF, AF och rektaltemperatur under 60 minuter efter elefanten lagt sig ned, med undantag för en ökad HF hos de som administrerats karfentanil (Schumacher *et al.* 1995). Ett annat exempel med vilda vuxna afrikanska elefanter gav snarlika resultat där ingen signifikant minskning ( $P < 0,05$ ) sågs över tid gällande HF och AF (Chelopo *et al.* 2022). De elefanterna immobiliserades med tiafentanil och azaperon (dos 15–18 resp. 75–90 mg). I en studie på 18 vuxna asiatiska elefanter i fångenskap immobiliserades de med två olika protokoll; xylazin enbart eller xylazin plus

ketamin (Sarma & Pathak 2001). De var sidoliggande under immobiliseringen oavsett protokoll då de var tränade till att lägga sig ned. Hjärtfrekvensen kunde mätas innan administrering av något läkemedel, och minskade signifikant ( $P < 0,05$ ) efter injektion av xylazin eller xylazin/ketamin och följande ca 30 minuter. I gruppen med ketamin var minskningen mindre än hos gruppen som enbart fick xylazin.

Tabell 5A. Hjärtfrekvens/puls hos elefanter vid olika tidpunkter under farmakologisk immobilisering.

		HF/puls (slag/minut)	Läkemedel	Referens
Vilda liggande	afrikansk	49 ± 6 <sup>a</sup>	tiafentanil, azaperon	(Chelopo <i>et al.</i> 2022) <sup>A</sup>
		65 ± 9 <sup>a</sup>	etorfin	(Gakuya <i>et al.</i> 2003) <sup>J</sup>
		62 ± 8 <sup>a</sup>	etorfin	(Gakuya <i>et al.</i> 2003) <sup>A</sup>
		50 ± 2 <sup>b</sup>	etorfin	(Kock <i>et al.</i> 1993) <sup>A</sup>
		48 ± 2 <sup>a</sup>	etorfin	(Osofsky 1997) <sup>A</sup>
	69 ± 16 <sup>a</sup>	etorfin+ azaperon	(Still <i>et al.</i> 1996) <sup>J</sup>	
	asiatisk	52; 40–60 <sup>d</sup>	etorfin+ acepromazin	(Dangolla <i>et al.</i> 2004)
Vilda stående	afrikansk	–	–	–
	asiatisk	–	–	–
Fångenskap liggande <sup>e</sup>	afrikansk	59 ± 9 <sup>a</sup>	etorfin	(Schumacher <i>et al.</i> 1995) <sup>J</sup>
		63 ± 6 <sup>a</sup>	karfentanil	(Schumacher <i>et al.</i> 1995) <sup>J</sup>
	asiatisk	36 ± 1 <sup>a</sup>	xylazin	(Sarma & Pathak 2001) <sup>A</sup>
		45 ± 0,6 <sup>a</sup>	xylazin+ ketamine	(Sarma & Pathak 2001) <sup>A</sup>
Fångenskap stående <sup>e</sup>	afrikansk	35–44 <sup>c</sup>	butorfanol+ azaperon+ medetomidin	(Laubscher <i>et al.</i> 2021) <sup>A</sup>
	asiatisk	28–48 <sup>c</sup>	xylazin	(Jansson <i>et al.</i> 2021) <sup>J</sup>
		28–56 <sup>c,f</sup>	detomidin + butorfanol	(Neiffer <i>et al.</i> 2005) <sup>A</sup>
		34 ± 1 <sup>b</sup>	xylazin	(Sarma <i>et al.</i> 2004) <sup>A, J</sup>
		18–35 <sup>c</sup>	medetomidin	(Sarma <i>et al.</i> 2002) <sup>A</sup>

<sup>a</sup> Medelvärde ± SD

<sup>b</sup> Medelvärde ± SEM

<sup>c</sup> Min-max

<sup>d</sup> Medelvärde; min-max

<sup>e</sup> Inkluderar elefanter som hålls under semivilda förhållanden och är vana vid viss närhet/hantering av människor

<sup>f</sup> Summering av 14 immobiliseringar av 3 elefanter under en 5 års period.

J. <sup>A</sup> Juvenil, Adult

Tabell 5B. Rektaltemperatur hos elefanter under farmakologisk immobilisering.

		Temp. (°C)	Läkemedel	Referens
Vilda liggande	afrikansk	37,3 ± 0,75 <sup>a</sup>	etorfin	(Gakuya <i>et al.</i> 2003) <sup>J</sup>
		36,7 ± 0,65 <sup>a</sup>	etorfin	(Gakuya <i>et al.</i> 2003) <sup>A</sup>
		37,4 ± 0,19 <sup>b</sup>	etorfin	(Kock <i>et al.</i> 1993) <sup>A</sup>
		36,4 ± 0,72 <sup>a</sup>	etorfin	(Osofsky 1997) <sup>A</sup>
	asiatisk	–	–	–
Vilda stående	afrikansk	–	–	–
	asiatisk	–	–	–
Fångenskap liggande <sup>e</sup>	afrikansk	35,9 ± 0,9 <sup>a</sup>	etorfin	(Schumacher <i>et al.</i> 1995) <sup>J</sup>
		36,1 ± 0,4 <sup>a</sup>	karfentanil	(Schumacher <i>et al.</i> 1995) <sup>J</sup>
	asiatisk	–	–	–
Fångenskap stående <sup>e</sup>	afrikansk	35,8–36,5 <sup>c</sup>	butorfanol+ azaperon+ medetomidin	(Laubscher <i>et al.</i> 2021) <sup>A</sup>
	asiatisk	35,6–37,4 <sup>c</sup>	xylazin	(Jansson <i>et al.</i> 2021) <sup>J</sup>
		36,3 ± 0,2 <sup>b</sup>	xylazin	(Sarma <i>et al.</i> 2004) <sup>A,J</sup>
		35,5–35,8 <sup>c</sup>	medetomidin	(Sarma <i>et al.</i> 2002) <sup>A</sup>

<sup>a</sup> Medelvärde ± SD

<sup>b</sup> Medelvärde ± SEM

<sup>c</sup> Min-max

<sup>d</sup> Medelvärde; min-max

<sup>e</sup> Inkluderar elefanter som hålls under semivilda förhållanden och är vana vid viss närhet/hantering av människor

<sup>J, A</sup> Juvenil, Adult

Tabell 5C. Andningsfrekvens hos elefanter under farmakologisk immobilisering.

		AF (andetag/minut)	Läkemedel	Referens
Vilda liggande	afrikansk	5 ± 1 <sup>a</sup>	tiafentanil, azaperon	(Chelopo <i>et al.</i> 2022) <sup>A</sup>
		6 ± 1 <sup>a</sup>	etorfin	(Gakuya <i>et al.</i> 2003) <sup>J</sup>
		6 ± 1 <sup>a</sup>	etorfin	(Gakuya <i>et al.</i> 2003) <sup>A</sup>
		5 ± 0,3 <sup>b</sup>	etorfin	(Kock <i>et al.</i> 1993) <sup>A</sup>
		4–12 <sup>c</sup>	etorfin	(Osofsky 1997) <sup>A</sup>
	9 ± 5 <sup>a</sup>	etorfin+ azaperon	(Still <i>et al.</i> 1996) <sup>J</sup>	
	asiatisk	7; 4–10 <sup>d</sup>	etorfin+ acepromazin	(Dangolla <i>et al.</i> 2004)
Vilda stående	afrikansk	–	–	–
	asiatisk	–	–	–
Fångenskap liggande <sup>e</sup>	afrikansk	9 ± 2 <sup>a</sup>	etorfin	(Schumacher <i>et al.</i> 1995) <sup>J</sup>
		10 ± 2 <sup>a</sup>	karfentanil	(Schumacher <i>et al.</i> 1995) <sup>J</sup>
	asiatisk	–	–	–
Fångenskap stående <sup>e</sup>	afrikansk	5-8 <sup>c</sup>	butorfanol+ azaperon+ medetomidin	(Laubscher <i>et al.</i> 2021) <sup>A</sup>
	asiatisk	4–14 <sup>c</sup>	xylazin	(Jansson <i>et al.</i> 2021) <sup>J</sup>
		3-30 <sup>c,f</sup>	detomidin+ butorfanol	(Neiffer <i>et al.</i> 2005) <sup>A</sup>
		5 ± 0,5 <sup>b</sup>	xylazin	(Sarma <i>et al.</i> 2004) <sup>A, J</sup>
		7–16 <sup>c</sup>	medetomidin	(Sarma <i>et al.</i> 2002) <sup>A</sup>

<sup>a</sup> Medelvärde ± SD

<sup>b</sup> Medelvärde ± SEM

<sup>c</sup> Min-max

<sup>d</sup> Medelvärde; min-max

<sup>e</sup> Inkluderar elefanter som hålls under semivilda förhållanden och är vana vid viss närhet/hantering av människor

<sup>f</sup> Summering av 14 immobiliseringar av 3 elefanter under en 5 års period.

J. <sup>A</sup> Juvenil, Adult

## 4.4 Blodgaser och pH

Vid respektive provtagningstillfälle i studien på ETH var syra-basbalansen i blodet och det pulmonella gasutbytet inom acceptabla nivåer hos alla 12 elefanterna som provtogs (min–max PaO<sub>2</sub> 73–123 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 33–52 mmHg, SaO<sub>2</sub> 94–99 %, pH 7,34–7,54, laktat 0,9–2,5 mmol/L). Mild hypoxemi uppmättes hos två elefanter, då den ena var liggande (PaO<sub>2</sub> 76 mmHg) och den andra stående (PaO<sub>2</sub> 73 mmHg). Mild hyperkapni uppmättes hos fem elefanter (PaCO<sub>2</sub> 47–52 mmHg, alla stående). Serieprover togs på åtta elefanter och vad gäller PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> och pH sågs ingen signifikant förändring över tid, medan PaCO<sub>2</sub> ( $P = 0,047$ ) samt laktat ( $P = 0,03$ ) ökade signifikant över tid.

Laubscher *et al.* (2021) har utvärderat kombinationen butorfanol-azaperon-medetomidin för stående sedering av 13 afrikanska elefanter (ålder medelvärde  $\pm$  SD;  $19 \pm 10$  år) som hölls under semivilda förhållanden liknande de på ETH. Arteriella blodprover på de afrikanska elefanterna togs vid fyra tillfällena upp till 60 minuter efter injektion av sederande läkemedel. Två av dessa tillfällen (20–30 minuter; 40–50 minuter) presenteras tillsammans med motsvarande variabler på de asiatiska elefanterna från den praktiska delen av detta arbete (tabell 6). PaO<sub>2</sub> var signifikant lägre ( $P = 0,024$ ) vid 20-30 minuter (medelvärde  $73 \pm 12$  mmHg) jämfört med 40-50 minuter (medelvärde  $85 \pm 6$  mmHg) (Laubscher *et al.* 2021).

Tabell 6. Blodgaser, pH och laktat hos afrikansk<sup>A</sup> respektive asiatisk<sup>B</sup> elefant vid stående immobilisering med en kombination av butorfanol, azaperon och medetomidin (0,013–0,02; 0,005–0,008; 0,005–0,008 mg/kg) respektive xylazin (0,09–0,15 mg/kg). Presenterat genom median  $\pm$  interkvartil range för afrikansk elefant och median samt medelvärde  $\pm$  SD för asiatisk elefant.

Variabler <sup>a</sup>	Afrikansk 20–30 minuter	Afrikansk 40–50 minuter	Asiatisk 30 $\pm$ 5 minuter	Asiatisk 45 $\pm$ 5 minuter
pH	7,37 $\pm$ 0,03	7,37 $\pm$ 0,04	7,43; 7,43 $\pm$ 0,07	7,39; 7,39 $\pm$ 0,02
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	78 $\pm$ 12	86 $\pm$ 6*	106; 106 $\pm$ 11	93; 92 $\pm$ 14
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	51 $\pm$ 6	47,0 $\pm$ 6	40; 40 $\pm$ 6	46; 47 $\pm$ 3*
Laktat (mmol/L)	0,8 $\pm$ 0,28	0,73 $\pm$ 0,28	1,8; 1,8 $\pm$ 0,5	2,0; 1,9 $\pm$ 0,5*

\*Signifikant skillnad över tid ( $P < 0,05$ )

<sup>A</sup> (Laubscher *et al.* 2021)

<sup>B</sup> (Jansson *et al.* 2021)

<sup>a</sup> Prover analyserade med i-STAT® i fält direkt efter provtagning. Blodgasvärden och pH är presenterade vid standardtemperatur (37 °C) för asiatisk elefant. I den andra studien framgår inte vilket.



Tabell 7. Blodgaser och pH hos afrikanska elefanter från tre olika studier om fysiologisk påverkan vid liggande immobilisering med opioider, enskild eller i kombination med andra läkemedel. Medelvärde  $\pm$  SD.

	Karfentanil ca 20–30 minuter <sup>A</sup> n=6	Etorfin ca 20– 30 minuter <sup>A</sup> n=8	Etorfin+ azaperon vid 35–65 minuter <sup>B</sup> n=10–22	Tiafentanil + azaperon vid ca 25–35 minuter <sup>C</sup> n=10
pH	7,31 $\pm$ 0,02	7,31 $\pm$ 0,04	7,29 $\pm$ 0,04	7,18 $\pm$ 0,06
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	77 $\pm$ 9	74 $\pm$ 14	75 $\pm$ 13	68 $\pm$ 15
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	53 $\pm$ 4	51 $\pm$ 4	52 $\pm$ 19	52 $\pm$ 7

<sup>A</sup> (Schumacher *et al.* 1995) Dos karfentanil 2,4  $\mu$ g/kg i.m.; etorfin 3,2  $\pm$  0,5  $\mu$ g/kg i.m. Prover tagna med plastspruta och förvarade på is, analyserade med ABL-3 inom 3 h. Värden korrigerade efter rektaltemperatur.

<sup>B</sup> (Still *et al.* 1996) Dos 3–9 mg etorfin; 30–100 mg azaperon. Prover tagna med plastspruta, analyserade med ABL-3 inom 3–5 h.

<sup>C</sup> (Chelopo *et al.* 2022) Dos tiafentanil 15–18 mg; azaperon 75–90 mg. Prover analyserade med i-STAT® i fält.

I studier på afrikanska elefanter immobiliserade med potenta opioider har blodgäsvärden och pH utvärderats (tabell 7). I två av studierna utvärderas förändring över tid av pH, PaCO<sub>2</sub> och PaO<sub>2</sub> (Schumacher *et al.* 1995; Chelopo *et al.* 2022). Tio vilda vuxna elefanttjurar immobiliserades med opioiden tiafentanil i kombination med azaperon (Chelopo *et al.* 2022). Elefanterna fick mild hypoxemi, hyperkapni och acidemi. Ingen signifikant förändring över tid sågs i mellan de två provtagningarna som var vid ”capture” och 20 minuter därefter. Tid till att de la sig ner var 12,5  $\pm$  3,9 minuter (medelvärde  $\pm$  SD). I den andra studien med jämförelse över tid immobiliserades 14 juvenila elefanter i fångenskap (Schumacher *et al.* 1995). Uppdelade i två grupper administrerades de antingen karfentanil eller etorfin. I karfentanilgruppen sågs en signifikant höjning av pH och i båda grupperna sågs en signifikant sänkning av PaO<sub>2</sub>. Elefanterna utvecklade hypoxemi (PaO<sub>2</sub> 55 resp. 53 mmHg i medelvärde) inom 30–45 minuter. Ingen höjning av PaCO<sub>2</sub> kunde konstateras i studien.

I studierna i tabell 3 som redovisar blodgaser representerar de lägre värdena av arteriellt syretryck elefanter som immobiliserats med opioider och som legat ner under immobiliseringsperioden (Schumacher *et al.* 1995; Still *et al.* 1996; Leung *et al.* 2021; Chelopo *et al.* 2022). I dessa studier rapporteras hypoxemi både av mild och markant grad (definition mild hypoxemi PaO<sub>2</sub> 60–80 mmHg; markant hypoxemi PaO<sub>2</sub> <60 mmHg). De studier där elefanterna har immobiliserats stående med alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister noterades enbart mild hypoxemi hos enstaka individer (Jansson *et al.* 2021; Laubscher *et al.* 2021).

## 5. Diskussion

Vid immobilisering av elefanter påverkas valet av immobiliseringsprotokoll av vilken åtgärd som ska utföras och av situationen, till exempel om elefanten lever i vilt tillstånd eller inte. Artskillnader påverkar också valet. Afrikanska elefanter immobiliseras ofta med potenta opioider som etorfin, då hantering sidoliggande är säkrare för fältpersonalen. Stående sedering används oftare för vilda asiatiska elefanter än vilda afrikanska elefanter (Fahlman, Å., SLU, pers. medd., 2022-12-06). Temperamentskillnader är en orsak, då det kan vara svårt att få tillräckligt sederingsdjup för att säkert kunna hantera vilda afrikanska elefanter stående. Immobilisering i liggande position leder oftare till fysiologiska komplikationer än stående sedering.

Den praktiska delen av det här examensarbetet är den första studien på asiatisk elefant som ingående rapporterar fysiologisk och beteendemässig påverkan vid stående immobilisering med xylazin. Xylazin har använts länge vid sedering av elefanter (Bongso 1979). Liknande doser av xylazin som användes i studien har rapporterats både på vuxna och juvenila asiatiska elefanter (Schmitt 2003; Sarma *et al.* 2004; Karunarathne *et al.* 2017). I denna studie gav xylazin en lugn och säker sedering av varierande djup, med stabil fysiologi. Både innan och efter handinjektionen med xylazin var majoriteten av elefanterna lugna, vilket var möjligt främst tack vare att dessa individer är vana vid mänsklig närvaro. Störningar runt induktionsperioden fördröjde effekten av sederingen, vilket även rapporterats av andra författare (Bongso 1979; Cheeran 2008). Störningar under sederingsperioden gav också en mer ytlig sedering hos elefanterna på ETH. Förklaring till dessa konsekvenser kan vara att katekolaminer, som ökar vid till exempel stress eller exaltering, konkurrerar med xylazin om bindningsplatser på receptorerna och ger dämpade sederande effekter (Sinclair 2003). Vid immobilisering av vilda elefanter är det extra viktigt med en snabb och jämn induktion då djuret annars kan skada sig, springa utom synhåll eller bege sig till områden som är oönskade, till exempel vattendrag.

Initial effekt av xylazin (dos 50-110 mg) hos elefanterna på ETH sågs vid 10 minuter (medelvärde) och likvärdiga resultat har rapporterats hos vuxna asiatiska elefanter som sederats med xylazin (10–20 minuter, dos 100–300 mg) (Bongso 1979). Vid användning av detomidin och butorfanol har initial effekt uppnåtts efter 10 minuter (medelvärde) (Bouts *et al.* 2017), medan snabbare induktion (ca 6

minuter) har rapporterats vid användning av medetomidin (Sarma *et al.* 2002). Vid jämförelser av induktionstider i detta examensarbete noterades att definitionen av induktion skiljer sig åt i olika studier. Induktion beskrivs som tiden från administreringen av läkemedlet till första tecken på effekt, alternativt till elefanten uppnått så djup immobiliseringsgrad att den lägger sig ned (Kock *et al.* 1993; Gakuya *et al.* 2003; Laubscher *et al.* 2021). Som i den praktiska studien på ETH presenteras ibland både tid till första tecken på effekt och tid till ”hands on”, dvs. då elefanten är tillräckligt immobiliserad för att hanteras.

Beteenden hos elefanterna på ETH som indikerade initial effekt, som sänkt position av huvud och snabel, framfallna öron, protrusion av penis och snarkning, har även beskrivits i andra studier då asiatisk elefant sederats med alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister (Sarma *et al.* 2002; Bouts *et al.* 2017). Chelopo *et al.* (2022) beskriver att afrikanska elefanter som immobiliserats med tiafentanil och azaperon genomgick ett stadie av stående sedering med hängande snabel och svans. Här kan azaperon likt en alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonist ge den muskelrelaxerande och sederande effekten.

Pulsfrekvensen som uppmättes hos de juvenila asiatiska elefanterna på ETH var inom samma spann som HF som rapporterats för stående asiatiska elefanter, vilka inte administrerats något immobiliserande läkemedel (Benedict & Lee 1938; Honeyman *et al.* 1992). Vidare var pulsen också likvärdig hjärtfrekvensen hos vuxna asiatiska elefanter i fångenskap som sederats med xylazin 0,1mg/kg (Sarma & Pathak 2001) samt den puls som uppmätts hos fem asiatiska elefanttjurar som sederats med xylazin i varierande doser (Sarma *et al.* 2004). Den signifikanta minskning av HF som sågs hos elefanterna i Sarma & Pathaks (2001) studie (tabell 5A) från tidpunkten strax före sedering (ca 51 slag/minut) till ca 30 minuter efter sedering (ca 36 slag/minut), kan förklaras av bradykardi som alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister kan orsaka. Detta pga. deras sympatikolytiska effekt (Klein & Klide 1989). Även den signifikanta minskning av pulsfrekvensen som rapporterats vid stående immobilisering av asiatiska elefanter med medetomidin (Sarma *et al.* 2002) kan förklaras på samma sätt. I båda dessa fall sjönk hjärtfrekvensen inom 30 minuter efter administrering av läkemedlet och stabiliserades därefter. Det går inte utesluta att en sänkning av pulsfrekvens kan ha förekommit under de första 30 minuterna av sedering hos elefanterna i den praktiska delen av denna studie.

Ketamin kan motverka alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister sympatikolytiska effekt. Det kan förklara varför hjärtfrekvensen (51 till 45 slag/minut) inte minskade lika markant hos de elefanter som i studien av Sarma & Pathak (2001) fick en kombination av xylazin och ketamin, i stället för enbart xylazin (tabell 5A).

Till skillnad mot alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister så ger opioider ofta en ökad HF, som hos hästar rapporteras återgå till baseline inom 30 minuter (Clutton 2010). Detta likt den signifikanta ökning av HF som såg hos de afrikanska elefanter i fångenskap som administrerats karfentanil (2,4 µg/kg) (Schumacher *et al.* 1995). I

Chelopo *et al.* (2022) immobiliserades vilda afrikanska elefanter med tiafentanil i kombination med azaperon via bedövningsgevär från helikopter. I studien sågs ingen förändring av HF över tid. Hos vilda trubbnoshörningar (*Ceratotherium simum*) som immobiliserats med etorfin och azaperon sågs dock en signifikant minskning av hjärtfrekvens inom 30 minuter efter bedövning med gevär från helikopter (Fahlman 2008). Buss *et al.* (2016) jämförde kardiovaskulära effekter mellan etorfin och en kombination av etorfin och azaperon hos trubbnoshörningar i fångenskap. Vid immobilisering med enbart etorfin sågs takykardi och hypertension som minskade under de 25 minuter som immobiliseringen fortgick. Vid kombination med azaperon sågs signifikant lägre HF och blodtryck än vid immobilisering med enbart etorfin. Azaperon kan ge hypotension och även sänka hjärtfrekvensen hos elefanter och andra djur (Gregory & Wilkins 1986; Fowler *et al.* 2006) vilket kan motverka negativa effekter som hypertension av opioider.

Hypertermi eller hypotermi kan utvecklas vid immobilisering av vilda djur, p.g.a. omgivningens temperatur, eller läkemedlens påverkan på kroppen. Hypertermi kan utvecklas p.g.a. muskelaktivitet och stress i samband med fångsten (Fahlman 2008). Ingen av elefanterna i den praktiska studien på ETH utvecklade hypertermi, då de var lugna både innan och efter handinjektion med xylazin. Inga av elefanterna i de studier som ingått i detta examensarbete har immobiliserats i kall omgivningstemperatur. Temperaturspannet (35,5–37,4 °C) i samtliga studier som undersökts (tabell 5B), ligger nära vad som rapporteras som normal kroppstemperatur (36–37 °C) för elefanter (Weissenböck *et al.* 2012). I de fall där kroppstemperaturen legat under 36 °C har elefanterna administrerats en alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonist. Dessa läkemedel försämrar kroppens termoregulering, dock ses hypotermi orsakat av alfa<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister främst hos mindre djur (Klein & Klide 1989). Anekdotiskt kan nämnas att elefanter har mycket hudveck vid analöppningen och enligt erfarenhet från den praktiska studien på ETH så behöver man för att få en korrekt temperatur stoppa in handen med termometern längre in än på andra djur. I samtliga studier där temperaturförändring över tid utvärderats, har kroppstemperaturen varit oförändrad (Schumacher *et al.* 1995; Sarma *et al.* 2002; Jansson *et al.* 2021; Laubscher *et al.* 2021).

I den praktiska delen av detta arbete hade elefanterna på ETH snarlika andningsfrekvenser som stående (min-max 4-12 andetag/minut) samt liggande (medelvärde ± SD; 6 ± 1 andetag/minut) asiatiska elefanter som inte fått immobiliserande läkemedel (Honeyman *et al.* 1992; Isaza *et al.* 2003). Hos vuxna asiatiska elefanttjurar som sederats stående med xylazin (Sarma *et al.* 2004) sågs också liknande andningsfrekvenser (medelvärde ± SD; 9 ± 0,5 andetag/minut). Vidare sågs ingen signifikant skillnad över tid i andningsfrekvens hos elefanterna på ETH, vilket däremot rapporteras hos asiatiska elefanter som sederats stående, då andningsfrekvensen minskade under de första 30 minuterna efter injektion med medetomidin

(Sarma *et al.* 2002). Värt att notera är att i den praktiska studien på ETH jämförs tidpunkterna 30 och 45 minuter då det inte var möjligt att monitorera tidigare.

Andningsfrekvensen hos elefanter i samtliga studier i tabell 5C ligger till största delen inom spannet för det som rapporteras som normala värden för elefanter (Schmitt 2003) och som rapporteras av Honeyman *et al.* (1992) och Isaza *et al.* (2003) i deras studier på elefanter i stående och liggande position utan administration av immobiliserande läkemedel. Avvikande är studien av Neiffer *et al.* (2005) där tre afrikanska elefanter i fångenskap immobiliserats upprepade gånger. Där rapporteras ett spann på 3–30 andetag/minut. Tre av 14 tillfällen i studien står för andningsfrekvens över 12 andetag/minut, där en elefant immobiliserats upprepade gånger för åtgärd av kornealabscess, vilket författarna bedömde som en smärtsam åtgärd och tolkade smärtan som en förklaring till den höga andningsfrekvensen.

Andningsfrekvensen räknades i studierna genom att till exempel titta på bröst-korgens rörelser eller känna efter utandningsluft vid snabelspetsen. Ökad andningsfrekvens behöver inte vara likställt med ökad ventilering (Fahlman 2014) då exempelvis en ytlig snabb andning främst ventilerar ”dead space” i luftvägarna. Både andningsfrekvensen och tidalvolymen påverkar ventileringen hos både människor och djur (Clark & von Euler 1972). Författarna Kock *et al.* (2006) beskriver att opioiden tiafentanil ger ”märkbart ytligare andning” än etorfin vid immobilisering av vilda afrikanska elefanter. Bedömning av andningens frekvens och djup kan ge begränsad information om djurets ventilering, men bedömningen av djupet är subjektiv. En kapnograf kan användas i fält för en mer precis bedömning av ventilering. Tillsammans med en pulsoximeter som mäter syremättnaden i blodets hemoglobin kan dessa instrument vara en god hjälp för att bedöma syresättning och ventilering (Ozeki & Caulkett 2014). I de publikationer som studerats i detta examensarbete har ingen använt kapnograf vid immobilisering av elefant, men pulsoximeter har använts i flertalet studier (Osofsky 1997; Laubscher *et al.* 2021; Leung *et al.* 2021). Gold standard för att mäta syresättning och ventilering är dock analys av arteriella blodgaser.

Den praktiska studien på ETH är den första att undersöka arteriella blodgaser på asiatiska elefanter under stående sedering. Ingen markant hypoxemi, hyperkapni eller acidemi kunde konstateras vid provtagningen 30 resp. 45 minuter efter injektion med xylazin. Likvärdiga resultat rapporteras på afrikanska elefanter som sederats stående med kombinationen butorfanol-azaperon-medetomidin (Laubscher *et al.* 2021). Hos de två elefanter på ETH som hade mild hypoxemi (PaO<sub>2</sub> 76 mmHg resp. 73 mmHg) kan det hos den som låg ner påverkas av kroppspositionen. Signifikant lägre PaO<sub>2</sub> har påvisats hos liggande jämfört med stående elefanter som inte administrerats något sederande eller immobiliserande läkemedel (Honeyman *et al.* 1992; Isaza *et al.* 2003). De lindrigt sänkta PaO<sub>2</sub> värdena behöver dock inte innebära hypoxemi. i-STAT® analysatorn beräknar saturation på uppmätt PaO<sub>2</sub>, baserat på människans syre-hemoglobin dissociationskurva. Elefanter har lägre p50

än många andra arter, dvs. syretrycket då 50 % av hemoglobinet är mättat (Dhindsa *et al.* 1972). Hemoglobinet kan därför ha varit fullständigt saturerat även vid det uppmätta låga syretrycket.

Mild hyperkapni uppmättes hos fem av elefanterna på ETH (alla stående), och PaCO<sub>2</sub> ökade signifikant över tid mellan mätningarna vid 30 resp. 45 minuter. Hypoxemi och hyperkapni i olika grad rapporteras frekvent i samband med immobilisering av stora djur som elefanter (Schumacher *et al.* 1995; Still *et al.* 1996; Laubscher *et al.* 2021; Chelopo *et al.* 2022 m.fl.) och noshörningar (Heard *et al.* 1992; Kock *et al.* 1995; Fahlman 2008), främst vid användning av potenta opioider och då djuren är liggande. Hypoventilation kan vara en anledning, och som tidigare nämnt är andningsdepression en av de oönskade effekterna av opioider. Till detta försvåras situationen om elefanten ligger ner och kroppspositionen påverkar andningen genom att diafragmas rörelse hindras. I vissa studier rapporteras hypoxemi men inte hyperkapni, till exempel hos de elefanter som studerats i stående och liggande position utan farmakologisk immobilisering (Honeyman *et al.* 1992; Isaza *et al.* 2003). Samma sak sågs i Schumacher *et al.* (1995) där PaO<sub>2</sub> sjönk signifikant under immobiliseringsperioden, vilket troligen orsakades av ventilation/perfusion mismatch och/eller shunt.

I de studier som inkluderats i detta examensarbete där blodgaser hos elefanter analyserats har olika metoder för provtagning och analys använts (tabell 1,7). I flera fall har proverna inte analyserats i direkt anslutning till att de arteriella proven togs, vilket kan leda till missvisande resultat. Om de är tagna med plastspruta bör de analyseras inom 10 minuter, oavsett om proverna är lagda på is eller inte (Picandet *et al.* 2007).

Den fysiologiska responsen av immobiliseringen kan variera med elefanterns ålder och kroppsvikt (Still *et al.* 1996; Gakuya *et al.* 2003). Vid immobilisering med etorfin av 56 vilda afrikanska elefanter i tre åldersgrupper (<3, 3–10 och >10 år) var pulsfrekvens, andningsfrekvens och kroppstemperatur signifikant lägre hos de äldsta och högre hos de yngsta (Gakuya *et al.* 2003). Vid en studie av afrikanska elefanter som immobiliserats med etorfin och azaperon konstaterades att mindre elefanter (<600 kg) hade lägre PaO<sub>2</sub> än de över 600 kg (Still *et al.* 1996). Då etorfin är andningsdeprimerande kan det lägre syretrycket hos de mindre elefanterna förklaras av att de fick över 50 % högre dos av etorfin än de större elefanterna.

## 6. Konklusion

Xylazin gav sedering av olika grad med stabil fysiologi hos juvenila asiatiska elefanter. De flesta elefanter förblev stående. Xylazin är användbart för enklare åtgärder och mindre ingrepp som inte är smärtsamma.

Stående immobilisering användes oftare till elefanter i fångenskap, samt till asiatiska elefanter. Afrikanska vilda elefanter immobiliserades vanligen med potenta opioider som ledde till liggande immobilisering. Immobiliserande läkemedel gavs enskilt eller i kombination. Immobilisering till liggande position medförde negativa fysiologiska effekter såsom hypoxemi, i högre grad än vid stående immobilisering.

## Referenser

- Bapodra, P., Cracknell, J. & Wolfe, B.A. (2014). Comparison of butorphanol-detomidine versus butorphanol-azaperone for the standing sedation of captive greater one-horned rhinoceroses (*Rhinoceros unicornis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 45 (1), 60–68. <https://doi.org/10.1638/2013-0066R.1>
- Benedict, F.G. & Lee, R.C. (1938). Further observations on the physiology of the elephant. *Journal of Mammalogy*, 19 (2), 175–194. <https://doi.org/10.2307/1374612>
- Benga, G., Kuchel, P.W., Chapman, B.E., Cox, G.C., Ghiran, I. & Gallagher, C.H. (2000). Comparative cell shape and diffusional water permeability of red blood cells from Indian elephant (*Elephas maximus*) and man (*Homo sapiens*). *Comparative Haematology International*, 10 (1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s005800070020>
- Bongso, T.A. (1979). Sedation of the Asian elephant (*Elephas maximus*) with xylazine. *The Veterinary Record*, 105 (19), 442–443. <https://doi.org/10.1136/vr.105.19.442>
- Bosi, E.J., Kilbourne, A.M., Andau, M. & Tambing, E. (1997). Translocation of wild Asian elephants (*Elephas maximus*) in Sabah, Malaysia. *Proceedings of American Association of Zoo Veterinarian Annual Conference, 1997*. 302. <https://cdn.ymaws.com/www.eazwv.org/resource/collection/7596624E-A7D0-431D-A14C-A6604318474F/1997%20AAZV%20Proceedings.pdf>
- Bouts, T., Dodds, J., Berry, K., Arif, A., Taylor, P., Routh, A. & Gasthuys, F. (2017). Detomidine and butorphanol for standing sedation in a range of zoo-kept ungulate species. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 48 (3), 616–626. <https://doi.org/10.1638/2016-0047.1>
- Brown, R.E., Butler, J.P., Godleski, J.J. & Loring, S.H. (1997). The elephant's respiratory system: adaptations to gravitational stress. *Respiration Physiology*, 109 (2), 177–194. [https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(97\)00038-8](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(97)00038-8)
- Buranapim, N., Kulnanan, P., Chingpathomkul, K., Angkawanish, T., Chansitthiwet, S., Langkaphin, W., Sombutputorn, P., Monchaivanakit, N., Kasemjai, K., Namwongprom, K., Boonprasert, K., Bansiddhi, P., Thitaram, N., Sharp, P., Pacharinsak, C. & Thitaram, C. (2022). Dexmedetomidine effectively sedates Asian elephants (*Elephas maximus*). *Animals (Basel)*, 12 (20), 2787. <https://doi.org/10.3390/ani12202787>
- Buss, P., Miller, M., Fuller, A., Haw, A., Wanty, R., Olea-Popelka, F. & Meyer, L. (2016). Cardiovascular effects of etorphine, azaperone, and butorphanol combinations in chemically immobilized captive white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 47 (3), 834–843. <https://doi.org/10.1638/2015-0298.1>



- Cheeran, J. (2008). Drug immobilization- yesterday, today and tomorrow. *Gajah*, 29, 35–38
- Chelopo, N.D., Buss, P.E., Miller, M.A. & Zeiler, G.E. (2022). Cardiopulmonary responses of free-ranging African elephant (*Loxodonta africana*) bulls immobilized with a thiafentanil-azaperone combination. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49 (3), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.08.050>
- Clark, F.J. & von Euler, C. (1972). On the regulation of depth and rate of breathing. *The Journal of Physiology*, 222 (2), 267–295. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp009797>
- Clutton, R.E. (2010). Opioid analgesia in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 26 (3), 493–514. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.07.002>
- Dangolla, A., Silva, I. & Kuruwita, V.Y. (2004). Neuroleptanalgesia in wild Asian elephants (*Elephas maximus maximus*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31 (4), 276–279. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2004.00166.x>
- Dhindsa, D.S., Sedgwick, C.J. & Metcalfe, J. (1972). Comparative studies of the respiratory functions of mammalian blood. 8. Asian elephant (*Elephas maximus*) and African elephant (*Loxodonta africana africana*). *Respiration Physiology*, 14 (3), 332–342. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(72\)90038-2](https://doi.org/10.1016/0034-5687(72)90038-2)
- Fahlman, Å. (2008). *Advances in wildlife immobilisation and anaesthesia: clinical and physiological evaluation in selected species*. Diss. Uppsala: Dept. of Clinical Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences. <https://res.slu.se/id/publ/19490>
- Fahlman, Å. (2014). Oxygen Therapy. I: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 69–81. <https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch5>
- Fernando, P., Jayewardene, J., Prasad, T., Hendavitharana, W. & Pastorini, J. (2011). Current status of Asian elephants in Sri Lanka. *Gajah*,. <https://doi.org/10.5167/UZH-59037>
- Fowler, M.E., Mikota, S.K. & Steffey, E.P. (2006). Chemical Restraint and General Anesthesia. I: Fowler, M.E. & Mikota, S.K. (red.) *Biology, Medicine, and Surgery of Elephants*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 91–118. <https://doi.org/10.1002/9780470344484.ch9>
- Gakuya, F., Wambwa, E., Ndeereh, D. & Manyibe, T. (2003). Physiological and haematological findings in immobilized free-ranging African elephants. *Pachyderm*, 35, 77–81
- Goeritz, F., Hermes, R. & Hildebrandt, T. (2015). Standing sedation in Sumatran elephants (*Elephas maximus sumatranus*) using detomidine and butorphanol. *Proceedings of International Conference on Diseases of Zoo and Wild animals*, 2015. [https://www.izw-berlin.de/files/downloads/Programmes&Proceedings/Zoovet2015\\_Proceedings.pdf](https://www.izw-berlin.de/files/downloads/Programmes&Proceedings/Zoovet2015_Proceedings.pdf)
- Gregory, N.G. & Wilkins, L.J. (1986). Effect of azaperone on cardiovascular responsiveness in stress-sensitive pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9 (2), 164–170. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1986.tb00026.x>

- Haigh, J.C., Lee, L.J. & Schweinsburg, R.E. (1983). Immobilization of polar bears with carfentanil. *Journal of Wildlife Diseases*, 19 (2), 140–144.  
<https://doi.org/10.7589/0090-3558-19.2.140>
- Harthoorn, A.M. (1965). Application of pharmacological and physiological principles in restraint of wild animals. *Wildlife Monographs*, (14), 3–78
- Heard, D.J., Olsen, J.H. & Stover, J. (1992). Cardiopulmonary changes associated with chemical immobilization and recumbency in a white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 23 (2), 197–200
- Honeyman, V.L., Pettifer, G.R. & Dyson, D.H. (1992). Arterial blood pressure and blood gas values in normal standing and laterally recumbent African (*Loxodonta africana*) and Asian (*Elephas maximus*) elephants. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 23 (2), 205–210
- Horne, W. & Loomis, M. (2014). Elephants. I: West, G., Heard, D. & Caulkett, N. (red.) *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*, Second Edition. 703–717.  
<https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch51>
- Hugues, F., Leclerc-Cassan, M. & Marc, J. (1986). Anesthesia of untamed animals the attempted use of a new anesthetic the combination tiletamine zolazepam zoletil n.d. *Recueil de Medecine Veterinaire de l'Ecole d'Alfort*, 162 (3), 427–432
- Isaza, R. (2006). Respiratory System. I: Fowler, M.E. & Mikota, S.K. (red.) *Biology, Medicine, and Surgery of Elephants*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 291–298.  
<https://doi.org/10.1002/9780470344484.ch21>
- Isaza, R., Behnke, B.J., Bailey, J.K., McDonough, P., Gonzalez, N.C. & Poole, D.C. (2003). Arterial blood gas control in the upright versus recumbent Asian elephant. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 134 (2), 169–176.  
[https://doi.org/10.1016/S1569-9048\(02\)00214-8](https://doi.org/10.1016/S1569-9048(02)00214-8)
- IUCN (2022). *The IUCN Red List of Threatened Species*. <http://www.iucnredlist.org>
- Jacobson, E., Allen, J., Martin, H. & Kollias, G. (1985). Effects of yohimbine on combined xylazine-ketamine-induced sedation and immobilization in juvenile African elephants. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 187 (11), 1195–1198
- Jacobson, E.R., Kollias, G.V., Heard, D.J. & Caligiuri, R. (1988). Immobilization of African elephants with carfentanil and antagonism with nalmefene and diprenorphine. *The Journal of Zoo Animal Medicine*, 19 (1/2), 1–7. <https://doi.org/10.2307/20094842>
- Jalanka, H.H. & Roeken, B.O. (1990). The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations, and atipamezole in nondomestic mammals: A review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 21 (3), 259–282
- Janssen, D.L., Swan, G.E., Raath, J.P., McJames, S.W., Allen, J.L., de Vos, V., Williams, K.E., Anderson, J.M. & Stanley, T.H. (1993). Immobilization and physiologic effects of the narcotic A-3080 in impala (*Aepyceros melampus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 24 (1), 11–18
- Jansson, T., Perera, B.V., Edner, A. & Fahlman, Å. (2021). Standing sedation with xylazine and reversal with yohimbine in juvenile Asian elephants (*Elephas maximus*).

*Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 52 (2), 437–444. <https://doi.org/10.1638/2020-0170>

- Jessup, D.A., Clark, W.E. & Jones, K.R. (1984). Immobilization of captive mule deer with carfentanil. *The Journal of Zoo Animal Medicine*, 15 (1), 8–10. <https://doi.org/10.2307/20094672>
- Karunaratne, H.R.N., Bandara, M.B.N., Abeysinghe, A.N.D., Liyanage, E.M.E., Rajapaksha, R.C., Kodikara, D.S. & Dangolla, A. (2017). Fixation of radius and ulna fracture in an Asian elephant calf by using fiberglass casts. *Gajah*, 47, 40–41
- Klein, L.V. & Klide, A.M. (1989). Central  $\alpha_2$  adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 20 (2), 138–153
- Kock, M., Meltzer, D. & Burroughs, R. (2006). *Chemical and Physical Restraint of Wild animals: A Training and Field Manual for African Species*. Greyton: IWCS.
- Kock, M.D. (1992). Use of hyaluronidase and increased etorphine (M99) doses to improve induction times and reduce capture-related stress in the chemical immobilization of the free-ranging black rhinoceros (*Diceros bicornis*) in Zimbabwe. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 23 (2), 181–188
- Kock, M.D. & Berger, J. (1987). Chemical immobilization of free-ranging North American bison (*Bison bison*) in Badlands National Park, South Dakota. *Journal of Wildlife Diseases*, 23 (4), 625–633. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-23.4.625>
- Kock, M.D., Martin, R.B. & Kock, N. (1993). Chemical immobilization of free-ranging african elephants (*Loxodonta africana*) in Zimbabwe, using etorphine (M99) mixed with hyaluronidase, and evaluation of biological data collected soon after immobilization. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 24 (1), 1–10
- Kock, M.D., Morkel, P., Atkinson, M. & Foggin, C. (1995). Chemical immobilization of free-ranging white rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*) in Hwange and Matobo National Parks, Zimbabwe, using combinations of etorphine (M99), fentanyl, xylazine, and detomidine. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 26 (2), 207–219
- Laubscher, L.L., Pfitzer, S., Rogers, P.S., Wolfe, L.L., Miller, M.W., Semjonov, A. & Raath, J.P. (2021). Evaluating the use of a butorphanol- azaperone- medetomidine fixed-dose combination for standing sedation in African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 52 (1). <https://doi.org/10.1638/2019-0185>
- Leung, J., Beths, T., Lynch, M., Frith, S. & Bauquier, S.H. (2021). A simple method to provide positive end expiratory pressure to treat hypoxaemia in an anaesthetised Asian Elephant (*Elephas maximus*). *Journal of the South African Veterinary Association*, 92. <https://doi.org/10.4102/jsava.v92i0.2118>
- Lin, H.C. & Riddell, M.G. (2003). Preliminary study of the effects of xylazine or detomidine with or without butorphanol for standing sedation in dairy cattle. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 4 (3), 285–291
- Lüders, I., Tindall, B., Young, D., van der Horst, G., Botha, S., Luther, I., Maree, L. & Bertschinger, H.J. (2016). Standing sedation with medetomidine and butorphanol in

- captive African elephants (*Loxodonta africana*). *The Veterinary Journal*, 209, 190–192. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.014>
- Mpanduji, D., Fyumagwa, R., Katala, B., Mdaki, M. & Kikoti, A. (2012). Evaluation of hyaluronidase in combination with etorphine HCL for immobilizing African elephants (*Loxodonta africana*) in Tanzania. *Research Opinions in Animals and Veterinary Sciences*, 2 (6), 393–396
- Neiffer, D.L., Miller, M.A., Weber, M., Stetter, M., Fontenot, D.K., Robbins, P.K. & Pye, G.W. (2005). Standing sedation in African elephants (*Loxodonta africana*) using detomidine-butorphanol combinations. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 36 (2), 250–256
- Osofsky, S.A. (1997). A practical anesthesia monitoring protocol for free-ranging adult African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of Wildlife Diseases*, 33 (1), 72–77. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-33.1.72>
- Ozeki, L. & Caulkett, N. (2014). Monitoring. I: West, G., Heard, D., & Caulkett, N. (red.) *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. 43–51. <https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch2>
- Paddleford, R.R. & Harvey, R.C. (1999). Alpha 2 agonists and antagonists. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 29 (3), 737–745. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(99\)50058-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(99)50058-2)
- Picandet, V., Jeanneret, S. & Lavoie, J.-P. (2007). Effects of syringe type and storage temperature on results of blood gas analysis in arterial blood of horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (3), 476–481. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02993.x>
- Portas, T.J. (2004). A review of drugs and techniques used for sedation and anaesthesia in captive rhinoceros species. *Australian Veterinary Journal*, 82 (9), 542–549. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2004.tb11196.x>
- Ringer, S.K., Portier, K.G., Fourel, I. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2012). Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00653.x>
- Sarma, B., Pathak, S.C. & Sarma, K.K. (2002). Medetomidine a novel immobilizing agent for the elephant (*Elephas maximus*). *Research in Veterinary Science*, 73 (3), 315–317. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(02\)00044-9](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(02)00044-9)
- Sarma, K.K. & Pathak, S.C. (2001). Cardio vascular response to xylazine and Hellabrunn mixture with yohimbine as reversal agent in Asian elephants. *The Indian veterinary journal*, 78, 400–402
- Sarma, K.K., Sarma, M. & Sarma, D.K. (2004). Safety of repeated xylazine hydrochloride administrations in elephants. *Indian Veterinary Journal*, 81, 886–889
- Schmidt, M.J. (1975). A preliminary report on the use of Rompun in captive Asian elephants. *The Journal of Zoo Animal Medicine*, 1975 (6), 13–21

- Schmidt, M.J. (1983). Antagonism of xylazine sedation by yohimbine and 4-aminopyridine in an adult Asian elephant (*Elephas maximus*). *The Journal of Zoo Animal Medicine*, 14 (3), 94–97. <https://doi.org/10.2307/20094650>
- Schmitt, D. (2003). Proboscidea (elephants). I: Fowler, M. & Miller, R. (red.) *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5. uppl. St. Louis: Saunders. 541–550.
- Schmitt, D., Bradford, J. & Hardy, D. (1996). Azaperone for standing sedation in Asian elephants (*Elephas maximus*). *Proceedings of Annual Conference of American Association of Zoo Veterinarians*, 1996.
- Schumacher, J. (2008). Side Effects of Etorphine and Carfentanil in Nondomestic Hoofstock. I: *Zoo and Wild Animal Medicine*. St Louis: Elsevier. 455–461. <https://doi.org/10.1016/B978-141604047-7.50059-2>
- Schumacher, J., Heard, D.J., Caligiuri, R., Norton, T. & Jacobson, E.R. (1995). Comparative effects of etorphine and carfentanil on cardiopulmonary parameters in juvenile African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 26 (4), 503–507
- Sinclair, M.D. (2003). A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 44 (11), 885–897
- Sitompul, A., Griffin, C., Fuller, T. & Nazarudin (2012). Use of tame elephants to find, immobilize, and mark wild elephants in Sumatran rainforest. *Gajah*, 37, 11–15
- Stanley, T.H., McJames, S., Kimball, J., Port, J.D. & Pace, N.L. (1988). Immobilization of elk with A-3080. *The Journal of Wildlife Management*, 52 (4), 577–581. <https://doi.org/10.2307/3800910>
- Stegmann, G., Grobler, D. & Zuba, J. (2014). Field anaesthesia of the African elephant (*Loxodonta africana*). *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 20 (1), 95–96. <https://doi.org/10.1080/22201173.2014.10844576>
- Still, J., Raath, J.P. & Matzner, L. (1996). Respiratory and circulatory parameters of African elephants (*Loxodonta africana*) anaesthetised with etorphine and azaperone. *Journal of the South African Veterinary Association*, 67 (3), 123–127
- Tana, L.M., Isaza, R., Koch, D.E. & Hunter, R.P. (2010). Pharmacokinetics and intramuscular bioavailability of a single dose of butorphanol in Asian elephants (*Elephas maximus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 41 (3), 418–425. <https://doi.org/10.1638/2009-0073.1>
- Teixeria Neto, F.J. (2009). Dexmedetomidine: A new alpha-2 agonist for small animal practice. *Proceedings of World Small Animal Veterinary Association World Congress*, 2009. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11290&catId=33304&id=4252628>
- Weissenböck, N.M., Arnold, W. & Ruf, T. (2012). Taking the heat: thermoregulation in Asian elephants under different climatic conditions. *Journal of Comparative Physiology B*, 182 (2), 311–319. <https://doi.org/10.1007/s00360-011-0609-8>

# Populärvetenskaplig sammanfattning

Elefanten är världens största nu levande däggdjur på land. Tyvärr är både asiatiska och afrikanska elefanter hotade och populationerna minskar. En del av bevarandearbetet för vilda djur innebär att man kan behöva fånga djuren för att till exempel förflytta dem, undersöka dem eller sätta på en sändare för att kunna följa dem. Det här kräver att man immobiliserar dem, till exempel genom sövning. Många elefanter lever idag också i djurparker eller som så kallade arbetselefanter. De kan också behöva sövas eller ges lugnande för att till exempel kunna få vård. Begreppet immobilisering används för vilda djur då man söver dem eller ger dem lugnande medel för att kunna genomföra ovanstående åtgärder.

Elefanten är inte unik enbart till utseendet och storleken utan har även en unik anatomi och fysiologi. Bland annat är bröstkorgen och lungorna konstruerade på annorlunda sätt jämfört med hos andra däggdjur. Tillsammans med elefanternas tyngd gör det att det finns risk för komplikationer när man söver dem, speciellt om de ligger ner. Kroppstyngden och anatomin gör att de kan få svårare att andas. De läkemedel som ges påverkar också kroppens fysiologi. När man söver elefanter i det vilda vill man att de snabbt ska bli påverkade av läkemedlet, så de inte hinner skada sig eller springa ur synhåll. Därför används ofta opioider som immobiliserande läkemedel. Opioiderna är mycket potenta och snabbverkande, men har också biverkningar som högt blodtryck och negativt påverkad syresättning. Vid åtgärder då det är önskvärt att elefanten står upp kan man använda sederande läkemedel, alltså läkemedel som är lugnande och ger muskelavslappning, men inte medvetlöshet.

Utvärdering av immobiliseringsmetoder och läkemedel är viktigt för djurens välfärd. I det här examensarbetet har ett sederande läkemedel, xylazin, utvärderats för unga asiatiska elefanter på Sri Lanka. Läkemedlets fysiologiska effekter på elefanterna har undersökts. Till det har en litteraturstudie gjorts med fokus på fysiologisk påverkan vid stående och liggande immobilisering av afrikanska och asiatiska elefanter.

Xylazin gav sedering av olika djup hos samtliga 15 elefanter på Sri Lanka. Tolv av 15 elefanter stod upp under hela immobiliseringen. Elefanterna hade stabil fysiologi genom hela immobiliseringsperioden. Oönskade effekter som sågs var att två elefanter blev djupt sederade och la sig ner under en längre period efter att antidot, dvs. motgift mot xylazin, hade getts. Xylazin är användbart till asiatisk elefant för enklare åtgärder och mindre ingrepp som inte är smärtsamma.

Stående immobilisering användes främst till elefanter som var vana vid hantering och vid människor. Vilda elefanter immobiliserades vanligen med potenta opioider som ledde till liggande immobilisering. Komplikationer som hypoxemi

(låg syremättnad i blodet) sågs hos elefanter både vid stående och liggande position men var allvarligast om elefanten låg ner.

# Tack

Tack till min handledare Åsa Fahlman för ovärderlig hjälp, som alltid. Tack till examinator Patricia Hedenqvist som utan tvekan och med entusiasm tackade ja till uppdraget. Tack till studiekamrat Linn Ambjörnsson för värdefull hjälp.

Tack till medförfattarna till publikationen (Jansson *et al.* 2021): Anna Edner, Vijitha Perera och återigen Åsa Fahlman.

Tack till elefantskötarna på Elephant Transit Home på Sri Lanka och Earandika Karunarathna, Salinda Buddika, Dr. Michelle Oakley och Shanta Waidyarathna för assistans i fältarbetet. Finansiering för fysiologisk utvärdering av xylazin kom från Vetenskapsrådet (2017–05479) och Swedish Research Links (2013–6722) med Professor N.P Sunil-Chandra som huvudsaklig partner. Material försågs av Scandivet och Boule Medical AB.



## Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. **Som student äger du upphovsrätten** till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

- <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag ger härmed min tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag ger inte min tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.