

**T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEKLERDE EPİDURAL OLARAK UYGULANAN  
BUPİVAKAİN VE LEVOBUPİVAKAİNİN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Musa KORKMAZ**

**CERRAHİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Z. Kadir SARITAŞ**

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
Tarafından 09.VF.24 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez no: 2011-008**

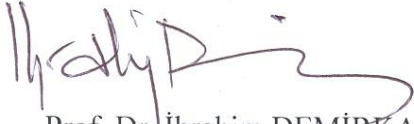
**2011-AFYONKARAHİSAR**

**KABUL ve ONAY**

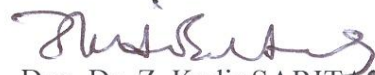
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Programı  
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.  
Tez Savunma Tarihi: 17.06.2011



Prof. Dr. Bahattin KOÇ  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Başkanı



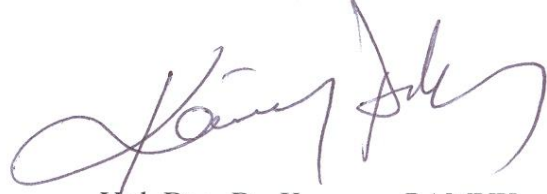
Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye



Doç. Dr. Z. Kadir SARITAŞ  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye



Prof. Dr. Mehmet UÇAR  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Kamuran PAMUK  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Musa KORKMAZ'ın  
"Köpeklerde Epidural Olarak Uygulanan Bupivakain ve Levobupivakainin  
Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı tezi 20.06/2011 günü saat 11:00'da  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca  
değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. İsmail BAYRAM  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Epidural anesteziye, köpeklerde sık başvurulmamaktadır, ancak gün geçtikçe uygulama alanı oldukça artmaktadır. Veteriner Hekimlikte sığırlarda özellikle doğuma yardım girişimlerinde ve genital organlarla ilgili operasyonlarda sıklıkla uygulanmaktadır. Aynı şekilde insanlarda jinekolojik operasyonlarda, doğum sancısının giderilmesinde ve postoperatif ağrının kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ülkemizde ve dünyada köpeklerde epidural anestezi çalışmalarının gün zaman içinde artması, epidural anestezi uygulama konusunda klinik yapan meslektaşlarımızı cesaretlendirecektir. Başta kardivasküler ve solunum sistemi olmak üzere karaciğer, böbrek gibi hayati önem taşıyan organlar üzerine epidural anestezinin yan etkilerinin minimal düzeyde olduğunun yapılan çalışmalarla ortaya konulması, bu tekniğin kullanımını yaygınlaştıracaktır.

Bu tezin planlanması, projelendirilmesi ve bilimsel bir çalışma haline getirilmesinde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Doç. Dr. Z. Kadir SARITAŞ'a sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Aynı zamanda tezime katkılarından dolayı Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN ve Yrd. Doç. Dr. Kamuran PAMUK'a teşekkürü bir borç bilirim. Tezin istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Fatih M. BİRDANE ve kortizol ölçümlerinde yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Fatih FİDAN'a teşekkürlerimi sunarım. Tezin hayvan çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Vet.Hek. Atilla DOĞAN'a, Vet. Hek. A. Buğra EBERLİKÖSE'ye ve Vet. Hek. Gamze YURDAKUL'a, teşekkür ederim. Tezin gerçekleştirilmesinde katkılarından dolayı hayvan hastanesi personeline teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında sonsuz sabır gösteren ve manevi katkılarını esirgemeyen eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunarım.

**İÇİNDEKİLER**

	<u>Sayfa</u>
Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	ix
Resimler	x
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. EPİDURAL ANESTEZİ	1
1.1.1. Epidural Aralığın Anatomisi	2
1.1.2. Epidural Anestezinin Tarihsel Gelişimi	6
1.1.3. Epidural Anestezinin Fizyolojisi	7
1.1.4. Epidural Anesteziyi Etkileyen Faktörler	9
1.1.5. Lokal Anesteziklerin Epidural Boşlukta Yayılımı	14
1.1.6. Epidural Anestezi Tekniği	17
1.1.7. Epidural Anestezinin Kontraendikasyonları	22
1.1.8. Epidural Anestezinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri	23
1.2. LOKAL ANESTEZİKLER	25
1.2.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	25
1.2.2. Lokal Anesteziklerin Toksik Etkileri	26
1.2.3. Bupivakain	29
1.2.4. Levobupivakain	32
1.3. AĞRI	37
1.3.1. Ağrının Tanımı	37
1.3.2. Ağrının Çeşitleri	38
1.3.3. Ağrının Fizyolojisi	39
1.3.3.1. Nosisseptif Sistem	40
1.3.3.1.1. Nosisseptörler ve Periferik Hiperaleji	41
1.3.3.1.2. Nosisseptörler ve Merkezi Hiperaleji	42
1.3.4. Ağrının Değerlendirilmesi	43
1.3.5. Ağrı Skorlama Sistemleri	44
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>46</b>
2.1. GEREÇ	46
2.2. YÖNTEM	49
2.2.1. Epidural Kateterin Yerleştirilmesi	49
2.2.2. Epidural Anestezi Prosedürü	52

2.2.3. Sensoriyal Bloğun Değerlendirilmesi	52
2.2.4. Motor Bloğun Değerlendirilmesi	53
2.2.5. Cerrahi Prosedür	54
2.2.6. Ağrının Değerlendirilmesi	54
2.2.7. Hematolojik ve Biyokimyasal Muayeneler	54
2.2.8. İstatistiksel Analiz	55
<b>3. BULGULAR</b>	<b>58</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>101</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>114</b>
<b>ÖZET</b>	<b>116</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>118</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>120</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>130</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ALT	Alkalen amino transferaz
AST	Asparat amino transferez
ALB	Albümin
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BP	Bupivakain
CS	Kompozit skala
CRE	Kreatinin
CK	Kreatin kinaz
CK-MB	Kreatin kinaz-miyokardiyal band
EKG	Elektrokardiyografi
GGT	Gamma glutamil transferaz
HB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
K <sup>+</sup>	Potasyum
LP	Levobupivakain
L-S	Lumbosakral
MLAK	Minimum lokal anestezi konsantrasyonu
MSS	Merkezi sinir sistemi
Na <sup>+</sup>	Sodyum
NMDA	N-metil D-aspartat
NSAIDs	Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
SDS	Sayısal derecelendirme skalası
RBC	Red blood cell (Eritrosit)
RP	Ropivakain
BTS	Basit tanımlayıcı skala
THR	Trombosit
TNF	Tümör nekrozis faktör
TP	Total protein
WBC	White blood cell (Lökosit)
GAS	Görsel analog skala
STS	Sözel tanımlayıcı skala

## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Epidural aralığın anatomik görünümü	3
Şekil 1.2. Palpasyonla epidural aralığın belirlenmesi	19
Şekil 1.3. İğnenin epidural aralığa yerleştirilmesi	19
Şekil 1.4. Tuohy iğnesinin ucunun değişik açılardan görünümü	22
Şekil 1.5. Bupivakain'in kimyasal yapısı	30
Şekil 1.6. Levobupivakain'nin kimyasal yapısı	33
Şekil 3.1. LP ve BP grubundaki köpeklerin analjezi süreleri	59
Şekil 3.2. LP ve BP grubundaki köpeklerin lumbal ve sakral bölge analjezi süreleri	61
Şekil 3.3. LP ve BP grubundaki köpeklerin motor blok süreleri	63
Şekil 3.4. LP ve BP grubundaki köpeklerin sensoriyal blok skorları	64
Şekil 3.5. LP ve BP grubundaki köpeklerin motor blok skorları	64
Şekil 3.6. LP ve BP gruplarında kalp atım sayılarının zamana göre değişimi	66
Şekil 3.7. LP ve BP gruplarında sistolik kan basınçlarının zamana göre değişimi	67
Şekil 3.8. LP ve BP gruplarında diastolik kan basınçlarının zamana göre değişimi	68
Şekil 3.9. LP ve BP gruplarında ortalama arteriyel kan basınçlarının zamana göre değişimi	69
Şekil 3.10. LP ve BP gruplarında solunum sayılarının zamana göre değişimi	70
Şekil 3.11. LP ve BP gruplarında beden ısılarının zamana göre değişimi	71
Şekil 3.12. LP ve BP gruplarında WBC sayılarının zamana göre değişimi	73
Şekil 3.13. LP ve BP gruplarında RBC sayılarının zamana göre değişimi	74
Şekil 3.14. LP ve BP gruplarında hematokrit değerlerinin zamana göre değişimi	75
Şekil 3.15. LP ve BP gruplarında hemoglobin miktarlarının zamana göre değişimi	76
Şekil 3.16. LP ve BP gruplarında trombosit sayılarının zamana göre değişimi	77
Şekil 3.17. LP ve BP gruplarında Na <sup>+</sup> değerlerinin zamana göre değişimi	79
Şekil 3.18. LP ve BP gruplarında K <sup>+</sup> değerlerinin zamana göre değişimi	80
Şekil 3.19. LP ve BP gruplarında glikoz'un zamana göre değişimi	81
Şekil 3.20. LP ve BP gruplarında kortizol'un zamana göre değişimi	82
Şekil 3.21. LP ve BP gruplarında pH'nın zamana göre değişimi	83
Şekil 3.22. LP ve BP gruplarında PCO <sub>2</sub> miktarının zamana göre değişimi	85
Şekil 3.23. LP ve BP gruplarında PO <sub>2</sub> miktarının zamana göre değişimi	86
Şekil 3.24. LP ve BP gruplarında HCO <sub>3</sub> miktarlarının zamana göre değişimi	87
Şekil 3.25. LP ve BP gruplarında O <sub>2</sub> saturasyonlarının zamana göre değişimi	88

<b>Şekil 3.26.</b> LP ve BP gruplarında baz açığı sonuçlarının zamana göre değişimi	89
<b>Şekil 3.27.</b> LP ve BP gruplarında serum ALT düzeylerinin zamana göre değişimi	90
<b>Şekil 3.28.</b> LP ve BP gruplarında serum AST düzeylerinin zamana göre değişimi	92
<b>Şekil 3.29.</b> LP ve BP gruplarında serum albümin düzeylerinin zamana göre değişimi	93
<b>Şekil 3.30.</b> LP ve BP gruplarında serum GGT düzeylerinin zamana göre değişimi	94
<b>Şekil 3.31.</b> LP ve BP gruplarında kreatinin düzeylerinin zamana göre değişimi	95
<b>Şekil 3.32.</b> LP ve BP gruplarında total protein sonuçlarının zamana göre değişimi	96
<b>Şekil 3.33.</b> LP ve BP gruplarında üre miktarlarının zamana göre değişimi	97
<b>Şekil 3.34.</b> LP ve BP gruplarında kreatin kinaz'ın zamana göre değişimi	98
<b>Şekil 3.35.</b> LP ve BP gruplarında serum kreatin kinaz-miyokardal band düzeylerinin zamana göre değişimi	99
<b>Şekil 3.36.</b> LP ve BP gruplarında operatif ve postoperatif dönemde ağrı skorları	100



**ÇİZELGELER**

	<u>Sayfa</u>
<b>Çizelge 1.1.</b> Uzun Etkili Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal ve Farmakokinetik Özellikleri	34
<b>Çizelge 1.2.</b> Çeşitli Hayvan Türlerinde BP, LP ve RP'nin Konvülfif Dozları	35
<b>Çizelge 2.1.</b> Ağrı Değerlendirme Skalası	56
<b>Çizelge 3.1.</b> LP ve BP Grubundaki Köpeklerin Sensorik Blok Skoru ve Süreleri	60
<b>Çizelge 3.2.</b> LP ve BP Grubundaki Köpeklerin Motor Blok Skoru ve Süreleri	62
<b>Çizelge 3.3.</b> LP ve BP Grubundaki Hayvanların Bazı Vital Parametreleri	65
<b>Çizelge 3.4.</b> LP ve BP Grubundaki Köpeklerin Bazı Hematolojik Bulguları	72
<b>Çizelge 3.5.</b> LP ve BP Grubundaki Köpeklerin Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ve Glikoz Değerleri	78
<b>Çizelge 3.6.</b> LP ve BP Gruplarında Kortizol Sonuçları	82
<b>Çizelge 3.7.</b> Levobupivakain ve Bupivakain Uygulanan Köpeklerin Kan Gazları Sonuçları	84
<b>Çizelge 3.8.</b> Levebupivakain ve Bupivakain Grubundaki Köpeklerin Biyokimyasal Ölçüm Sonuçları	91

**RESİMLER**

	<u>Sayfa</u>
<b>Resim 2.1.</b> Bupivakain (Marcain)	47
<b>Resim 2.2.</b> Levobupivakain (Chirocaine)	47
<b>Resim 2.3.</b> Epidural kateter seti	48
<b>Resim 2.4.</b> Epidural kateter seti	48
<b>Resim 2.6.</b> Tuohy iğnesinin epidural aralığa yerleştirilmesi	51
<b>Resim 2.7.</b> Epidural kateterin epidural aralıkta görünümü ve radyopak maddenin yayılımı	51

## 1. GİRİŞ

Epidural anestezi, genel anestezi yöntemlerine destek olmak amacıyla sıklıkla kullanılan bir anestezi yöntemidir. İnhalasyon anestezi sırasında doza bağlı olarak kardiyopulmoner depresyon gelişebilmektedir. Epidural anestezi desteği sayesinde, gerekli olan gaz anestezi miktarının azalması hemodinamik fonksiyonlar açısından önemli yararlar sağlamaktadır. Bunun yanında epidural anestezi ve analjezi sayesinde hem iyi bir preemptif ve perioperatif analjezi, hem de uzun süreli ve oldukça etkili postoperatif ağrı kontrolü sağlanmaktadır (Valverde ve ark., 1989a; Hendrix ve ark., 1996; Torkse ve ark., 1998; Torkse ve Dyson, 2000). Aynı zamanda genel anestezinin indüksiyonundan sonra epidural anestezi-analjezi uygulaması iyi bir kas gevşemesi ve mükemmel bir analjezi sağlar. Böylece operasyonu gerçekleştirebilmek için gerekli olan genel anestezi miktarı azaltılmış olur (Jones, 2001; Troncy ve ark., 2002).

Epidural anestezi sayesinde, pelvis, arka ekstremiteler, kuyruk ve perineum gibi bölgeleri inerve eden sinirler bloke edilmiş olur. Epidural anestezi, genel anestezi riski bulunan bütün hastalarda, diyaframın kaudalinde kalan bölgede yapılacak olan tüm operasyonlar için güvenli bir anestezi seçeneğidir (Skarda, 1987; Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001).

### 1.1. EPİDURAL ANESTEZİ

Epidural anestezi, nonselektif sinir bloğunun oluşturulması ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması için lokal anestezi ajanlarının epidural boşluk içine uygulanması olarak tanımlanmaktadır (Skarda, 1996; Torkse ve Dyson, 2000). Diğer bir anlatımla epidural anestezi, lokal anestezi ilaçlarının epidural aralığa enjekte edilmesiyle, sinir lifleri boyunca aksonal iletinin belirli bir süre engellenmesi olarak tanımlanabilir. Bu da spinal sinirlerin *dura mater*'i delerek *foramen intervertebrale*'lere doğru

uzandıkları epidural aralıkta bloke edilmeleriyle sağlanır. Epidural anestezide başlıca duyusal ve sempatik lifler bloke olurken, motor lifler kısmen veya tamamen bloke olurlar (Collins, 1993).

Epidural boşluğa verilen bir ilacın etkisi sistemik uygulama ile karşılaştırıldığında bir bölgede sınırlı ve yoğundur. Epidural olarak uygulanan bir ilacın sistemik dolaşıma katılması ve metabolitlerine ayrılması, bölgedeki lokal kan dolaşımına bağlı olduğundan, düşük dozlarda lokal anestezi uygulaması ile daha uzun anestezi ve analjezi elde edilmiş olur (Torkse ve Dyson, 2000).

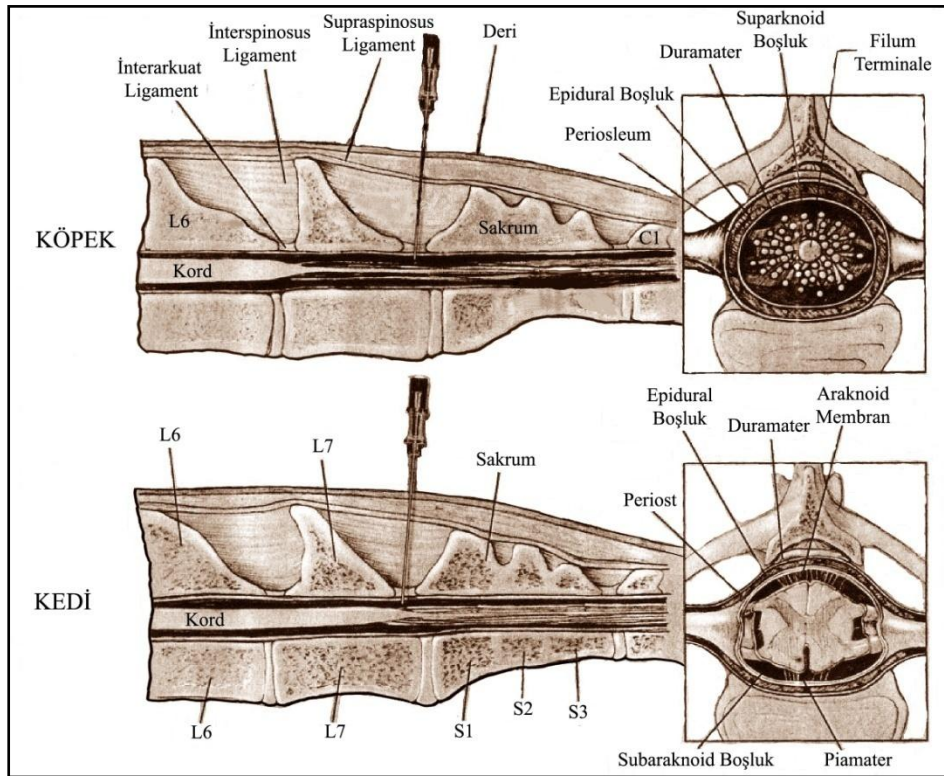
### 1.1.1. Epidural Aralığın Anatomisi

Epidural aralık ventralde *dura mater spinalis* tarafından, dorsalde *ligamentum flavum* tarafından sınırlandırılır. Bu aralık epidural venleri ve spinal sinir köklerini çevreleyen gevşek bir bağ doku tarafından doldurulmuştur (Collins, 1993; Erdine, 2005). Spinal kanalın duvarı, vertebral kemer ve gövdesi, intervertebral diskler, intervertebral ligamentler tarafından şekillendirilir. Tüpe benzeyen bu kanal dorsoventral olarak oldukça düzleşerek iki genişleme yapar. Bunlardan bincisi servikal bölgede diğeri ise lumbal bölgededir (Hall ve Clarke, 1991).

Epidural aralığa girilirken iğne sırasıyla deri, subkutanöz fasiya ve ligamentleri geçer. Köpek ve kedilerde lumbal ve sakral omurlar düzeyinde *ligamentum supraspinale* incedir. Ventral, orta ve dorsal bölümlerden oluşan kollejenöz *ligamentum interspinale* rudimenterdir ve bu ligamentin dorsal kısmı hariç tam gelişmemiştir. *Ligamentum interspinosa*'nın ventral ve orta kısmı incedir ve bir *proccus spinosus*'un kraniyal kenarından dorsokraniyele doğru oblik olarak kollejenöz fasiyaların birleşmesinden oluşmuştur. Diğeri taraftan dorsal kısmı *proccus spinosus*'lar arasında longitudinal olarak uzanan elastik liflerin ince bir bandından oluşmuştur. Köpeklerde kollejenin oblik bantları ve kedilerde elastik fiberler, lateral ve kraniyale doğru uzanır (Heylings, 1980). *Ligamentum flavum* lumbosakral (L-S) aralığı kaplayan bağ dokusundan oluşur, epidural aralığın çatısını

ve dorsal duvarını şekillendirir (Jeffery, 1995). *Ligamentum flavum*'un sert yapısından dolayı iğne bu ligamenti geçerken “pop” sesi hissedilir. Orta boy köpeklerde L-S intervertebral aralık sadece 2-4 mm çapında ve kedi kadavralarında 3 mm den daha az olduğu bildirilmektedir (Valverde, 2008). Bunun tam tersine insanlarda L-S aralığın daha büyük olduğu ve gebe kadınlarda 10.7 mm, gebe olmayan kadınlarda 11,6 mm olduğu belirlenmiştir (Grau ve ark., 2001).

Vertebral kanal içerisinde, *medulla spinalis* 3 zar ile örtülmüştür. Bu zarlar meniskler olarak adlandırılır. Meniskler *medulla spinalis* ve beyini saran ve koruyan fibröz membranlardır (Hall ve Clarke, 1991; Jones, 2001). Bunlar *dura mater*, *araknoidea* ve *piamater*'in birleşmesinden oluşur. Bu zarlar dıştan içe doğru *dura mater*, *araknoidea* ve *pia mater* olarak sıralanır (Dursun, 2000; Jones, 2001; Düzler, 2009). *Dura mater* fibröz yapısından dolayı bazen *pakimeninks* olarak anılır. *Araknoidea* ile *pia mater* birleşerek ince bir zar oluşturur. Bu da *leptomeninks* olarak adlandırılır (Jeffery, 1995; Devccioğlu, 1999; Jones 2001; Düzler, 2009).



Şekil 1.1. Epidural aralığın anatomik görünümü (Donnelly, 2002)

Spinal *dura mater* sadece bir meningeal tabakadan oluşmuştur. *Dura mater* epidural boşlukla vertebraların periostiumundan dar bir aralıkla ayrılır. Bu aralık, yarı sıvı yağ dokusu (vücut ısısında) ve vertebral venöz sinüsle doldurulmuştur. Spinal *dura mater foramen magnuma* kadar kraniyal *dura mater*'in meningeal tabakası ile devam eder. *Dura mater* ve *araknoid* arasındaki kapillar aralık subdural boşluktur ve çok az miktarda sıvı içerir. Spinal *dura mater, foramen magnum*'un kenarlarından 2. sakral omur hizasına kadar uzanan torba şeklinde bir kılıftır (Hall ve Clarke, 1991; Jones 2001).

Spinal *dura mater* kaudale doğru giderek incelik ve *filum terminale*'nin bir bölümünü şekillendirir. Buna *filum dura matris spinalis* denir. *Dura mater, spinal piamaterin filum terminale*'sini çevreler ve kaudale doğru uzanarak 7 ve 8. koksigeal vertebra hizasında spinal kanalın periostiumu ile birleşir (Jones, 2001).

Hayvan doğduğunda *medulla spinalis* vertebral kanal içerisinde sakrumun kaudaline kadar uzanır. Büyüme sırasında gelişen vertebral kanal içerisinde kısa kalır ve türlere göre sakrumun kraniyelinde veya lumbal omurların kaudalinde sonlanır. Büyük ırk köpeklerde *medulla spinalis filum terminale* olarak 5. lumbal vertebranın yaklaşık 1 cm kaudalinde sonlanır. Buna karşın küçük ırk köpeklerde *filum terminale*, lumbosakral vertebral birleşme bölgesine yerleşmiştir. Dural kese ve subaraknoid boşluk *medulla spinalis*'in sonundan yaklaşık olarak 2 cm ilerisine kadar uzanır ve dural kesenin kaudaline kadar erişen, sakral ve kaudal spinal kökler tarafından *cauda equina* şekillendirilir (Fletcher, 1979).

Kedilerde köpeklere benzer şekilde *medulla spinalis* columna vertebraleden daha kısadır ve *medulla spinalis* kedilerde yaklaşık olarak 7. lumbal vertebra düzeyinde sonlanır. Ancak spinal *dura mater* daha arkaya uzanır ve daha uzun olan *medulla spinalis*'in baskı altında kalmasını önler. Kedilerde ve küçük ırk köpeklerde *medulla spinalis*'in daha kaudalde sonlanmasından dolayı, epidural girişimler sırasında meningeslerin delinmesi ve serobrospinal sıvının sızması olasıdır. Bir ilacın epidural dozu, intratekal dozundan daha fazla olduğu için epidural enjeksiyon

sırasında beyin omurilik sıvısı (BOS) geldiği görülürse ve iğne epidural aralığa tekrar yönlendirilmezse epidural dozun tamamını intratekal olarak uygulamaktan kaçınılmalıdır. Uygulama yapılacaksa da intratekal doz ayarlanmalıdır (Valverde, 2008).

Epidural yağ dokusu, epidural aralığın önemli bir unsurudur. Yağ dokusu kanal duvarlarının bütün düzensiz bölümlerini doldurur ve dural yüzey için düzgün bir kılıf oluşturur. Aynı zamanda *medulla spinalis*'i şoka karşı ve çevredeki kemik parçalarından kaynaklanabilecek mekaniksel yaralanmalardan korur (Hall ve Clarke, 1991; Valverde, 2008). Köpeklerde ve kedilerde columna vertebralislerin kaudal kısmında bol miktarda yağ dokusu bulunurken, servikal bölgede yağ dokusu pek fazla değildir. Epidural yağ dokusunun büyük bölümü *medulla spinalis*'in lateral ve dorsoline yerleşmiştir ve vertebral duvar ile birleşik değildir. Aynı zamanda *dura mater*, değişik kalınlıklarda pürüzsüz ince bir zar ile örtülmüştür. Diğer taraftan epidural yağ dokunun ventral bölümü, epidural aralıktan çıkan büyük kan damarları ile lumbal ve sakral spinal sinirlerin hemen çevresinde bulunan yapılarla sınırlandırılmış olabilir. Epidural aralığa verilen lipofilik ilaçlar kolayca yağ dokusuna bağlanır. Bu tür ilaçların, epidural damarlar ve iyi vaskülarize olmuş yağ dokusundan emilimi ve tutulumundan dolayı *medulla spinalis* üzerine olan etkileri sınırlıdır. Bunun tam tersine, lipofilik ilaçların epidural enjeksiyonundan sonra supraspinal etkileri yaygındır. Hidrofilik ilaçlar, yağ dokusuna daha az bağlandıklarından; bu tür ilaçların BOS'sına absorpsiyonunun daha fazla olması için yüksek yoğunluklarda kullanılmaları gereklidir (Valverde, 2008).

Epidural venöz damarlar, vertebral kanal içinde bulunan kapaksız damar ağlarının birleşmesinden oluşmuştur. Bu damarlar *medulla spinalis* ve kemiklerin damarları (Basivertebral venler) ile ilişki halindedir. Epidural venler, *azigos*, *hemiazigos* ve *vena cava* ile birleşmeden önce, spinal sinirler ile birlikte *foramen intervertebrale*'den geçerek, intervertebral venler içirisine doğru akarlar (Hall ve Clarke, 1991; Valverde, 2008). Venöz *plexus vertabralis internus ventralis* vertebral kanalın tabanında epidural yağ doku içindedir. *Plexus vertabralis externus ventralis* columna vertebralis boyunca kanalın dışında seyreder (Düzler, 2009).

Epidural aralıktaki meningeslerin arteriyal desteği, *tiyoservikal, subklavian, interkostal, lumbal ve sakral* arterlerin dallarından köken alan damarlar tarafından sağlanır. Bu damarlar *foramen intervertebrale*'den epidural aralığa girerler (Valverde, 2008).

### 1.1.2. Epidural Anestezinin Tarihsel Gelişimi

Epidural analjezi ilk olarak 1885 yılında Corning tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır. Daha sonra, Bier 1899 yılında, bu tekniğin kullanılmasını kendi üzerinde ve bir köpekte tanımlamıştır (Jones, 2001). Veteriner hekimlikte ilk subaraknoid enjeksiyon 1901 yılında Fransız Cuille and Sendrail tarafından gerçekleştirilmiştir (Hall ve Clarke, 1991). Yine 1901 yılında insanlarda ve köpeklerde, kokainin epidural kullanımı ve etkileri tanımlanmıştır (Klide, 1971; Torkse ve Dyson, 2000). Daha sonraki yıllarda bu tekniğin köpeklerde klinik kullanımı ön planda olmuştur (Jones, 2001). Kedilerde bu tekniğin etkinliği deneysel olarak yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Duce ve ark., 1969). Bromage tarafından yapılan bir derlemede, bu tekniğin etki mekanizması insan çalışmaları kaynak alınarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda, epidural analjezide yeni lokal anesteziik solüsyonların kullanımı (Heath ve ark., 1989), postoperatif ağrının giderilmesinde opioidlerin köpeklerde (Valverde ve ark., 1989b) ve daha sonra da atlarda epidural olarak uygulanması bildirilmiştir (Valverde ve ark., 1990).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise 1950 den beri, Veteriner Hekimlikte çeşitli operasyonların gerçekleştirilmesi için lokal anesteziik ilaçların epidural olarak uygulanması yaygın bir teknik olarak kullanılmaktadır. İlerleyen yıllarda katı ve inhalasyon anesteziiklerin daha güvenli hale gelmesi ve anestezi ekipmanlarının daha kolay ulaşılabilir olması, epidural anestezi uygulamasını azaltmıştır. Ancak 1980'nin sonlarında *medulla spinalis* üzerine opioid analjeziklerin etkilerinin tanınması ile intra ve postoperatif analjezi ve anestezi sağlayan epidural tekniklerin tekrar ortaya çıkması, Veteriner Hekimlikte epidural analjezi uygulamasını önemli bir araç haline getirmiştir (Valverde, 2008).



İnsanlarda ilk epidural anestezi, 1895'te Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de de Pages tarafından lumbal bölgede gerçekleştirilmiştir. Dogliotti yaptığı çalışmada epidural anesteziyi ayrıntılı bir şekilde anlatmış ve yöntemin yaygınlaşmasını sağlamıştır. İlk epidural kateter 1949 yılında Curbelo tarafından yerleştirilmiştir (Kılıçkesmez, 2006).

### 1.1.3. Epidural Anestezinin Fizyolojisi

Epidural olarak uygulanan lokal anesteziklerin, üç mekanizmanın birleşimi sonucu etki gösterdikleri düşünülmektedir. Birincisi, lokal anestezi ajanları *foramen intervertebrale*'den geçerek paravertebral bölgelere yayılırlar. Buradaki sinirleri distalden dural kılıflarına doğru bloke ederler, bu durum bilateral paravertebral blokaj ile sonuçlanır. İkinci mekanizma ise lokal anestezikler *dura mater*'den *subaraknoid* boşluk içine diffüzyonla geçerek, buradaki sinir köklerini bloke ederler. Son olarak diffüzyonla subaraknoid boşluğa geçen lokal anestezikler direkt olarak *medulla spinalis* üzerine etki ederler. Epidural olarak uygulanan lokal anesteziklerin birincil etki bölgelerinin spinal sinir kökleri olduğu düşünülmektedir (Klode, 1971; Torkse ve Dyson, 2000).

Lokal anestezikler epidural olarak uygulandığında ilk olarak sempatik sinirler, daha sonra sensorik sinirler ve son olarak motorik sinirler etkilenir. Köpeklerde epidural anesteziden sonra sempatik blokaja bağlı olarak hipotansiyon geliştiği, ancak bu durumun tutarlı olmadığı ve iyi belgelendirilmediği bildirilmektedir. Son çalışmalar ise bunun aksini ispatlamıştır. Lokal anesteziklerin epidural veya intratekal olarak uygulanması sonucu oluşan regional anestezi, lokal anesteziklerin sistemik dolaşıma katılmasına kadar etkisini sürdürür. Bupivakain (BP) gibi yağda çözünürlüğü yüksek olan lokal anestezikler, sistemik dolaşım tarafında yavaş bir şekilde absorbe edilir ve buna bağlı olarak lidokain ve mepivakainden daha uzun süre etki gösterir. Epidural anesteziyeye bağlı olarak gelişen hipotansiyon olgularının, lokal anesteziklerin vasküler absorpsiyonu sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (Torkse ve Dyson, 2000).

Epidural yolla uygulanan lokal anestezi ajanlarının etki bölgeleri hala bir tartışma konusudur. Asıl etki alanı olarak intradural sinir kökleri ve *medulla spinalisin* periferi düşünülmektedir (Jones, 2001).

Torakal epidural anestezi sırasında lokal anesteziklerin kraniyele doğru aşırı biçimde yayılımı, vazodilatasyon ve vasküler direncin düşmesine bağlı olarak hipotansiyon ve kardiyak debinin azalmasına yol açar (Vagts ve ark., 2003; Schwarte ve ark., 2004). Bu etkiler dolaşımın bozuk olduğu durumlarda daha çok şiddetlidir ve dalak düzeyinde oksijen desteğinde azalmaya neden olabilir (Schwarte ve ark., 2004) ve çoğu şiddetli olguda kardiyak arrest şekillendiği bildirilmiştir (Savvas ve ark., 2006).

Köpeklerde epidural uygulanan % 0,5 veya % 0,75 lik BP ve % 0,5 veya % 0,75 lik ropivakain'in (RP) kaudal torakolumbal bölgede blokaj süresinin ve etkiye başlama sürelerinin benzer olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda her iki ilacın diyaframın kaudalinde kalan bölgeler için analjezi süreleri yaklaşık olarak 2 saat ve ortalama etkiye başlama süreleri 30 dakikadan daha az olduğu aktarılmaktadır (Duke ve ark., 2000). Sedasyon altında BP epidural anestezisi uygulanan köpeklerde, 12-30. dakikalar arası tam sensorik blokajın şekillendiği ve 50-200. dk'lar arasında motorik ve sensorik blokajın sürdüğü bildirilmiştir (Gomez de Segura ve ark., 2000; Almeida ve ark., 2007). Köpeklerde epidural anestezi altında gerçekleştirilen operasyonlarda, kardiyak indeks ve kan basıncı gibi kardiyovasküler parametrelerin, genel anestezi altında gerçekleştirilen operasyonlardaki bulgularla aynı veya daha iyi olduğu görülmüştür (Almeida ve ark., 2007).

Epidural olarak uygulanan ilaçların seçimi, istenilen analjezi veya anestezi süresi ve derecesi, dermatomların bloke edilebilmesine bağlıdır. İdeal bir epidural ilaç; iyi bir analjezi veya anestezi oluşturmalı, minimal motor blok ve sistemik etkilere yol açmalıdır. Günümüzde sıklıkla epidural analjezi, epidural katater veya spinal bir iğne yardımıyla, bir opioidin lokal bir anestezi ilaçla kombine edilerek epidural yolla verilmesi ile gerçekleştirilir. Epidural olarak uygulanan ilaçlar, herhangi bir komplikasyona yol açmadan, arzu edilen analjezik veya anestezi

etkilerinin ortaya çıkması için tek başlarına kullanılabilirler.  $\alpha_2$ -agonistler gibi diğer ilaçlar, tek başlarına ve lokal bir anesteziyle veya opioidlerle kombine edilerek kullanılabilirler. Fakat klinisyenler,  $\alpha_2$ -agonistlerin epidural aralıktan sistemik absorpsiyonlarının bazı istenmeyen etkilere neden olabileceğini düşünmektedir. Ketamin, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve diğer ilaçlar epidural olarak uygulanabilirler ancak etkinlikleri daha azdır (Valverde, 2008).

#### 1.1.4. Epidural Anesteziyi Etkileyen Faktörler

Lokal anesteziğin nihai etkileri, hastanın pozisyonu, sıvının hacmi ve yoğunluğu, yağda çözünürlüklerinin yanında, ilacın pKa'sı, solüsyonun ve dokunun pH'sı ve ilacın proteinlere bağlanma kapasitesi gibi fiziko-kimyasal özelliklerine bağlıdır (Hall ve Clarke, 1991; Jones, 2001; Otero, 2006; Valverde, 2008).

##### a) Hayvanın pozisyonu

Epidural anestezide, enjeksiyon sonrasında hayvanın pozisyonu da önemli bir unsurdur. Tek taraflı etki isteniyorsa, anestezi süresince hayvan yan pozisyonda kalmalıdır. Bilateral etki isteniyorsa, anestezi boyunca hayvan sternoabdominal pozisyonda tutulmalıdır. Bilinci açık köpeklerde anal sfinkterin tonusunun kaybolması epidural anestezinin başladığını gösterir (Jones, 2001).

Kedi ve köpeklerde boya teknikleri kullanılarak epidural aralığa farklı volümlerde yapılan enjeksiyonların ve hayvanın pozisyonun etkileri araştırılmıştır (Lee ve ark., 2004; Gorgi ve ark., 2006). Köpek kadavralarında, 0,1 ml/kg dozunda metilen mavisi L-S aralığa enjekte edilerek hayvan sternal pozisyonda tutulmuş, daha sonra sağ laterale, sol laterale ve 10 dk sonra sağ laterale doğru yönlendirilmiş, son olarak dorsale ve 10 dk sonra tekrar sağ lateral tarafa doğru yönlendirilmiştir. Dört taraftan *dura mater*'in boyanıp boyanmadığı ve boyanın rostral dağılımı için 40 dk sonra vertebral kanal muayene edilmiştir. Aynı açılar için sağ ve sol pozisyonlarda yapılan enjeksiyonlarda boya en iyi migrasyonu göstermiştir. Ancak bu çalışmada

dokunun boyanması derecelendirilmemesine karşın, bütün açılarda boyanın dağılımı için gruplar arasında önemli bir fark görülmemiştir. Ağırlıkları 14,1- 27,1 kg arasında olan kadavralar için L-S aralıktan boyanın kraniyele doğru yayılımı 10,4-20,3 cm arasında değişmektedir. Ancak sözü edilen vertebra düzeyinde herhangi bir boya bulgusuna rastlanılmamıştır (Gorgi ve ark., 2006).

Veteriner anesteziyolojistler arasında, temas ile etki eden ilaçlar için hedef doku ile enjeksiyonun yeteri kadar temasını sağlamak amacıyla hastanın döndürülmesi gerekip gerekmediği konusunda çelişkiler vardır. Bu çelişkilerden bir bölümü küçük hayvanlarda daha az miktarlarda uygulanan ilaçlar ile ilgilidir. İnsanlarda bölgeye bağlı olarak az miktarlarda (5-10 ml) uygulanan ilaçlar yer çekiminin etkisi altında kalarak yayılır, ilaç miktarı arttırıldığında (25 ml ye kadar), ilaç yer çekimine karşı koyar ve üniform bir şekilde dağılım gösterir (Whalley ve ark., 1995). Daha yüksek volümlerde lokal anestetik uygulaması, sempatik sinirler boyunca çok sayıda sempatik fiberleri bloke ederek, hipotansiyona ve motor balokaja neden olabilir. Aynı zamanda diyafram ve solunum fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebilir. Diğer olası komplikasyon ise *medulla spinalis*'in geçici baskı altında kalmasıdır (Valverde, 2008).

Kardiyak fonksiyon BOS'nın spinal kanal içerisinde hareketinden sorumludur. Sistol sırasında, anterior, kaudal *medulla spinalis* hareketleri ve genişleme BOS'nın kaudale doğru akmasına yol açar. Diastol sırasında ise BOS kraniyele doğru akar (Valverde, 2008).

Vücudun pozisyonu, BOS'nın kraniyum ve spinal kanal içerisindeki basıncını etkiler. Bu yüzden epidural aralığa enjekte edilen ilaçların yayılımı engellenebilir veya kolaylaşabilir. Bu bakımdan, iğnenin epidural aralıkta uygun pozisyonda yönlendirilmesini sağlayan teknikler kullanılmalıdır. Kedilerde yapılan çalışmalar, baş ve omurga aynı hizada horizontal pozisyonda olduğunda, kraniyum ve spinal kanal içerisindeki BOS basınçlarının benzer olduğunu göstermektedir (yaklaşık 12 cmH<sub>2</sub>O). Oysa baş, omurdan 5 veya 10 cm daha yukarı kaldırılırsa, kraniyum içindeki BOS basıncının (7,7 iken 4,7 cmH<sub>2</sub>O düzeyine) doğrusal olarak

azaldığı ve spinal kanal içindeki BOS basıncının (13,8 iken 18,5 cmH<sub>2</sub>O düzeyine) arttığı bildirilmiştir (Valverde, 2008).

### **b) İlacın Miktarı ve Yoğunluğu**

Küçük hayvanlarda epidural olarak enjekte edilen toplam ilaç miktarı yaklaşık olarak 0,2 ml/kg olarak bildirilmiştir. Ancak 30 kg dan daha ağır hayvanlarda 6 ml'yi geçmemesi önerilmektedir (Torkse ve Dyson, 2000). Buna karşın ilaç miktarı ile ilgili yan etkiler olmadan, total 0,13-0,36 ml/kg dozlar arasında farklı ilaçlar epidural olarak uygulanmaktadır. Köpeklerde 0,26 ml/kg dozunda metilen mavisinin T<sub>11</sub>-T<sub>13</sub>. vertebraya kadar ulaştığı gözlenmiştir. Opidler gibi motor veya sempatik blokaja neden olmayan ilaçlar için bu kural geçerli olmayabilir (Valverde, 2008).

Köpek ve kedilerde epidural anestezide çok sayıda lokal anestezi ilaç, farklı konsantrasyonlarda ve dozlarda kullanılmaktadır (Skarda, 1996). İlacın dozu ve konsantrasyonun seçiminde, temel olarak hayvanın ağırlığı, gerekli anestezi süresi ve etki başlangıç zamanı göz önünde bulundurulmalıdır. Vücudun ilk lumbal vertebradan başlayarak arkada kalan kısmının anestezi altına alınabilmesi için, epidural olarak 4,5 kg canlı ağırlığa 1 ml % 2'lik lidokain uygulanması önerilmektedir. Sözü edilen dozlarda lidokain uygulandığında etki, enjeksiyondan 10-15 dk sonra ortaya çıkar. Epidural olarak % 0,75'lik konsantrasyonda BP uygulandığında etkinin başlama süresi 20-30 dk olarak bildirilmiştir (Jones, 2001).

Farklı ilaçlar, farklı etki sürelerine sahiptirler. Lidokain, prokain ve karbokainin % 2'lik solüsyonları 20-120 dk boyunca etkili bir anestezi oluşturmaktadırlar. BP ve etidokainin etki süresi ise 4-6 saat sürmektedir. Epinefrinli ve epinefrinsiz BP (% 0,75) ve RP'nin (% 0,75) değişik yoğunluklarının karşılaştırıldığı deneysel bir çalışmada, etki sürelerinin 103-163 dk arasında değiştiği gözlenmiştir (Feldman ve Covino, 1988). Blokajın etkinliğinde, % 0,75'lik solüsyonların % 0,5'liklere göre başarısı daha fazladır (Jones, 2001).

### c) Vazokonstrüktör Eklenmesi

Epinefrin gibi vazokonstriktör ilaçların lokal anesteziyelere eklenmesi blok süresini etkileyebilir. Lokal anesteziyelere epinefrin eklenmesi, vazokonstriktör aktivite ile lokal anestezinin absorbe edilme oranını düşürür. Böylece hem ilacın toksik kan düzeyi azalmış, hem de blokaj süresi uzamış olur (Klide, 1971). Bu durumda lidokain ve mepivikain'de blokaj süresinin uzadığı, BP ve RP'de ise uzamadığı görülür. Aynı zamanda epinefrin lokal anesteziyelere vasküler emilimini azaltarak sistemik toksisite olasılığını düşürür (Otero, 2006; Jones, 2001).

Ortopedik ve abdominal cerrahi için 1 ml/kg dozunda 1/200.000 epinefrin içeren % 2'lik lidokain veya % 0,5'lik BP'nin epidural olarak uygulanmasının yeterli düzeyde anestezi sağladığı bildirilmektedir (Jones, 2001).

### d) Hayvanın Yaşı

Yaş arttıkça *foramen intervertebrale*'lerin açıklığı küçülür. Hatta geriatrik hayvanlarda, radyoopak maddelerin epidural enjeksiyonunu izleyerek bazen paravertebral aralığa yayılmadıkları vurgulanmaktadır. Bu bakımdan, her bir paravertebral aralığın blokajı için gerekli olan lokal anesteziyelere miktarı azalmış olur (Klide, 1971). Yani yaş ilerledikçe uygulanacak olan lokal anesteziyelere miktarı azalmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle beraber bloke edilmek istenen segment başına verilen lokal anesteziyelere miktarı azalır (Klide, 1971; Demirtaş, 2007).

### e) Lokal Anestezinin pH ve pKa'sı

Amid yapılı lokal anesteziyelere pKa'ları fizyolojik pH'da katyonik formları ile benzerdir. Temel ve lipit formlarının lipit membranın penetreyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Lidokain ve BP'nin yağda çözünürlükleri farklı olmasına karşın permabiliteyi birbirine benzerdir. Bu iki ilaç için motor bloğun başlama süreleri (3-4 dk) benzerdir (Jones, 2001).

Lokal anestezi ajanlar kimyasal stabilite ve bakteriyostatik için 3,5-5,5 pH'da hazırlanırlar. İlacın pKa'sı, kimyasal bileşimin iyonize (katyon) ve iyonize olmayan (nötral baz, tuz) formlarının eşit olduğu pH'yı gösterir. Yüksüz bazlar sinir kılıfından diffüzyona uğrar ve anestezi başlangıç süresi baz formdaki ilacın miktarına bağlı olur. Bu bazlar daha lipofiliktir ve sinir membranını daha rahat geçerler. Lokal anesteziğin pKa'sı arttıkça iyonize formunun yüzdesi artar ve ilacın etki başlangıç süresi uzar. pKa'sı doku pH'sına yakın olan lokal anestezi ajanlar (lidokain gibi), doku pH'sından büyük olan lokal anestezi ajanlara (BP, RP) göre daha hızlı etki başlangıç süresine sahiptir (Demirtaş, 2007).

Lokal anestezi ajanların pKa değeri dışında solüsyonun pH'sı ile doku pH'sı da etkili olmaktadır. Solüsyonu alkalize etmek; aynı ortam pH'sını pKa'ya yaklaştırmak, iyonize formu azaltarak diffüze olabilen bazik formu arttırmaktadır. Böylece hedefe ulaşabilen lokal anestezi miktarı artmaktadır. Solüsyonun asitleştirilmesi ile pH ile pKa arası fark artırılarak iyonize form çoğalmakta ve diffüzyon azalmaktadır. (Erdine, 2005). Lokal anestezi ajanların enjekte edildiği bölgenin pH'sı bu dengeyi etkilemektedir. Dokunun pH'sı fazla asidikse, daha fazla lokal anestezi iyonize forma geçecek, Na<sup>+</sup> kanallarının blokajı ve sinir membranından geçiş azalacaktır. Bu yüzden lokal anestezi ajanlar enfekte veya işemik dokularda etkili olmayabilirler (Fischer, 2009). Bir başka deyişle, lokal anesteziğin pKa değeri enjekte edildiği ortamın pH değerine ne kadar yakın olursa baz formu o kadar çok olacak ve membrandan geçişi hızlı olacağı için de etkisi çabuk başlayacaktır (Kocamanoğlu ve Sarıhasan, 2007).

#### **f) Yağda Çözünürlük**

Yağda çözünürlük, asıl anestezi etkinin temel belirleyicisi olarak görülür. Artan gücün sonucu olarak blokajın iletimi için daha küçük moleküller gerekli olduğu için, yüksek oranda lipofilik olan kimyasal bileşikler sinir membranına daha kolay penetre olma eğilimindedirler. Bu nedenle lokal anestezi ajanların yağda çözünürlükleri ile bu ilaçların toksisitesi ve etkinliği arasında sıkı bir bağlantı vardır (Leona ve ark., 2008).

Epidural olarak uygulanan ilaçlar, epidural vasküler ağdan sistemik dolaşıma katılım, epidural yağ doku tarafından tutulma, *medulla spinalis* ve BOS tarafından absorbe edilerek etkilerini gösterirler. Genelde, ilaçların lipofilitesi, epidural ve intratekal aralıktaki serbest hareketleri ve yağ doku tarafından tutulmaları sistemik absorpsiyonlarını arttırır. Buna karşın hidrofilik ilaçlar ise bunun tam tersi etkilere sahiptir. Bu yüzden epidural olarak uygulanan ilaçlardan spinal kompartmant içinde (spinal etki) ve sistemik olarak etki etmeleri beklenir. Lipofilik opioidlerin (örneğin fentanil, sufentanil), epidural dozları ile sistemik dozları birbirine benzerdir ve bu ilaçların analjezik etkileri, spinal etkilerinden daha ziyade supraspinal etkileri ile ilgilidir (Valverde, 2008).

#### **g) Proteinlere Bağlanma Kapasitesi**

Küçük hayvanlarda kullanılan lokal anestezipler arasında, lidokain ve mepivakainin etkiye başlama süreleri daha hızlıdır ama etki süresi daha kısadır. BP ve RP ise etkiye başlama süreleri daha yavaş ama etki süreleri daha uzundur (Valverde, 2008). Etki süresinin ilacın proteinlere bağlanma kapasitesi ile ilgili olduğu görülmektedir (Jones, 2001). Lidokain (% 64) ve mepivakainin (% 75) etki süreleri (1,5- 4 saat) daha kısa olması proteinlere bağlanma oranlarının daha düşük olmasından kaynaklanır. BP'in moleküler büyüklüğü ve lipofilitesinden dolayı, BP'in lidokainden sodyum kanallarında daha yavaş ayrışır (Butterworth ve Strichartz, 1990). Aynı zamanda RP'in, pKa' sınırı (8,1), moleküler büyüklüğünün ve proteinlere bağlanma oranının (% 94- 96) BP'e benzer olmasından dolayı uzun süre etki (3-6 saat) gösterir (Lida ve ark., 1997).

#### **1.1.5. Lokal Anesteziplerin Epidural Boşlukta Yayılımı**

Epidural aralığa enjekte edilen lokal anesteziğin sinir blokajını ve yayılımını etkileyen bir çok faktör vardır. Bunlar; ilacın miktarı, infüzyon oranı, *foramen intervertebrale*'lerdeki açıklık, hayvanın pozisyonu, yer çekimi ve vasküler absorpsiyon gibi faktörlerdir (Gorgi ve ark., 2006).



Epidural aralık silindirik bir t p olarak düşünülürse, bu tüpün çapı, uzunluğu, büyüklüğü gibi faktörler belirlenmeli ve buna göre verilecek olan solüsyonun miktarı ayarlanmalıdır. Aynı zamanda enjekte edilen ajanın, bu tüpün içinde kaçış ve sızıntı bölgelerinden drene olabileceği unutulmamalıdır. Bu tüpten solüsyonların sızma oranı, kaçış yolunun etkinliğine ve açıklığına bağlı olacaktır. Bu kaçış yollarının en önemlileri intervertebral delikler, ekstradural venöz pleksusdur. Epidural aralığa verilen solüsyon intervertebral deliklerden sızabilir. Diğer taraftan epidural aralıktaki bulunan kan ve lenf damarları, epidural aralığa verilen solüsyonu absorbe edebilir ve buradan uzaklaştırabilirler. Aynı zamanda *dura mater* kısmen geçirgen bir membrandır ve epidural aralıktaki solüsyonların BOS'sı içine geçişine izin verir (Hall ve Clarke, 1991).

Yaş, epidural aralığa enjekte edilen solüsyonların yayılımını etkileyen faktörlerdendir. Genç hayvanlarda epidural aralığın kapasitesi k c kt r ancak hayvan ergin hale geldiğinde epidural aralıktaki maksimum kapasiteye ulaşır. Genç yaştaki ergin hayvanlarda, epidural aralığın büyüklüğü ve kaçış yollarının açıklığı maksimum seviyededir. Aynı zamanda nörovasküler yapıların *foramen intervertebrale*'lerden geçişi oldukça kolaydır, venöz ve lenfatik drenaj en üst seviyededir (Hall ve Clarke, 1991).

Gorgi ve ark. (2006), köpeklerde epidural olarak metilen mavisi uygulamışlar, daha sonra bir grubu sağ lateral pozisyonda tutmuşlar, bir grubu soldan, sağ lateral pozisyona çevirmiş, diğer bir grubu ise dorsal pozisyondan sağ lateral pozisyona çevirmişlerdir. Metilen mavisinin kranial migrasyonunun, sağ lateral pozisyonda yatan köpeklerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, epidural olarak uygulanan metilen mavisinin kranial migrasyonu bakımından vuc t ağırlığı ve vuc t kondisyon skoru arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir. Sığırlarda yapılan bir çalışmada, epidural olarak uygulanan metilen mavisinin kranial migrasyonu, yaş ve vuc t ağırlığının etkilemediği bildirilirken, epidural aralığa verilen 10 ml metilen mavisinin 5 ml metilen mavisinden daha fazla kranial migrasyonu yayıldığı bildirilmektedir (Lee ve ark., 2001).

İlaçların epidural boşlukta kraniyale migrasyonu ve epidural aralığın basıncı, enjekte edilen ilaç miktarına da bağlıdır. Bu yüzden her bir hayvan için enjekte edilecek maksimum ilaç miktarı belirlenmelidir. Genellikle birinci lumbal vertebraya kadar blokaj isteniyorsa her 5 kg canlı ağırlık için 1 ml lokal anestezi yeterli olur. Daha fazla miktarda ilaç uygulamak, daha kraniyal blokaj oluşmasına neden olacaktır. Çoğu anesteziyolojist, hayvanın büyüklüğüne bakılmaksızın epidural olarak maksimum 6 ml lokal anestezi uygulanabileceğini savunmaktadırlar. Eğer aşırı miktarda lokal anestezi uygulanırsa, epidural aralıktan geçen sinirler üzerindeki bası azalacak ve olası bir postepidural parezi gelişecektir. Anteriyör abdomen blokajı gerekliyse, 3-5 kg canlı ağırlığa 1 ml lokal anestezi uygulaması yeterli olacaktır (Torkse ve Dyson, 2000).

İlaç dozu ve miktarı daima hayvanın ideal kilosuna göre hesaplanmalıdır. Aşırı kilolu hayvanlarda, epidural yağ dokusunun artmasına bağlı olarak normal miktarlarda uygulanan bir ilacın kraniyale migrasyonu daha fazla olabilir. Bu durum epidural aralığın basıncını arttırabilir. Aynı zamanda gebe hayvanlarda, epidural kan damarlarında meydana gelen genişlemenin, epidural boşluk hacmini azaltacağı ve ilacın sistemik absorpsiyonu arttıracağından dolayı enjekte edilen ilaç miktarı % 75 azaltılmalıdır (Torkse ve Dyson, 2000).

***L-S aralıktan ilacın rostral yönde dağılımını etkileyen faktörler şunlardır;***

- Lipofilik ilaçlar daha az yayılır
- Hidrofilik ilaçlar daha fazla yayılır
- Epidural aralıkta basıncın artması yayılımı önler
- İlaç miktarının artması yayılımı kolaylaştırır
- Vücut bölgesine bağlı olarak yayılım yer çekimine doğru gerçekleşir
- Epidural yağ dokusu lipofilik ilaçların yayılımını önler
- İntervertebral delikten sızıntı olması yayılımı azaltır (Valverde, 2008).

### 1.1.6. Epidural Anestezi Tekniği

Kedi ve köpeklerde epidural anestezi genellikle L-S (Lumbosakral) aralıktan gerçekleştirilmesine karşın (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Otero, 2006; Valverde, 2008), bazen büyük boy köpeklerde sakro-koksigeal aralıktan da gerçekleştirilebilir (Jones, 2001; Valverde, 2008).

Çeşitli komplikasyonlardan kaçınmak ve iğnenin tam olarak epidural aralığa yerleştirilebilmesi için, epidural enjeksiyon yapmadan önce hayvanın uygun pozisyonda tutulması önemlidir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Valverde, 2008). Epidural enjeksiyon sırasında hayvanın hareket etmesi, enjeksiyonun epidural boşluğun dışında yanlış bir yere ve çok nadir olarak spinal boşluğa veya damarlara yapılmasına neden olur. Epidural boşluktaki damarların, özellikler spinal kanalın kaudalinde bulunan venöz sinus'un laserasyonu, epidural hematoma yol açabilir (Torkse ve Dyson, 2000). L-S intervertebral aralığın bulunduğu bölgede enfeksiyon veya pıhtılaşma sorunu olan hastalarda epidural teknik uygun değildir. Diğer durumlarda rneğin L-S intervertebral aralıкта anatomik bir deformasyonun bulunması ve obezite bu tekniği zorlaştırabilir. Bunun yanında lokal anestezikler, diğer ilaçlardan daha fazla hipotansif olduklarından dolayı kardiyovasküler dengeyi negatif olarak etkileyebilirler (Valverde, 2008).

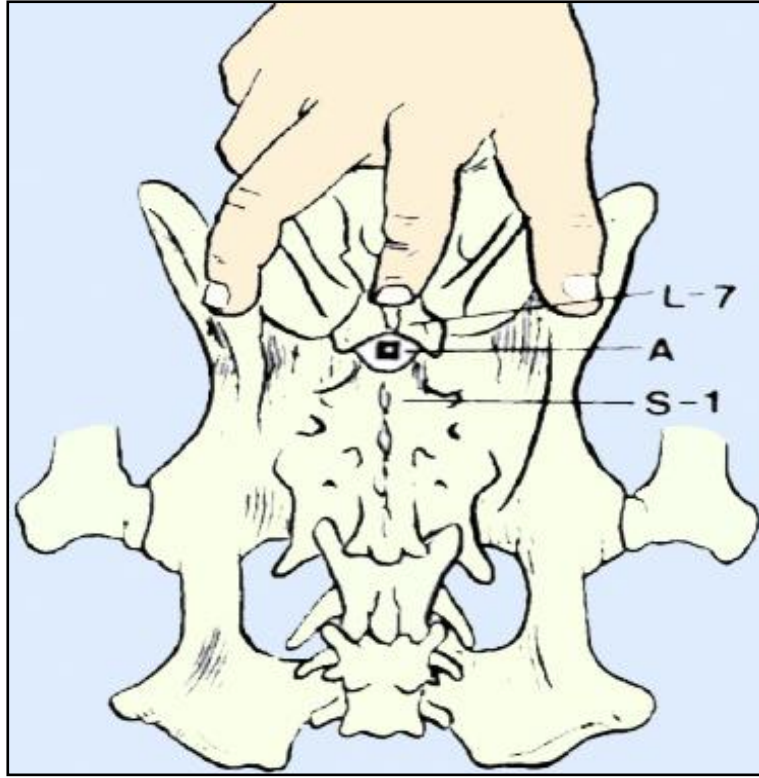
Köpeklerde, epidural enjeksiyonlar genelde derin sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirilmektedir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Hulse, 2006; Valverde, 2008). Bunun yanında mizacı sakin olan hayvanlarda uyanık halde iken enjeksiyonlar gerçekleştirilebilir. Bu seçim hayvanın mizacına ve hekimin yöntemi iyi bilip bilmemesine bağlıdır (Valverde, 2008)

Epidural uygulama yapmadan önce, L-S bölgenin kılları tıraş edilmeli ve aseptik olarak bölge hazırlanmalıdır. Lateral veya sternal pozisyonda epidural enjeksiyon yapılabilir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Hulse, 2006; Valverde, 2008). Eğer lateral pozisyonda epidural enjeksiyon yapılacaksa hayvanın arka bacakları öne doğru çekilmeli veya sternal pozisyonda enjeksiyon yapılacaksa arka bacaklar hayvanın altında kalacak şekilde katlanmalıdır. L-S

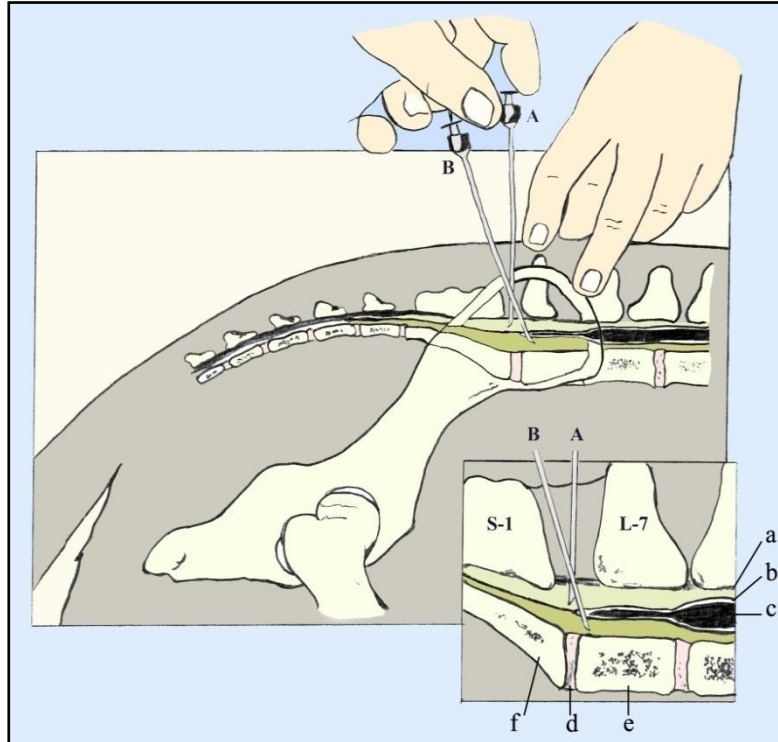
intervertebral aralık belirlenirken, bir elin baş ve orta parmakları ile her iki os koksa'nın ilial kanatlarının ön yüzleri belirlenmeli, bu iki çıkıntıyı birleştiren ve L<sub>6</sub>-L<sub>7</sub> aralığın üzerinden geçen hayali bir çizgi çekilmelidir. Daha sonra sakrumun kranial ve 7. lumbal omurun *processus spinosus*'u, orta hat boyunca ilerletilen aynı elin işaret parmağı ile palpe edilmelidir. L-S intervertebral aralık, 7. lumbal vertebra'nın *processus spinosus*'unun hemen arkasında kalan ve palpasyonla belirlenebilen boşlukta yer almaktadır (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Valverde, 2008) (Şekil 1.2). L-S aralık belirlendikten sonra, epidural veya spinal iğne hayvanın derisi ile 90° lik açı yapacak şekilde olmalı ve orta hatta olduğumuzdan emin olduktan sonra iğne yavaş bir şekilde epidural boşluğa yerleştirilmelidir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001, Valverde, 2008) (Şekil 1.3).

Epidural enjeksiyon yapılırken, bilinci açık olan köpeklerde deriye çok az miktarda lokal anestezi uygulanabilir ancak aşırı miktarda lokal anestezi kullanımının dokuların biçimini bozmamasına dikkat edilmelidir. Hayvanın büyüklüğüne göre kullanılan iğnelerin boyutları da değişir. Kedi ve küçük boy köpekler için 2,5 cm 22 gauge, orta büyüklükteki köpekler için 3,8 cm 20 gauge, büyük boy köpekler için 7,5 cm 18 gauge spinal iğneler kullanılması önerilmektedir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Valverde, 2008).

Köpeklerde, epidural aralığın saptanmasına yönelik çeşitli yöntemler tanımlanmış olup, hepsi de epidural aralıktaki negatif basınç veya *ligamentum flavum*'un geçilmesinden sonra hissedilen direnç kaybına dayanmaktadır. Köpeklerde, epidural bir iğnenin yerleştirilmesi sırasında, epidural aralığın belirlenmesinde çoğunlukla "popping refleksin" hissedilmesi (*popping refleks kontrolü*) (Torkse ve Dyson, 2000; Robertson, 2005; Hulse, 2006; Valverde, 2008), asılı damla tekniği (*hanging drop*) (Torkse ve Dyson, 2000; Valverde, 2008) ve direnç kaybı tekniği (*loss of resistance*) kullanılmaktadır (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Evron ve ark., 2004; Robertson, 2005; Naganobu ve Hagio, 2007; Valverde, 2008).



**Şekil 1.2.** Palpasyonla epidural aralığın belirlenmesi (Jones, 2001)  
A: Epidural aralık, L-7: 7.Lumbal omur, S-1: 1. Sakral omur



**Şekil 1.3.** İğnenin epidural aralığa yerleştirilmesi (A) (Jones, 2001)

a-Epidural aralık, b- Beyin omurilik sıvısı, c- Medulla spinalis, d- İntervertebral disk  
e- 7. Lumbal omur, f- 1. Sarkal omur

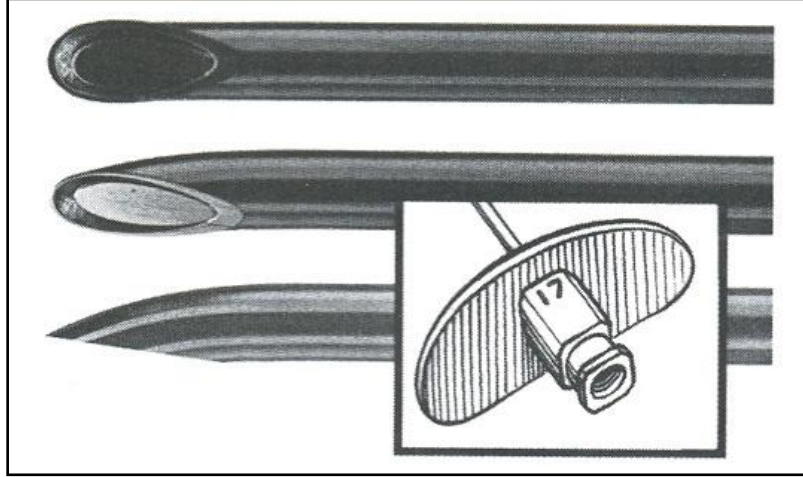
Birinci yöntemde, hayvan uygun pozisyonda tutulduktan sonra L-S aralık belirlenir. İğne ilerletildiğinde *ligamentum flavum*'u geçerken, parmakla belirgin bir şekilde “popping” refleksi hissedilir. Eğer bu refleksi hissedilmezse iğne kemiğe gelmiştir, bu durumda iğne geri çekilerek uygun bir şekilde tekrar yönlendirilmelidir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Hulse, 2006; Valverde, 2008).

Spinal veya epidural bir iğnenin yerleştirilmesi sırasında kullanılan diğer bir yöntem “asılı damla” tekniğidir. Bu teknikte epidural boşluğa iğnenin yerleştirilmesi sırasında, epidural boşlukta olup olmadığını anlamak için bir damla serum fizyolojik veya lokal anestezi iğnenin ucuna damlatılır. Eğer iğne epidural boşlukta ise sıvı herhangi bir dirençle karşılaşmayıp epidural boşluğa doğru ilerler (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Valverde, 2008). Bu yöntem 20 gauge spinal iğne ile sternal pozisyonda orta boy köpeklerde (13 kg) % 88 oranında etkili bulunmuştur. Ancak bütün köpeklerde lateral pozisyonda başarısız bir yöntemdir (Naganobu ve Hagio, 2007).

“Direnç kaybı” yöntemi epidural aralığın belirlenmesinde kullanılan oldukça kolay bir yöntemdir (Evron ve ark., 2004; Robertson, 2005). Bu yöntemde, L-S aralığa ilerletilen kanül deriyi geçtikten sonra *ligamentum flavum* gelince, kanülün stilesi çıkartılır. Bu yöntem için üretilmiş enjektörün içine 1-2 ml serum fizyolojik ve hava çekilir, kanül enjektöre takılır. İğnenin ucu *ligamentum flavum* üzerindeyken enjektörün içindeki hava kabarcığı basınç altında kaldığından sıkışır ve küçülür. İğne epidural aralığa girdiğinde basınç kalktığından dolayı hava kabarcığı genişler. (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005). Aynı zamanda, bu yöntemde epidural aralığa girildikten sonra birkaç ml serum fizyolojik veya hava enjekte edilebilir. Eğer iğne epidural boşlukta ise herhangi bir dirençle karşılaşmaz ve hava veya serum fizyolojik kolayca enjekte edilebilir (Torkse ve Dyson, 2000; Robertson, 2005). Ancak bu yöntemde, epidural aralığa hava enjekte edilirken dikkatli olunmalı ve hayvanın büyüklüğüne göre sadece çok az miktarda (0,25- 2 ml) hava uygulanmalıdır. Çünkü epidural vasküler ağdan ilacın direkt olarak absorpsiyonu beyin veya kalp için tehlike doğurabilir (Rocco ve ark., 1997).

Epidural enjeksiyon sırasında iğnenin ucundan BOS geldiği görülürse, iğne çok yavaş biçimde geri çekilmeli ve tekrar pozisyon verilerek epidural aralığa ilerletilmelidir. Epidural bir dozun intratekal olarak uygulanması önerilmez. Buna alternatif olarak eğer enjeksiyon, iğne geri çekilmeden tamamlanmak isteniyorsa epidural doz intratekal doza göre ayarlanmalıdır. Küçük hayvanlarda opioidler intratekal olarak uygulanacaksa, epidural doz % 40-50 azaltılmalıdır (Torkse ve Dyson, 2000; Robertson, 2005; Valverde, 2008). Bu duruma dikkat edilmelidir. Çünkü epidural dozda uygulanan morfinin BOS'da biyoyararlanımı, intratekal uygulanan morfinin sadece % 2 sidir. Biyoyararlanım baz alındığında, epidural dozun % 40-50 sinin intratekal olarak kullanımından elde edilen konsantrasyon, BOS'da gerekli olan ilaç konsantrasyonunun 20-25 kat daha fazla olmasına neden olur ve yan etki insidansını artırır. Aslında insanlarda intratekal olarak kullanılan morfinin dozu, epidural dozdan yaklaşık olarak 30 kat daha azdır (Palmer ve ark., 1999; Palmer ve ark., 2000; Duale ve ark., 2003). Benzer olarak lokal anestezipler intratekal olarak uygulanırken, epidural dozdan yaklaşık olarak 10 kat daha az uygulamak gerekir. (Valverde, 2008). Genel olarak epidural olarak uygulanacak bir ilaç, intratekal olarak uygulanacaksa doz % 40-50 oranında azaltılmalıdır. Ancak yapılan spinal enjeksiyonun etkisinin daha kısa sürede başlayacağı ve kraniyele daha kolay yayılacağı unutulmamalıdır (Skarda, 1996; Jones, 2001; Valverde, 2008). Eğer iğneden kan geldiği görülürse, iğne hemen çıkartılmalı ve işlem tekrarlanmalıdır. Çünkü lokal anestezipler intravenöz olarak uygulanırsa konvülsiyonlara, kardiyopulmoner depresyona ve kardiyak arreste yol açabilir (Jones, 2001)

Epidural boşluğun kateterizasyonu için Tuohy iğnesine sahip epidural kateter setleri kullanılmaktadır. Köpeklerde çoğunlukla çapı 17-22 gauge ve uzunluğu 7,6-8,9 cm arasında değişen Tuohy iğneleri tercih edilmektedir (Valverde, 2008). Tuohy iğnesinin distal ucu küt ve eğridir (Şekil 1.4). Epidural aralığa yerleştirilirken iğnenin açık olan distal ucu mutlaka kraniyele yönlendirilmelidir. Tuohy iğnesi yerleştirilirken genellikle direnç kaybı tekniği kullanılır. Epidural aralığa girildikten sonra kateter iğnenin içinden geçirilerek epidural boşluğa yerleştirilir, son olarak Tuohy iğnesi uzaklaştırılarak kateterin ucu deriye sabitlenir (Swalander ve ark., 2000).



**Şekil 1.4.** Tuohy iğnesinin ucunun değişik açılardan görünümü (Karaca, 2006)

İğnenin epidural aralığa doğru biçimde yerleştirilmesinin belirlenmesinde kullanılan çok gelişmiş yöntemler vardır. Bunlar elektriksel stimülasyon ve epidural aralıktaki basınç dalgalarının ölçülmesidir. Epidural basıncın dalga şeklinin belirlenebilmesi için, bir epidural iğne veya kateterin transduser ile bağlantısı gerçekleştirildikten sonra bir miktar sıvı epidural aralığa verilir ve dalga şekli monitörde izlenir. Epidural aralığa enjekte edilen sıvı varlığında, BOS'nın hareketi üzerine kardiyak fonksiyonların etkisi olduğundan dolayı (Valverde, 2008), BOS basıncı belirlenebilir ve arteriyel pulzasyonlar görülebilir (Rocco ve ark, 1997).

### **1.1.7. Epidural Anestezinin Kontraendikasyonları**

Kedi ve köpeklerde epidural analjezi-anestezi uygulamasının bir takım kontraendikasyonları vardır. Epidural enjeksiyonun iki ana kontraendikasyonu koagülopati ve sepsisdir (Torkse ve Dyson, 2000). Bunun yanında L-S bölgede, özellikle sepsisle birlikte seyreden enfeksiyöz bir deri hastalığının varlığı, herhangi bir kanamaya bağlı olarak gelişen, düzeltilememiş hipovolemi ve lumbosakral aralığa girmeyi aşırı derecede zorlaştıran ve imkansız hale getiren, kongenital veya travmaya bağlı olarak gelişen morfolojik anormalliklerdir. Diğer kontraendikasyonlar ise bazı nörolojik bozukluklar, bakteriyemi ve düşük doz heparin sağaltımıdır (Jones, 2001).



### 1.1.8. Epidural Anestezinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri

Köpek ve kedilerde epidural anestezi uygulamasına bağlı olarak gelişen çeşitli komplikasyonlar vardır. Bunlardan birincisi tekniğin başarısız olmasıdır. Her zaman lumbosakral aralığın yeri tam olarak belirlenemeyebilir veya iğne epidural aralığa yerleştirilemeyebilir. Bu durum, yağlı hayvanlarda epidural aralığın belirlenmesi çok zor olduğundan dolayı sık karşılaşılan bir durumdur (Jones, 2001).

Epidural aralığa iğnenin yerleştirilmesi sırasında, iğne bazı damarları delebilir veya yaralayabilir. Epidural aralıkta kanamanın devam etmesi koagulopatili hayvanlar için önemli bir risktir ve bu durum spinal kanal içinde basıncın artmasına neden olabilir. Oluşan bu basınç epidural aralığa yakın sinirleri ve hatta *medulla spinalis*'i etkileyebilir. Bu durum parezi veya paralizisi ile sonuçlanabilir (Torkse ve Dyson, 2000).

İğne spinal kanal içine girdiğinde BOS geldiği gözlenirse, iğne geri çekilmeli ve işlem tekrarlanmalıdır. Eğer enjeksiyon subaraknoid boşluğa yapılacaksa, uygulanacak olan anestezi ajanının sadece % 50'sinin verilmesi önerilmektedir (Skarda, 1996). Epidural enjeksiyon yaparken kan geldiği gözlenirse iğne geri çıkartılmalı ve başka bir bölge seçilerek enjeksiyon gerçekleştirilmelidir. Lokal anestezi ilaçlarının intramusküler enjeksiyonları, konvülsiyon veya kardiyopulmoner kollaps gibi toksisite bulgularına yol açabilir. Iff ve Moens (2008), lidokain ve BP veya lidokain, BP ve morfin'i ardı ardına epidural olarak uyguladıkları iki köpekte, enjeksiyon sonrası hipotansiyon ve biradikardi geliştiğini bildirmişlerdir.

İnsanlarda spinal iğnenin yerleştirilmesine bağlı olarak *dura mater*'de büyük defektlerin oluştuğu ve BOS sızıntısının artmasına bağlı olarak baş ağrısı şekillenebileceği bildirilmiştir. Kafaya en yakın kraniyal torasik dermatomların bloke edildiği epidural anestezi sırasında, kardiyovaküler fonksiyonların, solunum sayısının ve kan gazı değerlerinin etkilenmediği bildirilmiştir. Buna ek olarak, insanlarda epidural anestezi sonrası *dura mater*'in perfore olmasına bağlı olarak

intrakranial subdural hematoma geliştiği bildirilmiştir (Skoldefors ve Olofsson, 1998; Özdemir ve ark., 2009)

Remedios ve ark. (1996), bir köpekte epidural anestezi uygulaması sonrası, epidural bölgede apse ve diskospondilitis geliştiğini aktarmaktadırlar.

Epidural anestezinin indüksiyondan sonra Horner Sendromu, Shiff Sherrington'a benzer refleksler ve kas seğirmesi, koma ve konvülzyonlar gibi lokal anestezi toksisitesine bağlı bulgular gelişebilir (Valverde, 1989a; Valverde, 2008). İnsanlarda özellikle obstetrik hastalarda epidural veya spinal anesteziden sonra Horner sendromunun geliştiği bildirilmektedir (Narouze ve ark., 2002; Dela Calle ve ark., 2004; Theodosiadis ve ark., 2006; Al-Mustafa ve ark., 2010). Bosmans ve ark. (2009), izofluran anestezi altındaki bir köpeğe epidural olarak RP uygulamışlar ve RP'nin aşırı kraniyele doğru yayılımına bağlı olarak şiddetli sempatik blok oluştuğunu, bunun sonucu olarak unilateral Horner sendromu geliştiğini bildirmişlerdir.

Eğer aşırı miktarda lokal anestezi uygulanmışsa, epidural anesteziyi izleyerek idrar retensiyonu (Herperger, 1998; Valverde, 2008), kusma, solunum depresyonu ve tremorlar şekillenebilir (Skarda, 1987) . İdrar retensiyonu şekillenen olgularda, abdominal duvara bası uygulanarak veya idrar kesesi kataterize edilerek, idrarın boşaltılması gereklidir. Epidural olarak morfin uygulamasını izleyerek, 250 hayvanın 4'ünde kaşınma gözlemlendiği bildirilmiştir. Gözlemlere dayalı olarak epidural enjeksiyon bölgesindeki kılların yavaş büyüdüğu ancak bunun bilimsel bir dayanağının olmadığı bildirilmiştir (Valverde, 2008).

## 1.2. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler, uygun yoğunluklarda sinir lifleriyle temas ettiklerinde, sinir iletimini geçici olarak bozan veya paralizye uğratan ilaçlardır (Heavner, 1996; Şanlı, 1999; Koç ve Sarıtaş, 2004; Topal, 2005; Fischer, 2009). Bu maddeler sadece sinir liflerini değil, nöron'un gövdesinde, çizgili kas, miyokard ve düz kas gibi bütün uyarılabilir hücrelerde depolarizasyonu ve depolarizasyon dalgasının yayılmasını engelleyebilirler (Şanlı, 1999).

Sinir lifleri çaplarına, miyelinli olup olmamalarına ve uyarı iletim hızlarına göre, A, B ve C lifleri olarak ayrılırlar (Heavner, 1996; Şanlı, 1999; Koç ve Sarıtaş, 2004). A sinir lifleri kendi arasında  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gamma) ve  $\delta$  (delta) olarak ayrılırlar. Bunlardan  $\alpha$  sinir lifleri, motor ve propriyoseptif duyulardan,  $\beta$  sinir lifleri, motor ve dokunma duyusundan,  $\gamma$  sinir lifleri, kas hareketlerinden ve son olarak  $\delta$  sinir lifleri, ağrı ve sıcaklık duyusundan sorumludurlar (Koç ve Sarıtaş, 2004). A lifleri 1-20  $\mu$  çapında olup, miyelinlidirler saniyede 100 m'ye kadar ulaşan iletim hızına sahiptirler. Somatik, motor ve bazı duyu liflerini içerirler. Bu sinirler bloke edildiğinde, iskelet kasları gevşer, ısı, dokunma ve propriyoseptif duyular ile keskin ağrı duyusu kaybolur. B lifleri, 1-3  $\mu$  çapında, miyelinli ve iletim hızları orta seviyededir. C sinir lifleri 1-1,3  $\mu$  çapında, miyelensizdirler ve uyarı iletim hızları saniyede 1 m dolayındadır. Bu sinir lifleri postgangliyoniktir. Bu sinir liflerinin blokajı, otonom sinir sistemi felcine, kaşıntı, gıdıklanma ve künt ağrı duyusunun kaybolmasına yol açar. Herhangi bir lokal anestezi uygulandığında, genellikle küçük çaplı ve miyelinsiz olan C lifleri ilk önce, büyük çaplı olan A lifleri ise en son bloke olurlar (Gabriel, 1971; Şanlı, 1999; Koç ve Sarıtaş, 2004). A sinir liflerinden de A-  $\delta$  lifleri A-  $\alpha$  liflerinden daha önce blokaja uğrarlar (Koç ve Sarıtaş, 2004).

### 1.2.1. Lokal Anesteziplerin Etki Mekanizması

Lokal anestezipler, sodyum kanallarına intraselüler voltaja bağlı olarak direkt bağlanırlar. Bu ilaçlar kanal içinde spesifik bölgelerde, primer olarak açık ve inaktif

sodyum kanallarını bloke ederler (Leona ve ark., 2008). Sinir liflerinin en belirgin fizyolojik özellikleri depolarize edebilme ve oluşan depolarizasyonu belirli bir hızla tüm uzamı boyunca iletebilmeleridir. Lokal anestezikler, sinir membranı depolarizasyonunu ve sodyum iyonlarının akışını önleyerek etki gösterirler (Heavner, 1996; Şanlı, 1999; Fischer, 2009). Konvansiyonel lokal anestezikler asıl olarak sodyum akımını bozarken, potasyum akımı üzerine minimal etkiye sahiptir. Bu ilaçlar lipoprotein membranı geçerek aksoplazmaya ulaşır ve spesifik reseptörlerle etkileşerek sodyum kanallarına girerler (Şanlı, 1999; Erdine, 2005). Lokal anestezikler, normal iyon değişimine karşı sinir zarını stabilize etmeleri ve sodyum iyonu için geçirgenlik artışını önlemeleri esasına dayanır. Sinir hücresindeki uyarılabilirlik ve uyarı iletimi engellenir. Diğer taraftan lokal anestezikler, potasyum iyonlarına karşı geçirgenlik artışını da bloke ederler (Şanlı, 1999).

Sodyum kanalı hücrede üç durumda bulunur: kapalı, açık, inaktif. Dinlenme sırasında kanallar kapalıdır, böylelikle ne sodyum iyonu ne de lokal anestezik kanaldan içeri giremez. Lokal anesteziklerin etkisinin ortaya çıkabilmesi için sodyum kanallarının açık durumda bulunması gerekir. Sinirin stimülasyonu kanalı açık tutar ve daha çok lokal anesteziğin içeri girmesine olanak sağlar. Lokal anestezikler sodyum kanallarını iç taraftan bloke edebildiğinden lokal anesteziklerin etkili olabilmesi için sinir membranını geçmeleri gerekir. Depolarizasyon fazı sonrası, kanal dinlenme fazına geçmeden önce inaktif duruma geçer. Stimülasyonun frekansı yükseldikçe sodyum kanallarının açık kalma süresi de artar. Böylelikle lokal anestezik, sodyum kanalının iç tarafını daha kolay bloke eder (Erdine, 1993).

### **1.2.2. Lokal Anesteziklerin Toksik Etkileri**

Lokal anesteziklerin, ortaya çıkan olumsuz sistemik etkileri daha çok kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinedir (Heavner, 1996; Huang ve ark., 1998; Ohmura ve ark., 2001; Topal, 2005). Bunun yanında lokal olarak dokularda da toksik etki oluşturabilirler (Hall ve Clarke, 1991; Heavner, 1996). Lokal anesteziklerin sistemik toksisiteleri, yüksek dozlarda kullanıldıklarında

veya yanlışlıkla intravenöz olarak uygulandıklarında ortaya çıkar (Porter ve ark., 2000; Groban ve ark., 2001; Ohmura ve ark., 2001; Leona ve ark., 2008).

Lokal anestezi ilaçlarının sistemik toksisitesi primer olarak MSS'ni ve daha sonra kardiyovasküler sistemi içerir. Genellikle MSS lokal anesteziğin etkilerine karşı kardiyovasküler sistemden daha çok duyarlıdır. Kardiyovasküler toksisitenin görülmesinden önce, genellikle MSS intoksikasyonunun bulguları açık bir şekilde görülür (Leona ve ark., 2008).

#### **a) Kardiyovasküler Sistem Toksikitesi**

Lokal anesteziğin direkt olarak kardiyak ve vasküler etkilerle veya indirekt sempatik sinir liflerine etki ederek kardiyovasküler değişikliklere neden olurlar. Lokal anesteziğin ilk olarak kalp kasını etkilemektedir. Bunun yanında kalbin elektriksel aktivitesi, kalp frekansı ve kasılma gücünü de azaltırlar (Heavner, 1996; Topal, 2005).

Kardiyak toksisitenin ilk bulguları, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu MSS'nin aşırı uyarılma evresi ile ilgilidir. Bu olay direkt olarak miyokard depresyonunu gizleyebilir. Lokal anesteziğin artan plazma konsantrasyonlarının ile bu aşamayı, aritmiler ve derin kardiyak depresyon sonucu kardiyovasküler kollaps takip eder (Gristwood, 2002; Leona ve ark., 2008).

Lignokainin diğer lokal anesteziğlerden daha fazla kardiyovasküler etkilerinin olduğu bilinir. İzole kalp kası üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, kontrollü olarak verilen lignokainin aritmiler oluşturduğu ancak kalbin kendi kendine çalışmasını şiddetli biçimde baskılamadığı bildirilmektedir. Aynı zamanda lignokain yüksek konsantrasyonları sinus bradikardi gelişmesine neden olabilir (Hall ve Clarke, 1991).

Köpeklerde intavenöz hızlı bir şekilde RP veya BP uygulandığında, hipotansiyon, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşkardilerin meydana geldiği bildirilmektedir. Bunun yanında köpeklerde 4,3 mg/kg BP ve 4,9 mg/kg RP'in intravenöz uygulaması sonucu nöbetlerin oluştuğu aktarılmaktadır (Feldman ve ark., 1991).

L-S epidural anestezi sırasında yüksek miktarlarda lokal anestezi kullanımı, lokal anesteziğin aşırı kraniyele yayılımına bağlı olarak sempatik blokaj oluşturur. Bu olay da hipotansiyona neden olmaktadır (Hall ve Clarke, 1991; Iff ve Moens, 2008; Valverde, 2008). Bunun yanında, torakal epidural anestezi sırasında lokal anesteziğin kraniyele doğru aşırı biçimde yayılımının, vasodilatasyon ve vasküler direncin düşmesine bağlı olarak hipotansiyon ve kardiyak debinin azalmasına yol açtığı bildirilmektedir (Vagts ve ark, 2003; Schwarte ve ark, 2004).

#### **b) Merkezi Sinir Sistemi Toksisitesi**

Lokal anesteziğin MSS toksisitesi belirtileri kardiyovasküler sistem toksisite belirtilerinden daha önce ortaya çıkar (Topal, 2005).

Lokal anesteziğin MSS üzerine kompleks etkileri vardır. Genellikle, sedasyon veya uyku hali ilk ortaya çıkan bulgulardır, ancak ilaç konsantrasyonunun beyinde daha fazla artmasına bağlı olarak grand mal tonik-klonik nöbetler gelişebilir. Lokal anesteziğin düşük yoğunluklarda hücre membranını stabilize ederler. Daha sonra lokal anesteziğin yoğunluğunun giderek artmasına bağlı olarak hücrelerin inhibitör fonksiyonları etkilenmekte, bunun yanında eksitator nöronlar da etkilenmektedir. Sonuç olarak eksitasyon ve konvülsyonlar şekillenmektedir (Hall ve Clarke, 1991).

İnsanlarda, santral sinir sistemi toksisitesinin erken belirtileri; başta ağırlık hissi ve postural stabilitenin bozulmasıdır. Bu belirtilerden sonra perioral parastezi, kulak çınlaması, sersemlik, yorgunluk, halüsinasyonlar, görme bozukluğu, nistagmus

ve titremeler görülebilir. Lokal anesteziğin kan düzeyinin yükselmesine bağlı olarak tonik-klonik konvülsiyonlar gelişir (Erdine, 2005).

### c) Lokal Toksik Etkileri

Lokal anesteziğin çok yüksek dozları lokal olarak sinirlere ve kaslara zarar verebilir. Bu ilaçların yara bölgesinde vazokonstriktör ajanlar ile birlikte aşırı kullanılmaları yara iyileşmesini geciktirebilir. Sitotoksikite ile lokal anesteziğin etki gücü arasında bir bağlantı vardır. Bir ilaç ne kadar etkili ise o kadar sitotoksik aktivitesi vardır denir (Hall ve Clarke, 1991; Heavner, 1996).

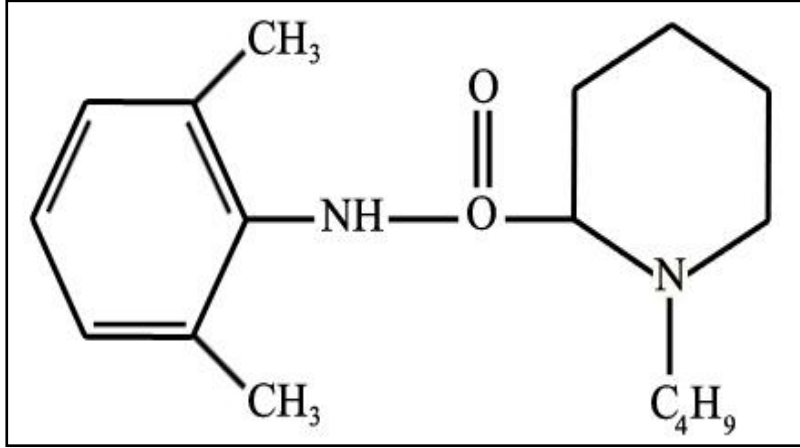
Köpeklerde lokal olarak aşırı miktarda benzokain ve prilokain uygulamasının *methemoglobinemi*'ye neden olduğu bildirilmiştir (Hall ve Clarke, 1991; Skarda, 1996). Ayrıca lokal anesteziğin bölgesel uygulamalarından sonra özellikle küçük havanlarda allerjik reaksiyonlar gelişebilir (Heavner, 1996; Topal, 2005).

### 1.2.3. Bupivakain

BP, aminoamid yapısında uzun etkili bir lokal anesteziğdir. İlk olarak 1957 yılında A.F. Ekanstam tarafından bulunmuş sentetik bir ilaçtır. 1963 yılında klinik kullanıma girmiştir (Casati ve Putzu, 2005; Leona ve ark, 2008). BP, optik olarak aktif olan R(+) ve S(-) enantiomerlerin eşit bileşiminden oluşan rasemik bir ajandır. (Mather ve ark., 1998; Ohmura 2001; Erdine, 2005). Molekül yapısı mepivakaine benzer, mepivakainden farklı olarak piperidin halkası üzerindeki metil grubu, bütül grubu ile yer değiştirmiştir. Lokal anesteziğin etkinliği bakımından lidokain ve mepivakainden daha güçlüdür (Casati ve Putzu, 2005). Etki süresi lidokain ve mepivakainden 2-3 kez daha uzundur. BP kimyasal yapısı; 1-n bütül-piperidin 2 karboksilik asit-2-6 dimetillanilid-hidroklorid'dir (Şekil 1.5).

BP'nin pH'sı 4.5–6.5, molekül ağırlığı 288, pKa değeri 8.1, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek, sistemik absorpsiyonu yavaş, plazma proteinlerine %

95 oranında bağlanabilen uzun etkili bir lokal anesteziktir. Partisyon katsayısı 27.52 olup piyasada HCl tuzu olarak bulunur (Casati ve Putzu, 2005; Erdine, 2005; Leona, 2008)(Çizelge 1.1).



Şekil 1.5. Bupivakain'in kimyasal yapısı (Kocaosmanoğlu ve Sarıhasan, 2007)

BP'nin yağda çözünme oranı lidokainden daha fazladır. Bu nedenle lidokain gibi % 2'lik (20 mg/ml) konsantrasyonda değil % 0,5'lik (5mg/ml) konsantrasyonlarda hazırlanır ve bu konsantrasyonlarda bile lidokainden daha etkilidir (Becker ve Reed, 2006).

BP, RP ve mepivakainin fiziksel ve kimyasal özellikleri dikkate alındığında, bu üç ajanın oldukça benzer yapıda oldukları görülür. Diğer iki molekülden farklı olarak yalnızca RP daha az lipofildir. Bunun nedeni de piperokoliksidin yapısının yan zincirine 4 karbon atomu yerine 3 karbon atomu bağlıdır (Casati ve Putzu, 2005).

Daha önce yapılan *in vitro* çalışmalar, BP'nin R(+) ve S(-) enantiomerlerinin sinir bloğu yapma güçlerinin eşit olduğunu destekler niteliktedir. Ancak günümüzde yapılan çalışmalarda, sodyum kanallarının bloke edilmesinde R(+) BP'nin S(-) BP'den daha etkili olduğu ortaya konulmuştur. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, S(-) BP'nin derialtı uygulamasıyla daha uzun süre sinir bloğu elde edildiği bildirilmektedir (Lee-Son ve ark., 1992; Burm ve ark., 1994). Rasemik BP, S(-) BP ve S(-) RP klinik olarak oldukça benzer anestezi profile sahip olmalarına



karşın (Lyons ve ark., 1998) toksik profilleri bazı farklılıklar gösterir (Mazoit ve ark., 1993; Huang ve ark., 1998). Teorik olarak RP, BP ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede sensorik blokaj oluşturur ve motor sinir liflerini etkilemesi de daha hızlıdır (Liisanantti ve ark., 2004).

BP insanlarda doğum sancısının giderilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve diğer lokal anestezipler ile karşılaştırıldığında etki süresi ve relatif motor blok süresi daha uzundur (Beilin ve ark., 2007). Lacassie ve ark. yaptıkları iki farklı çalışmada, motor blok oluşturmak için gerekli olan minimum lokal anestezi konsantrasyonlarının, hem RP hem de LP için BP'den daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (Lacassie ve ark., 2002; Lacassie ve Columb, 2003). İnsanlarda doğum sancısı sırasında, BP ve RP'nin karşılaştırıldığı çoğu çalışmada, BP'nin RP'den daha fazla süre motor blok oluşturduğunu bildirilmiştir (Gautier ve ark., 1999; Meister ve ark., 2001; Halpern ve ark., 2003). Aynı zamanda diğer bir çalışmada da motor blok süresi bakımından BP'nin LP'den daha etkili oluşu ve daha uzun süre motor blok oluşturduğunu bildirilmektedir (Vercauteren ve ark., 2001). Tavşanlarda spinal anestezide, BP'nin S(-) enantomerinin R (+) izomerinden % 40 daha etkili olduğu ortaya konulmuştur (Dybre ve ark., 1997).

Brau ve ark. (2000), tetradoksine dirençli sodyum kanallarının bloke edilmesinde LP veya rasemik BP'nin, RP'den hemen hemen % 50 daha etkili olduğunu bildirirken, Kanai ve ark. (2000), kerevitlerin dev aksonlarında aksiyal potansiyelin maksimum yükselme oranı ve amplitüdü üzerine RP, R(+) BP ve S(-) BP'nin anestezi etkilerini karşılaştırmışlar, S(-) BP'nin RP'den daha güçlü blokaj oluşturduğunu bildirmişlerdir. Sinnott ve Stricharts (2003), ratlarda siyatik sinirin bloke edilmesinde, RP ve LP'nin değişik konsantrasyonlarını (% 0,0625, 0,125, 0,25), karşılaştırmışlar, blokajın % 0,25 LP ile indüklenme süresinin, RP'den neredeyse % 30 daha uzun olduğunu ispatlamışlardır.

BP'nin en önemli toksik etkisi kardiyak depresyondur. Yanlışlıkla intravenöz olarak yüksek miktarlarda uygulandığında kardiyak arreste ve öldürücü aritmilere neden olabilir (Angelo and James, 1999; Groban ve ark., 2001; McLeod ve Burke,

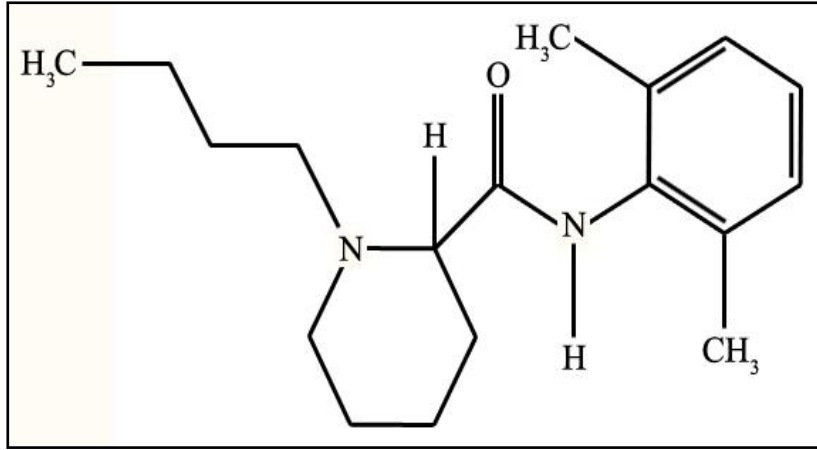
2001) Kalbin kasılma gücünün inhibisyonu lokal anesteziğin sinir blokajı yapma güçleri ve yağda çözünmeleri ile orantılıdır. RP ile birlikte diğer üç lokal anesteziğin kardiyotoksik güçleri en düşükten en yükseğe doğru sıralandığında, sıralama;  $RP < S(-) < BP < rasemik BP < R(+)$  BP şeklindedir (Heavner, 2002).

Bütün uzun etkili lokal anesteziğinler, elektrokardiyogramda QRS süresinin ve PR aralığının artması ile doza bağlı olarak kardiyak iletimin uzamasına yol açarlar. Bu etkileri diastol sırasında sodyum kanallarını kalıcı olarak bloke etmeleri ile açıklanır, bu da aritmilerin yeniden gelişmesinde predispoze bir faktördür (Gristwood, 2002). BP lidokainden neredeyse 10 kat daha uzun sürede ayrışmasından dolayı, BP'e bağlı blok birikebilir ve bunun sonucu olarak daha göze çarpan bir kardiyak depresyon şekillenir. Aynı zamanda lokal anesteziğinler QTc aralığının artması ve sodyum kanallarının inaktive olduğu aşamada bloğu arttırarak, potasyum kanallarının geçirgenliğini etkileyebilirler. BP'nin S(-) izomeri, potasyum kanallarının bloke edilmesinde R(+) izomerinden 8 kat daha az etkilidir (Leona ve ark., 2008).

#### **1.2.4. Levobupivakain**

LP, BP'nin S(-) enantomeri olup, aminoamid yapıda uzun etkili bir lokal anesteziğdir (McClellan ve Spencer, 1998; Foster ve Markham, 2000; Groban ve ark., 2001; Cellona ve ark., 2005; Kocaosmanoğlu ve Sarıhasan, 2007; Sanford ve Keating, 2010). LP'nin kimyasal adı, 1- bütül- N- (2, 6- dimetilfenil) piperidin -2- karboksamid'dir (Groban, 2003) (Şekil 1.6).

BP'nin yanlılıkla intravenöz enjeksiyonlarından sonra resütasyonun uzaması ile kardiyak arrest ve buna eş zamanlı nöbetlerin bildirilmesinden sonra geliştirilen LP ve RP son yıllarda piyasada bulunan oldukça yeni uzun etkili lokal anesteziğlerdir (Leona ve ark., 2008).



Şekil 1.6. Levobupivakain'in kimyasal yapısı (McClellan ve Spencer, 1998)

LP ve RP'in kimyasal yapısı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri BP'e benzemektedir (Foster ve Markham, 2000; Gautier ve ark., 2003; Hansen, 2004). Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi yan etkileri belirgin olarak düşük olması nedeniyle LP ve RP, rasemik BP'ne iyi bir alternatif olarak görülmektedir (Celleno ve ark., 2005).

LP'nin pH'sı 4.0-6.5, pKa'sı 8,1 molekül ağırlığı 288'dir. LP'nin % 0.5 veya % 0.75'lik konsantrasyonlarından 15 ml epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0.582 ve 0.8-1 mg/L olmakta, bu konsantrasyonlara 0.37 ve 0.29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir ( McClellan ve Spencer, 1998; Casati ve Putzu, 2005; Sanford ve Keating; 2010). LP yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 95-97) (Whiteside ve Wildsmith, 2001; Casati ve Putzu, 2005). Dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Yağda çözünme oranı % 30 (McClellan ve Spencer, 1998; Foster ve Markham, 2000; Leona ve ark., 2008). LP ve BP'nin fiziko-kimyasal ve farmakokinetik özellikleri Çizelge 1.1.'de verilmiştir (Leona ve ark., 2008).

**Çizelge 1.1.** Uzun etkili lokal anesteziklerin fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri (Leona ve ark., 2008)

	<b>Bupivakain</b>	<b>Levobupivakain</b>	<b>Ropivakain</b>
<b>Molekül ağırlığı</b>	288	288	274
<b>PKa</b>	8,1	8,1	8,1
<b>Yağda çözünürlüğü</b>	30	30	30
<b>Bölünme katsayısı</b>	346	346	346
<b>Proteinlere bağlanma oranı</b>	% 95	% 95	% 94
<b>Vd<sub>ss</sub> (L)</b>	73	54	59
<b>T ½ (min)</b>	210	157	111
<b>Klirens (1 min<sup>-1</sup>)</b>	0,58	0,32	0,72

Vd: Dağılım volümü

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, epidural olarak doğum sancısının giderilmesi sırasında LP ile RP'nin minimum lokal anestezi konsantrasyonu (MLAK) arasındaki etki oranı baz alındığında, 15 ml % 0,5 lik LP veya % 0,75 lik RP nin, distal ekstremite operasyonu geçiren hastalarda benzer epidural blokaj sağladığı bildirilmiştir (Leona ve ark., 2008). Ayrıca Casati ve ark. (2003), benzer şekilde % 0,5'lik RP alan hastaların, aynı konsantrasyonlarda LP ve veya rasemik BP alan hastalardan, operasyon sırasında daha sıklıkla yetersiz motor blokaja maruz kaldıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, % 0,125 BP, % 0,125 LP veya % 0,2 RP nin kontrollü epidural infüzyonu ile postoperatif ağrının derecesini değerlendirilmiş; ağrının hafiflemesinin ve sensorik/motor ayrımının benzer olduğunu görülmüştür. Bu durumun aksine, Bertini ve ark. (2001), kalça replasmanından sonra % 0,2'lik RP'nin benzer şekilde ağrıyı hafiflettiğini ancak aynı konsantrasyonlarda BP'den daha az motor blokaj sağladığı ve hastaların daha fazla memnun olduklarını bildirmişlerdir.

Kardiyak toksisite bakımından fare, rat ve tavşanlarda yapılan güvenlik marjı çalışmalarında letal LP dozu BP'e göre % 32 ile % 57 oranında daha yüksek bulunmuştur. Özellikle uyanık koyunlarda periferik intravenöz uygulamada ortalama letal doz LP için % 78 daha yüksek belirlenmiştir (Mazoit ve ark., 2000). Ayrıca kardiyak aritmi oluşturma insidansının LP'de BP'den daha seyrek olduğu bildirilmektedir (Gristwood, 2002). Anestezi altındaki köpeklerde yapılan bir

çalışmada lokal anesteziyle kardiyak arrest oluşturulmuş ve resüsitasyona alınan yanıtlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da LP'ye bağlı kardiyak arrestin BP'ye göre resüsitasyona daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir (Groban ve ark, 2001). RP'nin artan dozlarda (108±27 mg/kg) kardiyak arrest yapma gücü, LP (57±8 mg/kg) rasemik BP (39±9 mg/kg)'den daha yüksek olmasına rağmen, köpeklerdeki çalışmanın tersine ratlarda, başarıyla resüte edilen hayvanlar arasında, RP, LP ve BP (sırasıyla % 92,92,93) açısından farklılık bildirilmemiştir. Ancak ratlarda, RP'ne bağlı kardiyak arrest olgularının sağaltımında, LP ve BP'ye bağlı olguların sağaltımından önemli derecede az miktarlarda adrenalin gerektiği rapor edilmektedir (Ohmura ve ark., 2001). Çeşitli hayvan türlerinde BP, LP ve RP'nin konvülfif dozları Çizelge 1.2.'de verilmiştir (Casati ve Putzu, 2005).

**Çizelge 1.2.** Çeşitli hayvan türlerinde BP, LP ve RP'nin konvülfif dozları (Casati ve Putzu, 2005)

Hayvan Türü	Veriliş Yolu	Bupivakain	Levobupivakain	Ropivakain
<b>Rat</b>	İV infüzyon	2,8 mg/kg		
<b>Köpek</b>	İV infüzyon	9,3 mg/kg	12,8 mg/kg	13,2 mg/kg
<b>Koyun</b>	İV infüzyon	0,014 mmol/kg	0,018 mmol/kg	0,21 mmol/kg
	Plazma konsantrasyonu	2,49 µg/ml	5,59 µg/ml	4,7 µg/ml
<b>Koyun</b>	İV bolus	1,6 mg/kg		3,5 mg/kg
	Plazma konsantrasyonu	10 µg/ml		17 µg/ml
	Total doz	69 mg		155 mg
<b>Koyun</b>	İV bolus	69-85 mg	103-127 mg	

MSS toksisitesi açısından, rasemik BP ile LP karşılaştırıldığında, LP'in nörotoksik profili daha iyidir. Bu da klinik pratikte LP'in daha güvenli bir profilinin oluşunu gösterir. Araştırmacılar N-metil D-aspartat'a (NMDA) bağlı nöbet geçiren bir fare ve *in vitro* eksitotoksik bir hücre ölümü modelinde, LP ve rasemik BP'nin nörotoksitesini karşılaştırmışlardır. Yüksek dozda (36 mg /kg) hem BP ve hem de LP, NMDA bağlı nöbetlerin gecikmesini azaltmış ve nöbet şiddetini arttırmıştır. Ancak LP uygulanan hayvanların BP uygulanan hayvanlarla karşılaştırıldığında, daha az nöbet geçirdikleri bildirilmiştir. 5 mg/ kg dozunda LP'nin parsiyal nöbetlerin

gecikmesini arttırdığı ve generalize nöbetlerin ortaya çıkmasını önlediği bildirilirken, BP'nin parsiyal nöbetlerin gecikmesini azalttığı ve genearalize nöbet oluşumunu etkilemediği bildirilmiştir (Marganella ve ark., 2005). LP ve RP'nin konvülzif dozları anestezi altındaki ratlarda benzerdir ancak bilinci açık olan koyunlarda RP'nin konvülzif dozu LP'den biraz yüksektir (Groban, 2003). Koyunlarda yapılan toksisite çalışmaları gösteriyor ki LP, R(-) BP veya BP ile karşılaştırıldığında, LP'in merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler toksisitesi daha düşüktür (Huang ve ark., 1998).

### 1.3. AĞRI

#### 1.3.1. Ağrının Tanımı

Ağrı Latince de ceza veya cezalandırma anlamına gelen *poena* kelimesinden köken almıştır. Bu kelime aynı zamanda ızdırap çekmek, acı, acı karşısında hissedilen hoş olmayan duyu anlamına da gelmektedir. Ağrı, organizmanın kendini koruyucu bir davranışı olarak periferdeki uyarının merkeze iletilmesi olarak tanımlanmıştır (Erol, 2008). Uluslararası Ağrı Araştırma Kurumu (The International Association for the Study of Pain), ağrıyı “gerçek ya da olası doku hasarına ilişkin, hoş olmayan duysal ya da duygusal deneyim” olarak tanımlamıştır (Horstman ve ark., 2004; Koç ve Sarıtaş, 2004; Bufalari ve ark., 2007; Vinuela-Fernandez ve ark., 2007). Bu tanımlamaya bakıldığında, canlılar doku hasarı olmasa bile, böyle bir bozukluk varmış gibi davranabilirler (Koç ve Sarıtaş, 2004). Ağrı aynı zamanda nosiseptif girişin subjektif yorumudur. Diğer bir tanımlama ile ağrı; “Hissedenin gözleri” olarak da yorumlanabilir ve gözlemleyen tarafından tamamen anlaşılamayan aslında bir meydan okumadır (Alkan ve Baydaş, 2003).

Ağrı, sensorik, duygusal ve kavramsal bileşenleri ile kompleks bir fenomen olarak ortaya çıkar. Tedavi edilemeyen ağrı, acı ve stres ile sağlığa zararlı etkiler verebilir ve pratisyen hekimler için ciddi bir refah kaygısı sunmaktadır. Çoğunlukla doku veya sinir hasarı, yangı, viral enfeksiyon veya demiyelinizasyonun neden olduğu patolojik ağrı, ağrı hipersensivitesi olarak tanımlanır. Yangısal ağrı, genelde anti-inflamatuvar ilaçlara yanıt verir fakat nöropatik ağrı (sinir hasarı ya da nöral disfonksiyondan dolayı) NSAID ilaçlara zayıf yanıt verir NSAID ve opioidlere sık direnç) (Woolf ve Mannion, 1999).

Analjezi, ilaçlarla ya da başka sağaltım yöntemleri ile ağrının hafifletilmesi veya giderilmesidir (Koç ve Sarıtaş, 2004). Preemptif analjezi, cerrahi girişim öncesinde analjezik ajan uygulanarak ağrıyı önlemek anlamına gelir (Lamont ve ark., 2000; Hellyer ve ark., 2007). Preemptif analjezinin etkili olabilmesi için ilaç uygulaması mutlaka cerrahi girişimden önce başlanılmalıdır, böylece periferik ve

sentral sensitizasyon engellenerek hiperaljezi önlenmiş olur (Lamont ve ark., 2000; Lamont, 2002).

### 1.3.2. Ağrının Çeşitleri

Geleneksel anlamda, ağrı süresine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılırken, çağdaş anlamda ağrı adaptif ve maladaptif olarak ayrılır. Adaptif ağrı doku hasarına normal yanıt olarak ortaya çıkar. Aynı zamanda adaptif ağrı yangısal ağrıyı da kapsar. Yangı, çoğu ağrı aşamasının (travma ve operasyonu izleyen akut ağrı) ve osteoarthritis gibi bazı kronik ağrının ana unsurudur. Yangı mediatörleri, nöral yolu hassaslaştırarak ağrının algılanmasını artırırlar (Hellyer ve ark., 2007).

Adaptif ağrı gereği gibi sağaltılmazsa, *medulla spinalis* ve beyinde ağrıya neden olan fiziksel değişiklikler meydana gelir ki, bu tip ağrıya maladaptif ağrı denir. Maladaptif ağrıya nöropatik ve sentral ağrı örnek olarak verilebilir (Hellyer ve ark., 2007).

Nöropatik ağrı, klinik olarak allodina, hiperaljezi ve spontan ağrı olarak ortaya çıkar (Woolf ve Mannion, 1999). Hiperaljezi acı veren bir uyarıya karşı aşırı yanıt olarak tanımlanırken, allodina hafif dokunuşlar gibi normal zararsız uyanların neden olduğu ağrı olarak tanımlanmaktadır (Vinuela-Fernandez ve ark., 2007; Hellyer ve ark., 2007).

Noksiyus uyarıların çoğunun oluşturduğu ağrı, organizma için koruyucudur ve bu olayın doku yıkımlanmasıyla ilgisi yoktur. Bu şekilde bir ağrı, fizyolojik ağrı olarak adlandırılır. Fizyolojik ağrı, vücudun savunma mekanizmasının olağan bir yanıtıdır (Taylor, 2003; Koç ve Sarıtaş, 2004). Bu tip ağrıda organizma çevreden kaynaklanan ve zarar verme yeteneğine sahip etkiler karşısında kendini adapte eder ve korur. Bu tip ağrı aynı zamanda, yalnızca şiddetli noksiyus uyarıların doku üzerinde tehdit oluşturduğu zaman ortaya çıkar. Bu nedenle bu tip ağrı nosiseptif ağrı olarak da tanımlanır. Fizyolojik ağrıda, ağrıya neden olan uyarım ortadan kalktığında ağrı sonlanır (Koç ve Sarıtaş, 2004). Yüksek oranda doku ya da sinir yıkımlanması şekillenmişse buna bağlı olarak ağrıya neden olan uyarı sona ermez. İşte gerçek doku



yıkımlanmasını gösteren bu tip ağrıya patolojik ağrı veya klinik ağrı denir (Taylor, 2003; Koç ve Sarıtaş, 2004).

Ağrı somatik ve visseral olmak üzere ikiye ayrılabilir. Somatik ağrı deriden köken alıyorsa yüzeysel ağrı, kaslar, bağ dokusu, kemikler ve eklemlerden köken alıyorsa derin ağrı olarak isimlendirilir. (Noyan, 2006). Visseral ağrı, işemi, içi boşluklu organ ve kanalların düz kas spazmları, gerginlik veya ligamentlerin mekaniksel uyarılarından köken alır (Alkan ve Baydaş, 2003; Noyan, 2006).

### **1.3.3. Ağrının Fizyolojisi**

Doku yıkımlanması oluştuğunda, bölgenin sensoriyal nöronları yıkımlanma ile birlikte aktive olmakta (transduksiyon), yıkımlanma bilgisi sensoriyal sistemde (nosiseptif sistem) kortekse doğru duyuşal olarak taşınırken (transmisyon-ağrı bilgisinin iletimi) aynı zamanda inhibe edilmekte (modülasyon), bu bilgilerin sentezi ile oluşan sonuç bilgi kortekste değerlendirilip hoş olmayan bir duygu (ağrı) olarak idrak edilmekte (persepsiyon) ve bu yanıt yıkımlanma bölgesine tekrar iletilerek, canlı tarafından dile getirilmekte (ekspresyon) ve bir ağrı davranışı sergilenmektedir (Aydınlı, 2005).

Doku bütünlüğü direkt ya da indirekt olarak etkilendiği zaman, otonomik (kan basıncında ve kalp atımında değişiklik) veya hormonal (adrenal ve salivasyon sekresyonunda artış) yanıt ve ağrının subjektif duyusu meydana gelir. Doku bütünlüğünün bozulmasına neden olan, her türlü zarar veren uyarıya noksiyus uyarı adı verilir. (Koç ve Sarıtaş, 2004; Erol, 2008). Noksiyus uyarılara sıcaklık, işemi, mekanik yaralanmalar, yangı veya doku yıkımlanması sonucu ortaya çıkan kimyasallar (prostaglandinler, lökotrienler, histamin vs.) örnek olarak verilebilir (Koç ve Sarıtaş, 2004).

Dokularda noksiyus uyarıları almaya yarayan reseptörlere nosiseptör adı verilir. Noksiyus uyarılara yanıt verilmesi nosisepsiyon olarak tanımlanır. Nosiseptörler, serbest sinir sonları olarak da adlandırılırlar. Bazı yanıtlar bir tek

uyarıya karşı oluşurken (örneğin, kimyasal veya termik uyarılara karşı) bazıları da birkaç değişik uyarıya karşı oluşur (Koç ve Sarıtaş, 2004; Erol, 2008). Nositseptörler mekanik, termik ve kimyasal uyarılar ile bunların dokularda meydana getirdiği yangı sonucu salınan kimyasal maddelere (prostaglandinler, lökotrienler, histamin, serotonin, bradikinin, proteolitik enzimler, kalidin asit, potasyum iyonu, hidrojen iyonu) karşı duyarlıdırlar (Woo ve ark., 2004; Kroin ve ark., 2006).

Nositseptörler hem derin hem de yüzeysel dokularda, peritoneum, pleura, periosteum, subkondral kemik, eklem kapsülü, kaslar, tendolar, kan damarları ve bazı iç organlarda bulunurlar. Nositseptörler, uyarının çeşidine göre sınıflandırılırlar. unimodal reseptörler yüksek eşığe sahiptirler ve mekaniksel uyarılara, termoreseptörler sıcağa, polimodal reseptörler birkaç değişik uyarıya (sıcak, soğuk, mekaniksel ve kimyasal) karşı duyarlıdırlar (Noyan, 2006).

### 1.3.3.1. Nositseptif Sistem

Nositseptörler duyu nöronlarının miyelinsiz olan serbest sonlanmalarıdır. Bunlar yaklaşan veya devam eden doku yıkımlanmasını bildirirler. Nositseptörler duyarlı oldukları zararlı veya ağırlı yaranın tipine özelleşmişlerdir. Mekanoreseptörler 3 tiptir. Mekanik, termal ve kimyasal. Mekanoreseptörler ilişkili oldukları afferent lif tipine göre sınıflandırılırlar.(A-Delta, C-polimodal) (Kamerling, 2008).

Nositseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran özellikler vardır. Nositseptif sistemin nöronlarının uyarılma eşığı diğer duyu sistemlerinden daha yüksektir. Uyarılma eşığı dokunmaya ve basınca karşı olan yanıt eşığından yüksek, ama doku yıkımlanması için gereken düzeyden düşüktür. Bu da alarm fonksiyonunun gereğidir. Nositseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran bir diğer özelliği de hassaslaşmasıdır. Yeterli güçteki tekrarlayan uyarılar nositseptif nöronların hassasiyetini artırır (Aydınlı, 2005).

Nositseptörler, deri, subkutan doku, periost, eklem kapsülü, kas (çizgili ve düz), adventisya, plöyra ve peritonda bulunur. Morfolojik olarak sensoriyal nöronun periferik uçları, miyelinsiz serbest uçlardır. Sentral uçları *medulla spinalis* arka

boynuzunda spinal nöronlar ile sinaps yapar. Sensoriyal nöronların hücre gövdeleri spinal sinirin arka kök ganglionundadır (Aydınlı, 2005).

Sensoriyal nöronlar klasik olarak, zararlı ve zararlı olmayan uyarana duyarlı olmalarına, ileti hızlarına, kalınlıklarına ve fonksiyonlarına göre sınıflanabilirler. Bunlar arasında A- $\delta$  (delta) lifleri, mekanosensitif reseptörlere ve mekanotermal reseptörlere bağlıdır. A- $\delta$  lifleri, hastanın ağrının kaynağını ve gerçek konumunu belirlenmesine olanak sağlayan keskin ağrı sinyallerini iletir. Normal olarak zararlı olmayan uyarıyı iletirler ve düşük eşikli mekanik uyarılara duyarlıdır. C lifleri, uyarıları mekanotermal reseptörlerden ve polimodal (kimyasal uyarılar) reseptörlerden alırlar. C lifleri zonklamadan, yanma ya da sızlamadan kaynaklanan hasta tarafından tam olarak lokalize edilemeyen ağrı sinyallerini iletirler. Şiddetli, yavaş kaybolan ve yaygın ağrı duyusu oluştururlar. C liflerinin ağrı eşikleri yüksektir. Sadece nosiseptörlerle bağlantılı sinir liflerinin uyarılması ağrıya sonuçlanır. Diğer reseptör tipleriyle bağlantılı sinir liflerinin aynı veya daha yüksek oranda uyarılması sonucu ağrı duyusu oluşmaz (Aydınlı, 2005). A- $\beta$  sinir lifleri, A- $\delta$  ve C sinir liflerinden daha düşük uyarı eşğine sahiptirler. Bunlar titreşimler, gıdıklanma gibi zararsız dokunma (temas ve basınç) duyusuyla ilgili uyarıları iletirler (Alkan ve Baydaş, 2003; Koç ve Sarıtaş, 2004).

Somatik ağrı (gövdeye, vücudun çatısına ait) hem A- $\delta$  sinir fibrilleri ile hem de C sinir fibrilleri tarafından iletilir (Noyan, 2006). Visseral ağrı ise sadece C sinir liflerinin uyarılması sonucu oluşur. Bu lifler yavaş ağrıları taşırlar ve yaygın ağrı duyularının oluşmasını sağlarlar. (Alkan ve Baydaş, 2003; Koç ve Sarıtaş, 2004; Noyan, 2006).

### **1.3.3.1.1. Nosiseptörler ve Periferik Hiperaleji**

Hiperaleji; periferde olduğu düşünülen kompleks bir fenomendir. Periferik hiperaleji doku hasarının olduğu bölgeden salınan endojen kimyasal araçların nosiseptörleri duyarlılaştırmasıyla oluşur. Hücre membranlarının fiziksel, termal veya kimyasal uyarılarla yıkımlanması araziidonik asidin serbestlenmesine yol açar,

bu da prostaglandin ve lökotrienlere dönüştürülür. Ayrıca bradikinin de oluşturulur. İmmun hücreler interlöykin-1 ve 8 ve tümör nekrozis faktörün de aralarında bulunduğu sitokinleri serbestlerler. Trombositler serotonin, mast hücreleri de histamin salgılar. Nosisseptörler periferik terminallerden P maddesi peptinini serbestlerler. Komşu sempatik efferentler norepinefrin salgırlar. Bu araçların her biri doğrudan nosisseptörlerle uyarıldıklarında değişik derecelerde ağrı oluşturur (Kamerling, 2008).

### **1.3.3.1.2. Nosisseptörler ve Merkezi Hiperalezi**

Hiperalezinin omurilik dorsal boynuzunda merkezi olarak da olduğu düşünülmektedir. Burada 2. sıra omurilik nöronlarını ağırlı uyarana karşı duyarlılaştıran çeşitli araçlar salınır. Hasarlı dokudan gelen periferik uyarılar nosisseptör afferent lifin merkezi terminalinden artan miktarda P maddesi aspartat ve glutamat salınmasına yol açar. P maddesi; nörokinin (NK-1) reseptörlerin, aspartat, NMDA reseptörlerini, glutamat ise metabotropik glutamat reseptörlerini uyarır. Bu transmitterler 2. sıra omurilik nöronlarının eşik değerlerini düşürürler. Sonuçta, bu nöronlar daha önce ağırlı olmayan uyarılar ile aktif hale gelirler. Bunlar ayrıca daha önce de ağırlı olan uyarılara daha güçlü yanıt oluştururlar. Bu tip merkezi duyarlılaşmaya merkezi/sekonder hiperalezi denir (Kamerling, 2008).

Omuriliğe hasarlı dokudan gelen duyu iletisi önlenbilirse, merkezi hiperalezinin daha az olacağı ileri sürülmüştür. Bu da ağrı ve acının daha az olmasıyla sonuçlanır. Operasyondan önce hayvanlara intraspinal lokal anestezipler ve opioidlerin verilmesi post-operatif ağrının azalmasına neden olmuştur. Lokal anestezipler tüm nöronlarda impuls iletimini doğrudan önler ve ağrı sinyallerinin iletimini engeller. Morfin gibi opioidler selektif olarak ağrıya yanıt veren (nospesifik) dorsal boynuz nöronlarını inhibe ederler ve ağrı sinyallerinin iletimini sınırlandırır (Kamerling, 2008).

### 1.3.4. Ağrının Değerlendirilmesi

Kedi ve köpeklerin abdominal operasyonlardan sonra insanlara göre çok daha hızlı bir şekilde iyileştikleri görülmüştür. Ağrı, hayvanı devam eden veya yaklaşan bir hasara karşı uyarır. Akut ağrısı olan hayvanlar genel aktivite seviyelerini azaltırlar. Hipoaktivite hiperaljezinin azalmasına neden olur ve doku yıkımlanmasının onarımı ve iyileşmesini hızlandırır. Akut ağrısı olan hayvanlar sıklıkla davranışlarını değiştirirler (Kamerling, 2008). Bu değişiklikler arasında vokalizasyon ve palpasyona duyarlılık vardır. Hızlı yürüme ve sık sık pozisyon değiştirme ile karakterize bir hiperaktivite görülebilir. Uzun süre yatarak dinlenme, anormal vücut postürleri, topallık ve dikkatin aşırı veya zayıf olmasıyla karakterize bir hipoaktivite görülebilir. Hayvan yaralı bölgeyi sakınır, sallar, kaşır, ısırır veya yalar. Plazma kortizol veya katekolamin (epinefrin ve norepinefrin) seviyelerinde veya endojen opioidlerde (endorfin) artma, solunum hızının artmasına, taşikardiye, vazokonstriksiyona ve gastrointestinal hareketlerin azalmasına yol açar (Bateson, 1991; Hellyer ve ark., 2007; Kamerling, 2008). Bunun yanında pupillada dilatasyon, salivasyon, vücut ısısının ve kas tonusunun artması gibi bulgular görülebilir (Bateson, 1991; Kamerling, 2008).

Hayvanlarda ağrı değerlendirilirken, önemli olan nokta hayvanın davranışlarının gözlemlenmesi ve zamanla analjezik sağaltımına verilen yanıtıdır. Daha genç hayvanlar ağrıyı daha az tolare ederler ve ağrılı bir uyarana karşısında bağırma, inleme, ağlama gibi sesli davranışlarda bulunurken, yaşlı hayvanlar (özellikle fazla yaşlılar ve kediler) davranışlarını kontrol ederek sessiz kalabilirler. Bazı küçük ırk köpekler, Greyhound'lar ve Sibiryan Husky'lerin de davranışları abartılı olabilir. Bu gibi durumlar ağrının şiddetinin değerlendirilmesini oldukça güçleştirir (Mathews, 2000; Pekçan, 2005). Bu yüzden ağrı değerlendirilirken, ağrı ile ilişkili olan belirgin bulguların dışında diğer ipuçlarından da yararlanmak gereklidir. Sahiplerinden ya da bakıcılarından hayvanın normal davranışları hakkında bilgi almak gereklidir. Analjezi sağaltımının değerlendirilmesinde en iyi belirleyici hayvanın davranışlarıdır (Mathews, 2000).

Diğer taraftan hasta ya da ağrısı olan hayvanlar gözlemlendiğinde, hayvanların uyumadığı, esnemediği, yalanmadığı ve diğer normal hayvanlar gibi davranmadıkları bildirilmiş; hayvanın tekrar yeme, yalanma gibi hareketlere başlamasının, ağrının hafiflemesinin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (Mathews, 2000).

### 1.3.5. Ağrı Skorlama Sistemleri

İnsan hekimliğinde çok farklı ağrı skorlama veya değerlendirme sistemleri vardır. Bunlar ağrının değerlendirilmesi kadar, analjeziklerin etkinliğinin belirlenmesinde de kullanılırlar. Veteriner hekimlik alanında da çeşitli ağrı değerlendirme skalaları kullanılmaktadır. Bunlar hastanelerde çocuklar için geliştirilen skalalara benzer. Bu skalalar; sözel tanımlayıcı skalalar (STS), basit tanımlayıcı skala (BTS), sayısal derecelendirme skalası (SDS), görsel analog skala (GAS) (Mathews, 2000; Bufalari ve ark., 2007) ve kompozit skaladır (KS) (Bufalari ve ark., 2007). Hayvanlarla sözlü iletişim kurulamadığı için bu skalalardan hiçbiri tam olarak doğru değildir. Çünkü ağrı insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da subjektiftir ve ölçülemez. Hayvanın davranışlarını gözlemlemeye ve yorumlamaya dayanır (Mathews, 2000).

GAS ve BTS ağrıyı tanımlayan bir dizi kelimededen ibarettir. Ağrı yok, hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırır. Kullanımı basittir ancak hassasiyeti yoktur, gruplandırma çok azdır (Mathews, 2000). SDS'sı bir çizgi üzerine eşit aralıklarla yerleştirilmiş giderek büyüyen sayıları içerir. 0-ağrı yok, 10-şiddetli ağrıyı gösterir (Mathews, 2000; Bufalari ve ark., 2007). Köpeklerde bu skala ile ağrının değerlendirilmesinde bağırma, hareket ve ajitasyon gibi davranışlar göz önünde bulundurulur (Bufalari ve ark., 2007). Bu skalanın hassasiyeti ve spesifitesi yoktur. Bağırma, anesteziden sonra deliriumun bir belirtisi olabilir ve huzursuzluktan veya korkudan kaynaklanabilir. Bu nedenle bağırma ağrının değerlendirilmesinde karmaşıklığa yol açan bir davranıştır. Çok şiddetli ağrıda bir hayvan bağırırken başka bir hayvan çok sessiz, sakin ve hareketsiz kalabilir. Hayvanın bağırması, hareketsiz kalması total ağrı skorunun düşük olmasına neden olabilir (Mathews, 2000).

GAS 100 mm uzunluğunda bir cetvelden oluşur. Bu çizginin iki ucunda bulunan 0- ağrının olmadığını, 100-olması karşılaşılabilecek en kötü ağrıyı tanımlar (Mathews, 2000; Bufalari ve ark., 2007). Hastadan veya gözlemciden bu çizgi üzerinde hayvanın ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret konularak ağrının değerlendirilmesi cm veya mm cinsinden yapılır. Bu teknik insanlarda sık kullanılan bir tekniktir ve veteriner analjezi çalışmalarında da kullanılmaya başlanılmıştır (Lascelles ve ark., 1997; Mathews, 2000).

Köpeklerde ağrının değerlendirilmesinde, BTS ve GAS ağrı skalaları ile kıyaslandığında SDS ağrı skalası daha uygundur. Bununla birlikte hayvanlarda ağrının anlaşılabilmesinde, kompozit veya multiparametrik ağrı skalalarının daha iyi adapte olduğu görülmektedir (Holton ve ark., 2001).

Ontario Veteriner Koleji tarafından hazırlanan ağrı skalası, çeşitli aktiviteler sırasında hayvanların davranışları ve bakıcıya tepkileri üzerine hazırlanan, fizyolojik parametrelerin de değerlendirildiği bir skaladır. Bu skalada, 0-ağrı yok, 10-çok şiddetli ağrıyı tanımlar. Bu skala ile ağrının derecesine göre verilecek olan analjezik ajanın türü, dozu ve gerekli olan analjezi süresi belirlenebilir (Mathews, 2000).

Bu çalışmanın amacı, köpeklerde epidural anestezide LP ve BP'in anestezik profillerinin belirlenmesi, hemodinamik, hematolojik, kan gazı ve biyokimyasal parametrelere olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Epidural anestezide, her iki ilacın motor ve sensoriyal blok başlama zamanları, süresi, etkinin ortadan kalma zamanları belirlenerek anestezik kaliteleri ortaya konulacaktır. Aynı zamanda epidural olarak uygulanan LP ve BP'in hemodinamik, hematolojik, kan gazı ve biyokimyasal parametrelere olan etkileri belirlenerek, hangi ilacın daha güvenilir olduğu ortaya konulacaktır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. GEREÇ

Çalışma materyalini Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesine getirilen klinik olarak sağlıklı, değişik ırktan, erişkin 20 adet köpek oluşturdu. Çalışma kastrasyon isteğiyle hayvan hastanesine getirilen klinik olgular üzerinde gerçekleştirildi. Köpekler rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Köpeklerden 10 tanesi BP grubu ve 10 tanesi LP grubu olarak belirlendi. Çalışmada kullanılan köpeklerin ağırlık ortalamaları BP grubunda  $20,2 \pm 2,8$  kg ve LP grubunda  $19,1 \pm 3,2$  kg'dı. Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi, Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun izni ile başlandı.

Çalışmada kullanılan köpeklerin 10 tanesine BP (Marcaïn, AstraZenaca) (Resim 2.1), 10 tanesine LP (Chirocain, Abbott) (Resim 2.2) epidural olarak uygulandı. Epidural kateterizasyon için 20 G Tuohy iğnesine sahip epidural kateter seti kullanıldı (Perifix Soft Tip Epidural Kateter Seti, Braune) (Resim 2.3 ve Resim 2.4).

Çalışma boyunca hayvanların hemodinamik fonksiyonlarının izlenebilmesi için PETAŞ KMA 800 marka hasta başı monitörü kullanıldı. Hemotolojik ölçümler MS-9 marka tam kan sayımı cihazında gerçekleştirildi. Kan gazı ölçümleri için Techno Medica GASTAT-mini marka kan gazı cihazı kullanıldı. Bütün biyokimyasal ölçümler Cobas C-111 marka otoanalizörde gerçekleştirildi.





**Resim 2.1.** Bupivakain (Marcaine)



**Resim 2.2.** Levobupivakain (Chirocaine)



Resim 2.3. Epidural kateter seti (A-B)



Resim 2.4. Epidural kateter seti

## YÖNTEM

### 2.2.1. Epidural Kateterin Yerleştirilmesi

Epidural kateterin yerleştirilebilmesi için çalışmadan 1 gün önce her iki gruptaki köpeklere genel anestezi uygulandı. Köpekler genel anesteziden 12 saat önce aç bırakıldı. Araştırmadan 30 dk önce her iki gruptaki köpeklere 0,04 mg/kg dozda Atropin sülfat (Atropin % 2, Vetaş) subkutan yolla uygulandı. Premedikasyon 0,3 mg/kg dozda midazolam'ın (Dormicum, Roche) İV uygulanmasıyla gerçekleştirildi. Anestezi indüksiyonu 4 mg/kg dozda propofol'ün (Propofol % 1, Fresenius Kabi) İV yolla yavaş infüzyon şeklinde uygulanmasıyla yapıldı. Her iki gruptaki köpeklere işlem süresince *v. cephalica antebrachii*'ye yerleştirilen kateter aracılığı ile 10 ml/kg/saat dozda ringer laktat infüzyonu gerçekleştirildi.

Elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu için EKG elektrodları olguların dört ekstremitesine tutturularak II. derivasyonda EKG traseleri çok kanallı monitörde (PETAŞ KMA 800 Çok kanallı Monitör, PETAŞ Ltd.Şt. TÜRKİYE) izlendi ve kaydedildi. Bütün olgularda tarsal eklemine proksimaline yerleştirilen manşetler ile noninvaziv arteriyel kan basınçları ölçülerek not edildi.

Epidural kateterizasyon için L-S bölge tıraş edilerek aseptik olarak hazırlandı. Hayvan sternal pozisyonda yatırıldıktan sonra bölge steril örtülerle sınırlandırıldı. Tuohy iğnesinin epidural aralığa yerleştirilebilmesi için hayvanın arka bacakları karın altına doğru çekildi. Hayvanın pozisyonu korunarak, sol elin baş ve orta parmağı ve os koksa'nın ilial kanatlarının (Ala ossis ilii) kranial kenarına konuldu. Yedinci lumbal vertabranın *processus spinosus*'unun, birinci sakral omurun *processus spinosus*'undan daha kısa olmasından yararlanılarak, aynı elin işaret parmağı ile 7. lumbal omurun hemen arkasında L-S aralık palpe edilerek belirlendi. Orta hatta kalmaya özen gösterilerek Tuohy iğnesi ile hayvanın derisi 90° lik açı yapacak şekilde yavaş bir şekilde ilerletildi (Resim 2.5). Epidural boşluğa girmeden

önce Tuohy iğnesinin haznesi birkaç damla serum fizyolojik su ile dolduruldu. İğne tekrar ilerletilmeye devam edildi. *Ligamentum flavum* 'u geçerken “pop” hissedildi ve iğnenin ucu epidural boşluğa girince negatif basıncın etkisi ile haznedeki sıvının içeriye girişi gözlemlendi. Serebrospinal sıvı ya da kan gelip gelmediği kontrol edildi. Tuohy iğnesi içinden kan geldiği gözlenen bir olguda (olgu 6), iğne geri çekilerek biraz beklendikten sonra iğne tekrar yerleştirildi. Bütün hayvanlarda, epidural kateter L-S aralığın kranial ucundan yaklaşık 4 cm önde (6. lumbal omurun kranial) olacak şekilde ilerletildi ve Tuohy iğnesi uzaklaştırılarak kateter epidural aralıkta bırakıldı. Epidural kateterin, epidural aralıktaki yerleşiminin belirlenebilmesi için dışarıda kalan kateterin ucuna enjeksiyon filtresi takılarak 0,5 ml radyopak madde enjekte edilerek laterolateral pozisyonda bölgenin radyografisi alındı (Resim 2.6). Radyografi ile epidural aralıkta olduğu belirlenen kateterin dışarıda kalan ucu deriye sabitlendi ve hayvanın kateteri uzaklaştırmaması için Elizabeth yakalığı takıldı.



**Resim 2.6.** Tuohy iğnesinin epidural aralığa yerleştirilmesi



**Resim 2.7.** Epidural kateterin epidural aralıkta görünümü ve radyopak maddenin yayılımı

### 2.2.2. Epidural Anestezi Prosedürü

Epidural kateterizasyondan bir gün sonra hayvanların fiziksel muayeneleri gerçekleştirilerek motor fonksiyonlarının normal oldukları gözlemlendi. Epidural anestezi uygulamasından önce hayvanların hemodinamik parametreleri ölçülerek kaydedildi.

Epidural anestezi öncesi epidural kateterlerin kontrolü amacıyla tüm olgulara 1 ml serum fizyolojik uygulandı. LP grubundaki hayvanlara % 0,5'lik LP (Chirocain, Abbott), BP grubundaki hayvanlara % 0,5'lik BP (Marcaine, Astrazenca) 1 ml/5 kg dozunda epidural olarak uygulandı. Epidural enjeksiyonlar yaklaşık 1 dk içerisinde yavaş olarak yapıldı. Lokal anestetik ajanın aşırı kraniyale ilerlemesini engellemek için bütün hayvanların ön tarafı yaklaşık 10 dk süresinde yukarıda tutuldu.

Epidural anestezi sırasında bütün hayvanların gösterdikleri reaksiyonlar izlenerek, herhangi anormal bir durumla karşılaşıldığında kaydedildi. Epidural anestezi süresince her 15 dk bir bütün hayvanların kalp frekansı, solunum sayısı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ve beden ısıları münitörize edilerek izlendi ve kaydedildi.

### 2.2.3. Sensoriyal Bloğun Değerlendirilmesi

Nosifensif blokaja yanıt, sol arka ayak tırnak kökü (L<sub>5</sub>-L<sub>7</sub> dermatomları), sakral bölge (L<sub>2</sub>-L<sub>5</sub> dermatomları) ve lumbal bölge (kostaların kaudodorsal bölgesi; T<sub>12</sub>- L<sub>1</sub> dermatomları) olmak üzere vücudun üç bölgesinde değerlendirildi. Tırnak kökü analjezisi, sol arka ayak tırnak kökünün hemostatik pensle sıkılmasıyla elde edilen standard bir nosiseptif uyarı ile değerlendirildi. Bu uyarı sol arka ayağın ağırlık taşıyan dört parmağını da uygulandı. Nosiseptif uyarıya yanıt; [1]- Normal yanıt: bağıрма veya bacağı geri çekme, [2]- Zayıf yanıt ve [3]-Yanıt yokluğu olmak üzere 3 düzeyde değerlendirildi (Feldman ve ark., 1996). Lumbal ve sakral dermatomların blok düzeyi, lumbal ve sakral vertabralar düzeyinde derinin kaudo-

kranial yönde Allis pensi ile sıkılmasıyla kontrol edildi. [1]- Derinin kontraksiyonu pozitif yanıt ve [2]- yanıt yokluğu olarak değerlendirildi (Gomez de Segura ve ark., 2009).

Analjezinin başlama zamanı; ilaç uygulamasından, analjezinin bazı derecelerinin görülmesine kadar geçen zaman (skor>1). Tam analjezinin başlama zamanı; ilaç uygulamasından, tam analjezinin oluşmasına kadar geçen zaman (skor=3). Analjezi süresi; parsiyal veya tam analjezi altında geçen süre (skor>1). Tam analjezi süresi; tam analjezi altında geçen süre (skor=3). Analjezinin ortadan kalkma zamanı; parsiyal veya tam analjezi bulgularının tam olarak ortadan kalkma zamanı izlenerek kaydedildi.

#### **2.2.4. Motor Bloğun Değerlendirilmesi**

Motor blok, hayvanların yürüyüşlerinin veya arka ayaklar üzerinde durma güçlerinin gözlemlenmesi ile değerlendirildi. Motor blok, [1]- Normal motor blok: arka bacaklar üzerinde yürüme ve doğrulma, [2]- Parsiyal motor blok: arka bacaklarda ataksi varlığı ve [3]- Tam motor blok: arka bacaklar üzerinde doğrulamama ve paraliz olmak üzere 3 düzeyde değerlendirildi (Gomez de Segura ve ark., 2009).

Tam motor bloğun başlama zamanı; ilaç uygulamasından, tam motor bloğun oluşmasına kadar geçen zaman (skor=3). Motor bloğun süresi; parsiyal veya tam motor blok altında geçen süre (skor>1). Tam motor blok süresi; tam motor blok altında geçen süre (skor=3). Motor bloğun ortadan kalkma zamanı; parsiyal veya tam motor blok bulgularının tam olarak ortadan kalkma zamanı izlenerek kaydedildi.

Analjezi ve motor bloğun durumu, epidural anestezi uygulamasından 2-5 dk önce, 5, 10, 15, 30, 45, 75, 90, 105, 120. dk'larda ve sonra her 30 dk'da bir kontrol edilerek değerlendirildi (Gomez de Segura ve ark., 2000).

Analjezi ve motor bloğun durumu hayvanlar normal fonksiyonlarını geri kazanıncaya kadar değerlendirildi. Son değerlendirme, noksiyus uyarıya ve motor bloğa ilk normal yanıtın alınmasından sonra 30. dakikada yapıldı.

### **2.2.5. Cerrahi Prosedür**

Bütün hayvanların kastrasyonları, epidural anestezi uygulamasını izleyerek sensoriyal blok 2. lumbal vertebra seviyesine ulaştığında gerçekleştirildi. Kastrasyon için bütün hayvanların operasyon bölgesindeki kıllar tıraş edilerek bölge aseptik olarak hazırlandı. Bölge steril örtülerle sınırlandırıldıktan sonra preskrotal deri ensizyonu yapıldı. Skrotuma basınç uygulanarak testisler ensizyon bölgesine yaklaştırıldı. Spermatik fasiya ve parietal *tunica vaginalis* ensize edildikten sonra *funiculus spermaticus* serbest hale getirildi. *Funiculus spermaticus* 2/0 veya 0 numara krome katgüt ile ligatüre edilerek, testisler uzaklaştırıldı. Bölge rutin cerrahi kurallara bağlı kalarak kapatıldı. Postoperatif 5 gün boyunca 22 mg/kg dozunda sefazolin sodyum (Sefazol, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi) İM olarak uygulandı.

### **2.2.6. Ağrının Değerlendirilmesi**

Bütün hayvanların operasyon sırası ve sonrasında ağrı duyup duymadıkları belirlendi. Ağrının değerlendirilmesinde, Canada Ontrario Veteriner Koleji tarafında tanımlanan 10 kademeli ağrı skorlama yöntemi kullanıldı (Çizelge 2.1).

### **2.2.7. Hematolojik ve Biyokimyasal Muayeneler**

Çalışma süresince bütün hayvanlardan, 0, 2, 4, 6 ve 8. saatlerde venöz kan örnekleri alınarak hematolojik olarak değerlendirildi. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde, hemogram ölçümleri (Lökosit (WBC), eritrosit (RBC), hematokrit



(HCT), hemoglobin (HB), trombosit (THR)) otomatik kan sayım cihazı (MS-9, Melet Schloesing Laboratories, FRANCE) ile gerçekleştirildi. Sıfır, 30, 60, 120 ve 240. dakikalarda alınan arteriyel kan örneklerinden kan gazları (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> % Saturasyon, Bikarbonat düzeyleri), Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> seviyeleri kan gazı cihazında (Techno Medica, GASTAT-mini, JAPAN) ölçülerek kaydedildi. LP ve BP grubundaki bütün köpeklerin 0, 2, 4, 6, 8 ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden biyokimyasal ölçümleri gerçekleştirildi. Biyokimyasal ölçümler için biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 5000 rpm devirde 5 dk santrifüj edildi (NF-200, Nüve, TÜRKİYE). Çıkarılan serumlar ayrılarak ölçüm zamanına kadar -20 °C'de saklandı. Elde edilen serumlarda; kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-miyokardiyal band (CK-MB), total protein (TP), albumin (ALB), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transferaz (GGT), alkalen amino transferaz (ALT), üre ve kreatinin (CRE) analizleri otoanalizörde (Cobas C-111, Roche, ALMANYA) gerçekleştirilerek kaydedildi. Serum kortizol düzeylerinin belirlenmesi için bütün hayvanlardan 0, 1, 2, 4, 6, 8 ve 24. saatlerde venöz kan örnekleri toplandı. Serum kortizol seviyeleri ELİSA kortizol kiti (Cortisol Elisa, DRG Diagnostics, ALMANYA) kullanılarak ölçüldü.

#### **2.2.8. İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Windows yazılım tabanında SPSS 16.0 (Statistical Package For Social Sciences for Windows) programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arası önem derecelerinin belirlenmesi Student (t) testine göre, zamanlar arası sonuçlar ise, ANAVO ve Tukey ile değerlendirildi. Önemlilik derecesi p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Çizelge 2.1 Ağrı Değerlendirme Skalası

**0. Ağrı yok:** Hasta normal bir biçimde koşar, oynar, beslenir, zıplar, oturur ve kalkar. Huzur içinde uyur. Bakıcısına tepkisi normal ve sevecendir. Kalp frekansı normaldir; ancak heyecandan yükselir. Yalanarak tüylerini düzeltirler, iştah normaldir. Bunun dışındaki davranışlar ise ağrıdan çok, hospitalize hayvanın endişe ve heyecanından kaynaklanabilir. Sağaltım gerekmez.

**1. Büyük olasılıkla ağrı yok:** Hasta normal görünür, ancak durumu yukarıda belirtildiği kadar rahat değildir. Kalp frekansı normaldir; heyecana bağlı olarak biraz artmış olabilir. Sağaltım gerekmez.

**2. Az şiddetli huzursuzluk:** Hasta yemeyi ve uyumayı sürdürür, ancak uykusu çok huzurlu değildir. Hafif topallığı olabilir ya da yaraların palpasyonuna izin vermez; ancak başka bir huzursuzluk belirtisi göstermez. Depresif değildir. Solunum sayısı ve kalp frekansında hafif bir artış olabilir. Kuyruk sallamayı sürdürür. Saat başı tekrar değerlendirip, durum kötüye giderse analjezik verilmelidir.

**3. Az şiddetli ağrı ya da huzursuzluk:** Hasta topallar ya da cerrahi ensizyonu korumaya yönelik davranışlarda bulunur. Abdominal cerrahi uygulandıysa, hayvan hafif toplanarak abdominal gerginliği azaltmaya çalışır. Hafif depresif görünümündedir. Rahat edemez. Titrer ya da silkelenir. Yemeğiyle ilgileniyor gibidir; beslenmeyi sürdürebilir ama çoğunlukla seçicidir. Solunum sayısı artmıştır ve yüzlektir. Kalp frekansı artmış ya da daha önce opioid verilmişse normal olabilir. Ağrıları olsa bile köpekler kuyruk sallamayı sürdürebilir: bu nedenle bu parametreleri bir rahatlık belirtisi olarak yorumlamamak gerekir. Analjezinin sona erişine göre hayvanın durumu konfor ve huzursuzluk arasında değişiklik göstereceği için, bu aşamanın bir önceki dereceyle bir sonraki arasında geçiş basamağı olduğunu söylemek yanlış olmaz. Analjezik gereklidir. Kullanılacak analjezik ajanın seçimi olgunun orta şiddetli ağrı ya da az-orta şiddetli ağrıya sahip oluşuna göre değişir.

**4. Az-orta şiddetli ağrı:** Hasta operasyon bölgesi, yaralı bölge, ağrılı abdomen ve boyun vs. dokunulmasına izin vermez. Abdominal ağrı varsa karın kaslarını korur ve bacaklarını gergin tutar. Ağrılı bölgeye bakar, yalar, ya da çığnemeye çalışır. Anormal bir pozisyonda yatar ya da oturur. Titrer veya silkelenir. Yemeğe karşı ilgili ya da ilgisiz olabilir. Yemeğini yemeye başlayıp, birkaç ısırdıktan sonra bırakabilir. Solunum artmış veya yüzlek olabilir. Kalp frekansı artmış ya da normal olabilir. Pupillalar dilate olabilir. Hayvanlarda zaman zaman inleme duyulabilir kuyrukları aşağıdadır. Ayağa yavaş kalkarlar. Yaralı bacağa ağırlık yüklemeler ya da yere sadece parmak uçları ile basmaya çalışırlar. Depresif görünürler.

**Çizelge 2.1. Devam**

**5- Orta şiddetli ağrı:** Bir önceki kategoriye benzer ancak durum daha ağırdır. Hasta hareket etmeye isteksizdir. Depresiftir ve iştah kesilmiştir. Bakıcı ağırlı bölgeye yaklaştığı zaman ses çıkararak ya da ısırmaaya çalışarak tepki gösterir. Titreme vardır ve baş aşağıda olacak şekilde silkelendir. Abdomenle ilgili bir sorunu varsa, burayı koruyacak pozisyonda durmaya çalışır. Yaralı ya da operasyon geçirmiş olan bacak üzerindeki hiçbir ağırlığa tahammül edemez. Kulaklar geriye yatmış olabilir. Kalp frekansı ve solunum sayısı büyük olasılıkla artmıştır. Pupillalar dilatedir. Yemeğiyle ilgilenmez. Yatar ama pek uyumaz. Abdominal ağrı varsa baş yere yapışık, ön ayaklar ileri uzatılmış, kuyruk ve pelvis havaya kalkmış pozisyonda durabilir.

**6. Orta şiddetli ağrı:** 5. aşamada olduğu gibidir. Ancak: herhangi bir tetiklerine olmaksızın ve hareket etmeye çalışınca bağıırır ve inler. Kalp frekansı artmıştır: ancak önceden opioid uygulanmışsa normal düzeydedir. Solunum sayısı artmıştır. Solunuma abdomen de eşlik edebilir. Abdominal hareketlerde hasta sanki ağlayacakmış gibi durur ama ses çıkmaz. Pupillalar dilate olabilir.

**7. Orta şiddetli-şiddetli ağrı:** 5 ve 6. aşamaların belirtilerini içerir. Hasta şiddeti depresyondadır ve çevresine karşı ilgisizdir. Sadece seslere tepkilidir (inliyor ise inlemesi durur, gözleri ya da kafayı sese doğru çevirir). Ürinyasyon ve defekasyonu yerinden kıpırdamadan gerçekleştirir. Hareket ettirildiğinde çığlık atar ya da anlık veya sürekli inler. Bazen, hiç ses çıkarmadığı da gözlenebilir. Kalp frekansı ve solunum sayısı artmıştır. Hipertansiyon olabilir. Pupillalar dilate olabilir.

**8. Şiddetli ağrı.** Belirtiler 7. aşamadaki gibidir. Çok fazla ses çıkarabilir. Bazen de ağrının şiddetinden dolayı yanındaki insanların varlığının farkına varmaz ve sessiz, ilgisizce yatar. Şiddetli travmalarda ağlama ve kıpırdama gibi hareketler ağrıyı arttıracığı için hareketsiz kalır ve çok depresif yatar. Zaman zaman kafesin içinde sert hareketler yapabilir (çarpma gibi). Travmatik ya da nörolojik ağrı da ise yanlarına yaklaşılnca çığlık atabilir. Önceden opioid verilmiş olsa bile taşıkardi, abdominal tipte yüksek solunum sayısı ve hipertansiyon gözlenir.

**9. Şiddetli-çok şiddetli ağrı:** 8. aşamadaki gibidir, ancak hasta hiperesteziktir. Yaraya yakın bir bölgeye dokunulduğunda hasta kontrolsüzce titrer. Genellikle nörolojik ağrı (sinir hasarı ya da sinir çevresinde yangı) ya da yaygın yangı (peritonitis, pleurrtis, myositis, pankreatitsi) söz konusudur. Bu şiddetteki ağrı ölüme neden olabilir.

**10- Çok şiddetli ağrı.** Bir önceki kategorideki gibidir. Hasta ya çok acı çığlıklar atar ya da komatöz durumda yatar. Hiperestezik ya da hiperaljeziktir. Tüm vücut titrer. Hastaya her dokunulduğunda ağrı ortaya çıkar. Bu şiddetteki ağrı ölüme neden olabilir.

### 3. BULGULAR

Çalışmada kullanılan köpeklerin canlı ağırlık ortalamaları BP grubunda  $20,2 \pm 2,8$  kg ve LP grubunda  $19,1 \pm 3,2$  kg olarak belirlendi.

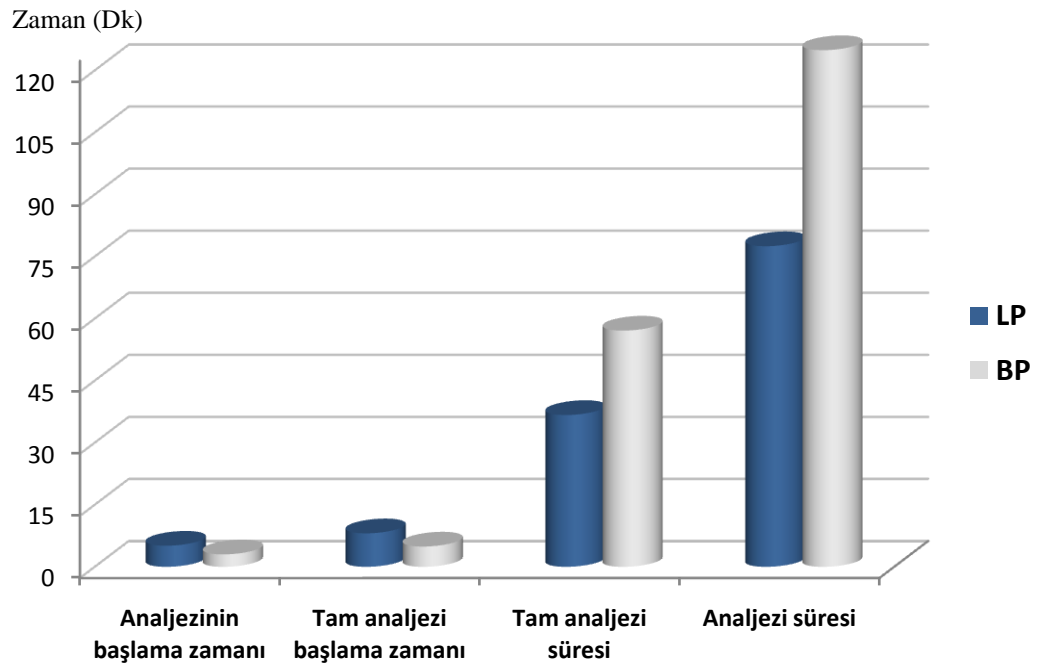
Bütün hayvanların motor ve sensorik blok düzeyleri ve süreleri Çizelge 3.1 ve 3.2' de verilmiştir.

Epidural anestezi süresince her iki grupta bulunan hayvanların kalp frekansı, solunum sayısı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ve beden ısıları Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Bütün köpeklerin WBC, RBC, HCT, HB, THR düzeyleri Çizelge 3.4'de verilmiştir. LP ve BP grubundaki köpeklerin serum  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve Glikoz seviyeleri Çizelge 3.5'de ve serum kortizol düzeyleri Çizelge 3.6'da aktarılmıştır. Aynı zamanda her iki grupta bulunan hayvanların kangazları (pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{O}_2$  % Saturasyon, Bikarbonat düzeyleri) sonuçları Çizelge 3.7'de ve biyokimyasal ölçüm sonuçları (CK, CK-MB, TP, ALB, AST, GGT, ALT, Üre, CRE) Çizelge 3.8'de sunulmuştur.

Tuohy iğnesinin yerleştirilmesi sırasında LP grubunda bir köpekte (olgu 6) iğnenin ucundan kan geldiği gözlemlendi. Bu olguda iğne geri çekilerek biraz beklendikten sonra iğne tekrar yerleştirildi. Epidural kateterin yerleştirilmesi sırasında herhangi bir güçlükle karşılaşılma. Epidural anestezi uygulamasını izleyerek BP grubunda bir köpekte (olgu 3) 15. dakikada kusma gözlemlendi. Epidural enjeksiyonlar sonrası BP grubunda iki köpekte (olgu 8 ve 9), LP grubunda 1 köpekte (olgu 5) enjeksiyon bölgesine bakma, yalama gibi hafif dereceli reaksiyonlar gözlemlendi.

LP grubunda analjezinin başlama zamanı  $5,1\pm 2,1$  dk, tam analjezinin başlama zamanı  $8,1\pm 2,8$  dk, tam analjezi süresi  $36,7\pm 11,6$  dk ve analjezi süresi  $77,5\pm 16,8$  dk olarak saptandı. BP grubunda analjezinin başlama zamanı  $3\pm 1,25$  dk, tam analjezinin başlama zamanı  $4,9\pm 1,2$  dk, tam analjezi süresi  $57,1\pm 18,3$  dk ve analjezi süresi  $124,9\pm 28,6$  dk olarak belirlendi (Çizelge 3.1). Nosifensif blok düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. LP ve BP grupları arasında, analjezinin başlama zamanı, tam analjezinin başlama zamanı ve tam analjezi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ancak analjezi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

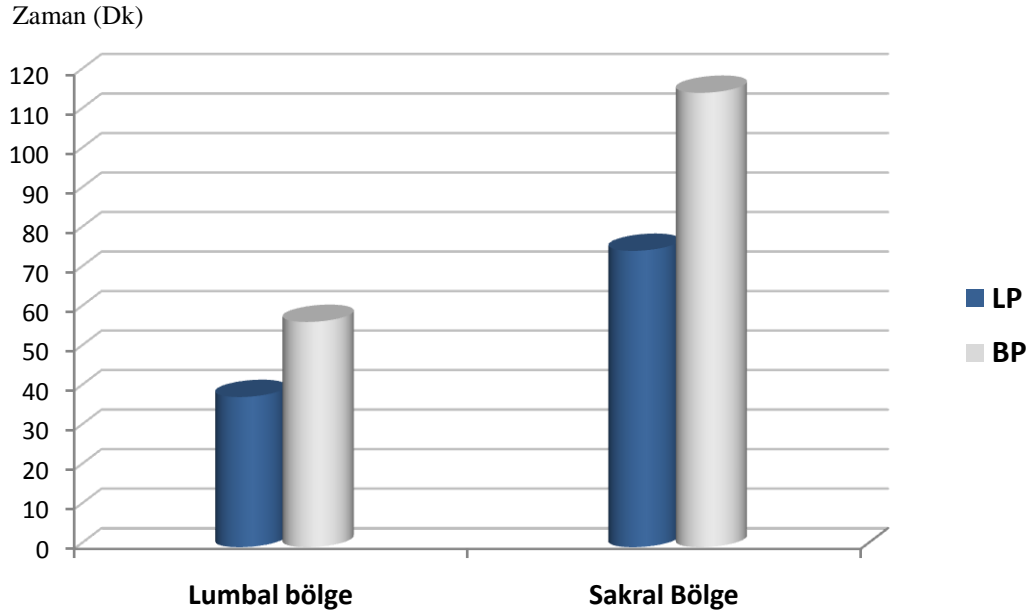


**Şekil 3.1.** LP ve BP grubundaki köpeklerin analjezi süreleri

Çizelge 3.1. LP ve BP grubundaki köpeklerin sensorik blok skoru ve süreleri (Ort±SD)

	Tırnak kökü analjezisi				Lumbal ve sakral bölge analjezi süreleri	
	Maksimum skor (n=10) (1-3)	Analjezinin başlama zamanı (skor>1) (dk)	Analjezi süresi (skor>1) (dk)	Tam Analjezi süresi (skor=3) (dk)	Sakral bölge analjezi süresi (skor=2) (dk)	Lumbal bölge analjezi süresi (skor=2) (dk)
<b>Levobupivakain</b> % 0,5	2,6±0,7	5,1±2,18	77,5±16,89	36,7±11,67	75,21±9,46	38,9±11,92
<b>Bupivakain</b> % 0,5	2,9±0,3	3±1,25	124,9±28,68	57,1±18,36	115,5±12,86	57,4±15,63

LP grubunda sakral bölgede analjezi  $75\pm 9$  dk süresince devam ederken ve lumbal bölgede  $38\pm 12$  dk sürdü. BP'in uygulanan köpeklerde ise, analjezinin sakral bölgede  $115\pm 12$  dk ve lumbal bölgede  $57\pm 15$  dk sürdüğü belirlendi. Lumbal bölge analjezi süreleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenirken, sakral bölge analjezi süreleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Şekil 3.2).



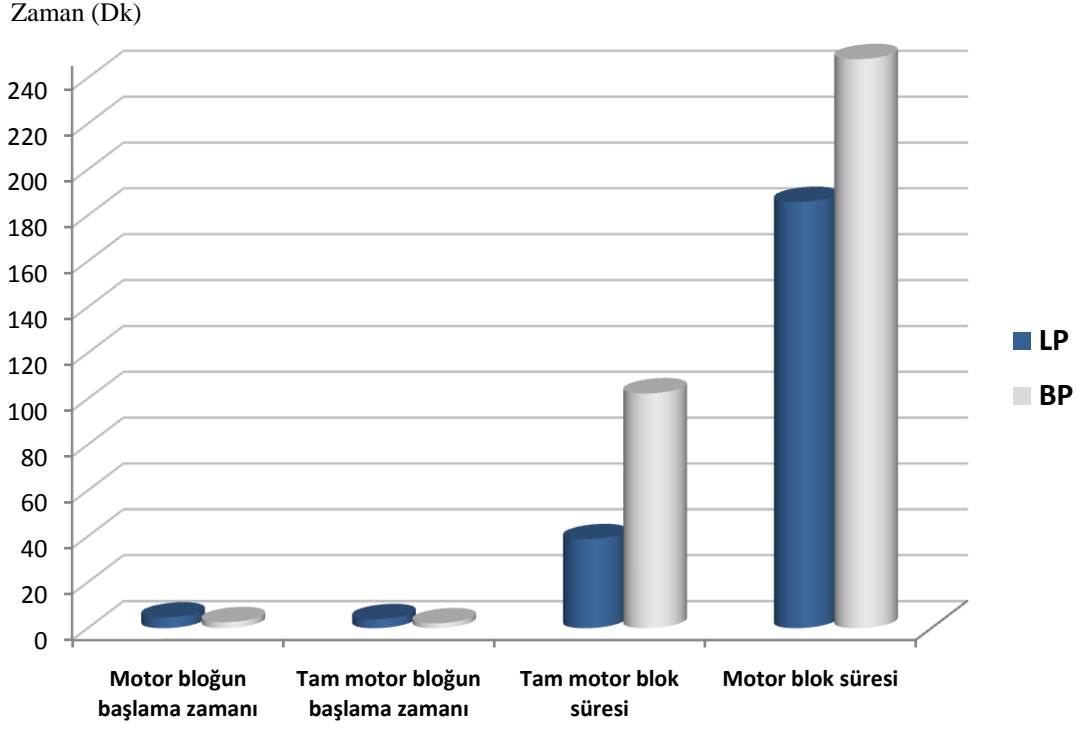
Şekil 3.2. LP ve BP grubundaki köpeklerin lumbal ve sakral bölge analjezi süreleri

LP grubunda motor bloğun başlama zamanı  $3,9\pm 1,2$ , tam motor bloğun başlama zamanı  $4,6\pm 1,6$  dk, tam motor blok süresi  $38,8\pm 22,6$  dk ve motor blok süresi  $185,9\pm 38,08$  dk olarak saptandı. BP grubunda, motor bloğun başlama zamanı  $2,1\pm 0,8$  dk, tam motor bloğun başlama zamanı  $2,6\pm 0,8$  dk, tam motor blok süresi  $102,4\pm 23,6$  dk ve motor blok süresi  $248,2\pm 44,2$  dk olarak tespit edildi (Çizelge 3.2). Gruplar arasında, motor bloğun oluşma zamanı ve tam motor bloğun oluşma zamanı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Diğer taraftan LP ve BP gruplarının tam motor blok süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0,05$ ) motor blok süreleri arasında anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 3.3).

**Çizelge 3.2.** LP ve BP grubundaki köpeklerin motor blok skoru ve süreleri (Ort $\pm$ SD)

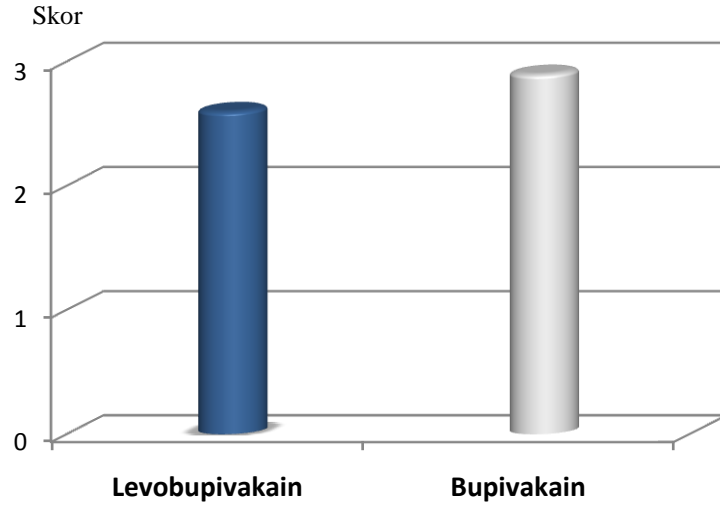
	<b>Maksimum skor</b> (n=10) (1-3)	<b>Motor bloğun başlama zamanı</b> (skor>1) (dk)	<b>Tam Motor bloğun başlama zamanı</b> (skor>1) (dk)	<b>Motor blok süresi</b> (skor>1) (dk)	<b>Tam motor blok süresi</b> (skor=3) (dk)
<b>Levobupivakain</b> <b>% 0,5</b>	2,8 $\pm$ 0,42	3,9 $\pm$ 1,2	4,6 $\pm$ 1,65	185,9 $\pm$ 38,08	38,8 $\pm$ 22,64
<b>Bupivakain</b> <b>% 0,5</b>	3 $\pm$ 00	2,1 $\pm$ 0,8	2,6 $\pm$ 0,84	248,2 $\pm$ 44,26	102,4 $\pm$ 23,65





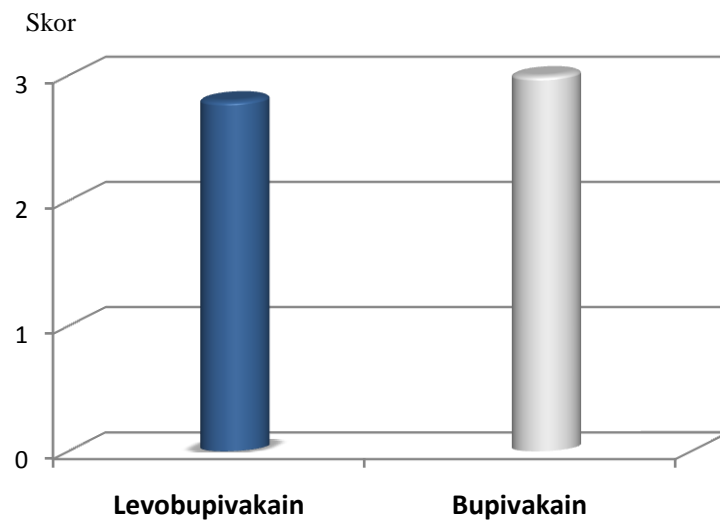
Şekil 3.3. LP ve BP grubundaki köpeklerin motor blok süreleri

Nosifensif blok düzeyi LP grubunda  $2,6\pm0,7$  ve BP grubunda  $2,9\pm0,3$  olarak belirlendi. İki grup arasında nosifensif blok düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. LP ve BP grubundaki köpeklerin sensoriyal blok skorları

LP grubunda iki hayvanda tam motor blok şekillenmezken, BP grubunda bütün hayvanlarda tam motor blok şekillendi. Motor blok düzeyi LP grubunda  $2,8\pm0,4$  ve BP grubunda  $3\pm0,0$  olarak belirlendi. Motor blok düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. LP ve BP grubundaki köpeklerin motor blok skorları

Epidural anestezi uygulamasından önce ve epidural anestezi süresince her 15 dk'da bir bütün hayvanların kalp frekansı, solunum sayısı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ve beden ısıları Çizelge 3.3'de aktarılmıştır.

**Çizelge 3.3.** LP ve BP Grubundaki Hayvanların Bazı Vital Parametreleri (Ort±SD)

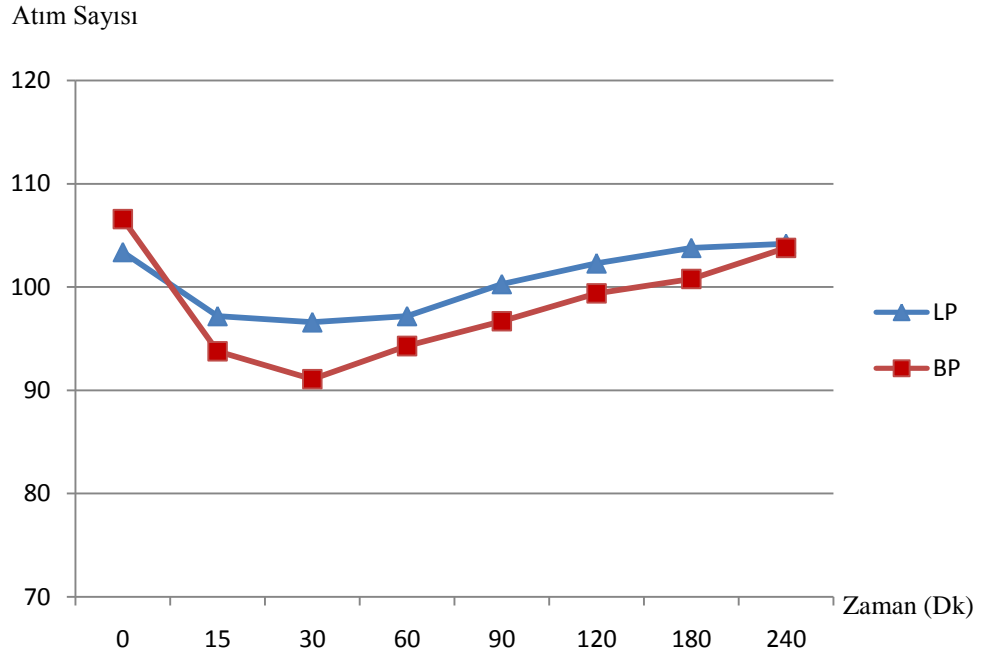
Zaman (Dk)	Grup	KF Atım/dk.	DSS	BI (C°)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	OAKB (mmHg)
0	LP	103,4±11,9	21,7±1,9 <sup>a</sup>	38,9±0,28 <sup>a</sup>	136±11 <sup>a</sup>	82±7	100±9 <sup>a</sup>
	BP	106,6±12,2	23±1,7 <sup>a</sup>	39,0±0,29 <sup>a</sup>	128±9 <sup>a</sup>	83±9 <sup>a</sup>	98±8 <sup>a</sup>
15	LP	97,2±10,3	19,6±1,9 <sup>abc</sup>	38,9±0,28 <sup>a</sup>	131±9 <sup>ab</sup>	79±8	96±7 <sup>ab</sup>
	BP	93,8±13,4	20,8±1,7 <sup>bc</sup>	38,9±0,30 <sup>a</sup>	121±7 <sup>ab</sup>	77±9 <sup>abc</sup>	92±8 <sup>abc</sup>
30	LP	96,6±8,9	18,7±1,7 <sup>abc</sup>	38,8±0,28 <sup>ab</sup>	127±10 <sup>ab</sup>	77±8	93±6 <sup>ab</sup>
	BP	91,1±11,9	19,2±1,5 <sup>cde</sup>	38,8±0,30 <sup>ab</sup>	114±9 <sup>bc</sup>	75±8 <sup>bc</sup>	85±6 <sup>bc</sup>
60	LP	97,2±8,5	20±1,3 <sup>abc</sup>	38,5±0,21 <sup>bcd</sup>	124±8 <sup>b</sup>	74±7	90±6 <sup>b</sup>
	BP	94,3±10,6	18,3±1,1 <sup>de</sup>	38,7±0,30 <sup>abc</sup>	109±7 <sup>c</sup>	69±6 <sup>c</sup>	83±6 <sup>c</sup>
90	LP	100,3±9,2	20,5±0,8 <sup>abc</sup>	38,4±0,21 <sup>d</sup>	125±7 <sup>ab</sup>	74±6	91±5 <sup>b</sup>
	BP	96,7±11,9	17,8±1,5 <sup>e</sup>	38,6±0,30 <sup>abc</sup>	115±8 <sup>bc</sup>	77±7 <sup>abc</sup>	90±7 <sup>abc</sup>
120	LP	102,3±11,1	21±1,4 <sup>ab</sup>	38,4±0,20 <sup>cd</sup>	127±8 <sup>ab</sup>	76±7	93±6 <sup>ab</sup>
	BP	99,4±12,4	19±1,2 <sup>cde</sup>	38,3±0,23 <sup>c</sup>	119±11 <sup>abc</sup>	81±9 <sup>ab</sup>	94±8 <sup>ab</sup>
180	LP	103,8±8,2	21,2±1,2 <sup>ab</sup>	38,5±0,19 <sup>bcd</sup>	131±10 <sup>ab</sup>	80±6	97±8 <sup>ab</sup>
	BP	100,8±12,8	20,3±1,2 <sup>bcd</sup>	38,7±0,29 <sup>abc</sup>	125±8 <sup>ab</sup>	84±7 <sup>a</sup>	97±7 <sup>a</sup>
240	LP	104,2±8,8	21,9±1,1 <sup>a</sup>	38,7±0,20 <sup>abc</sup>	137±12 <sup>a</sup>	81±7	101±8 <sup>a</sup>
	BP	103,8±12,2	22,3±1,3 <sup>ab</sup>	38,8±0,33 <sup>ab</sup>	129±11 <sup>a</sup>	85±8 <sup>a</sup>	100±8 <sup>a</sup>
<i>P (0,05)</i>	LP	0,484	0,0001	0,0001	0,007	0,055	0,001
	BP	0,122	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

KF: Kalp Frekansı, DSS: Dakikada Solunum Sayısı, BI: Beden Isısı, SKB: Sistolik Kan Basıncı,

DKB: Diastolik Kan Basıncı, OAB: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı

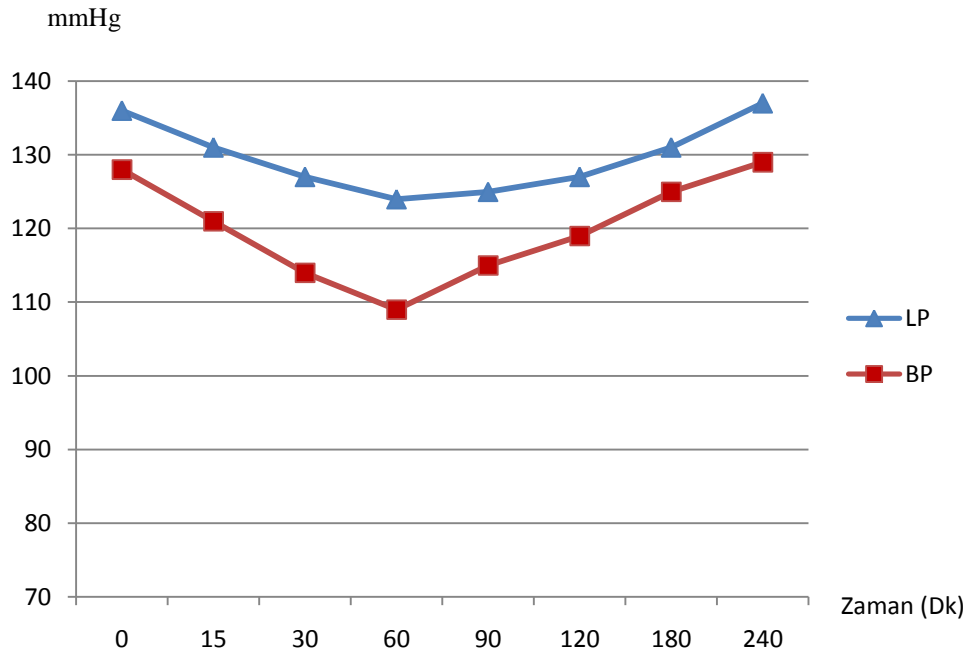
<sup>a,b,c,d,e</sup>: Grup içinde, aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p < 0,05$ ).

LP ve BP grubundaki bütün hayvanların kalp atım sayıları 10. dk dan sonra düşmeye başladı. LP grubunda kalp atım sayısı 0. dk'da  $103,4 \pm 11,9$ , 15. dk'da  $97,2 \pm 10,3$  ve 30. dk'da  $96,6 \pm 8,9$  olarak tespit edildi. BP grubunda ise 0. dk'da kalp atım sayısı ortalama  $106,6 \pm 12,2$  iken 15. dk'da  $93,8 \pm 13,4$ , 30. dk'da  $91,1 \pm 11,9$  olarak gözlemlendi. İki grubun kalp atım sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Aynı zamanda grup içinde kalp atım sayılarının zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedildi (Şekil 3.6).



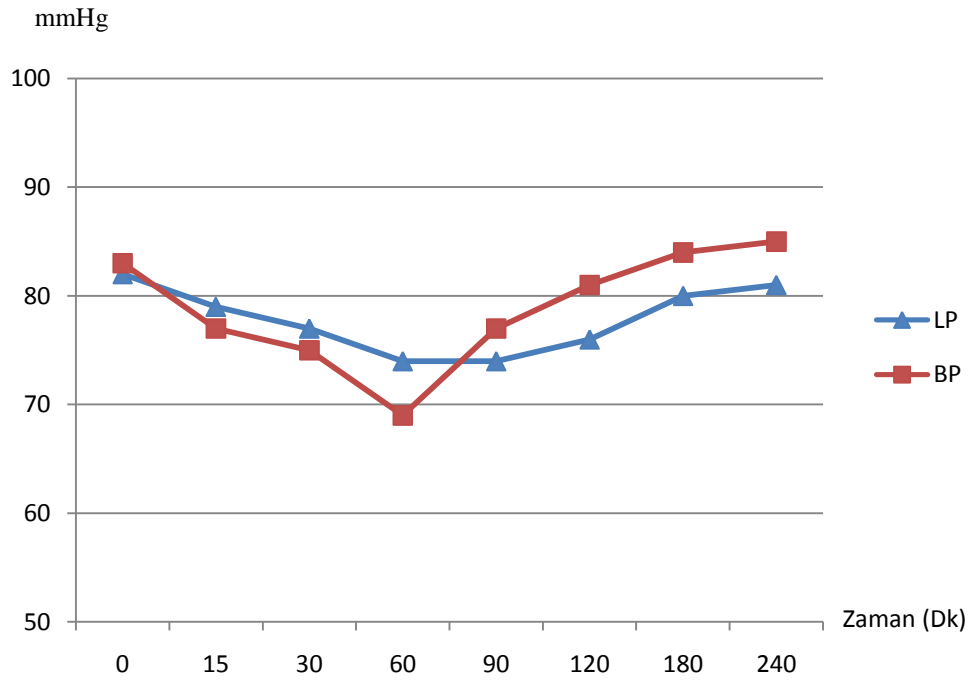
**Şekil 3.6.** LP ve BP gruplarında kalp atım sayılarının zamana göre değişimi

Sistolik kan basıncının epidural anestezi uygulamasını izleyerek her iki grupta da düşmeye başladığı görüldü. LP ve BP grupları arasında, sistolik kan basıncı değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. LP grubunda sadece 0. dk ile 60. dk arasındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ( $p<0,05$ ). BP grubunda ise 0 dk'dan sonra kaydedilen bütün ölçüm zamanlarında (240. dk hariç), sistolik kan basıncında görülen düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 3.7).



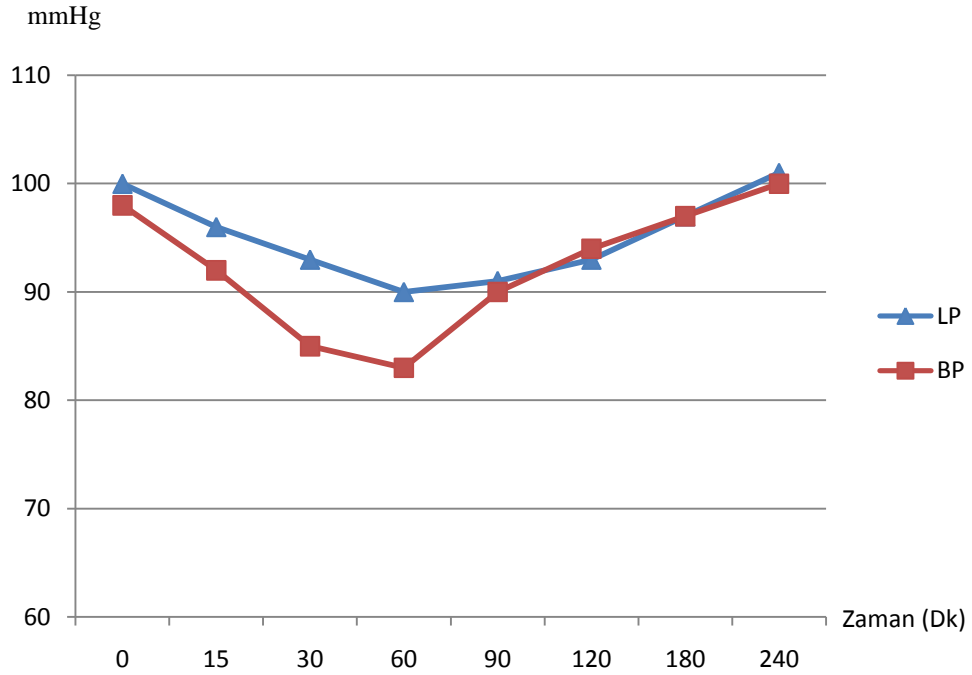
Şekil 3.7. LP ve BP gruplarında sistolik kan basınçlarının zamana göre değişimi

LP ve BP gruplarında diastolik kan basıncının, epidural anestezi uygulamasından sonra başlangıç değerlere göre düştüğü gözlemlendi. İki grup arasında diastolik kan basıncı ölçüm sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Grup içi karşılaştırmalarda, BP grubunda 0.dk'dan sonra diastolik kan basıncında görülen düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ), ancak LP grubunda anlamlı olmadığı izlendi (Şekil 3.8).



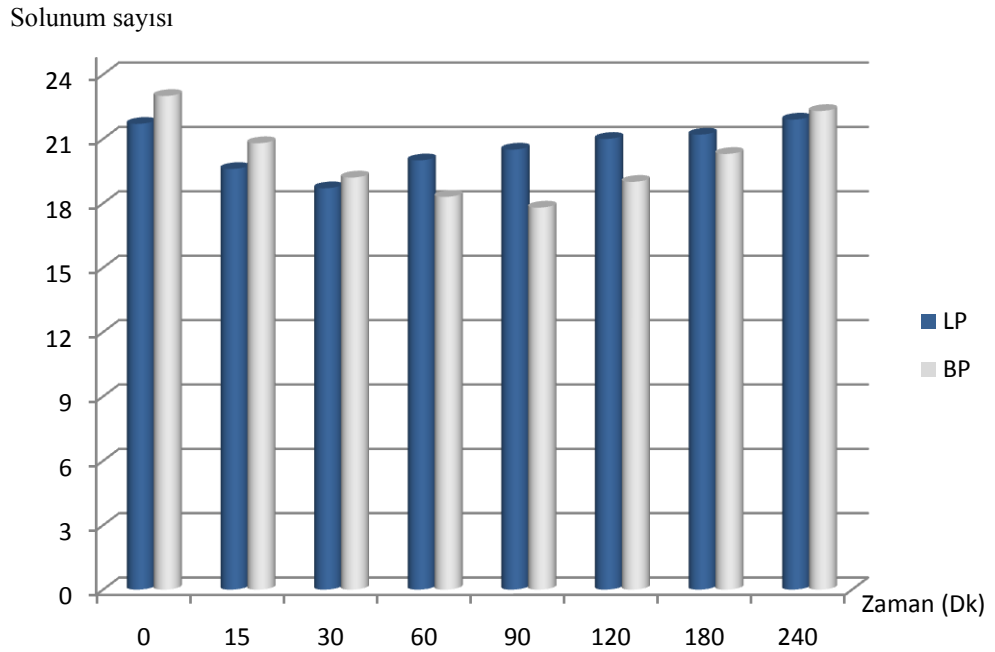
Şekil 3.8. LP ve BP gruplarında diastolik kan basınçlarının zamana göre değişimi

Epidural anestezi uygulamasını izleyerek her iki grupta ortalama arter basıncının düşmeye başladığı gözlemlendi. LP grubunda  $100 \pm 9$  mmHg, BP grubunda ise ortalama arter basıncı 0. dk'da  $98 \pm 8$  mmHg'dı. LP grubunda ortalama arteriyel kan basıncı 15. dk'da  $96 \pm 7$  mmHg ve 30. dk'da  $93 \pm 6$  mmHg olduğu belirlenirken, BP grubunda 15. dk'da  $92 \pm 8$  mmHg, 30. dk'da  $85 \pm 6$  mmHg olduğu gözlemlendi. Ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). LP grubunda, 0. dk ile 60 ve 90. dk ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark kaydedildi ( $p < 0,05$ ). BP grubunda 0. dk ile 15, 30, 60 ve 90. dakikalar arasındaki ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0,05$ ). Yaklaşık olarak LP grubunda 60. dk'dan sonra, BP grubunda 90. dk'dan sonra arteriyel kan basıncı değerlerinin artmaya başladığı gözlemlendi (Şekil 3.9).



**Şekil 3.9.** LP ve BP gruplarında ortalama arteriyel kan basınçlarının zamana göre değişimi

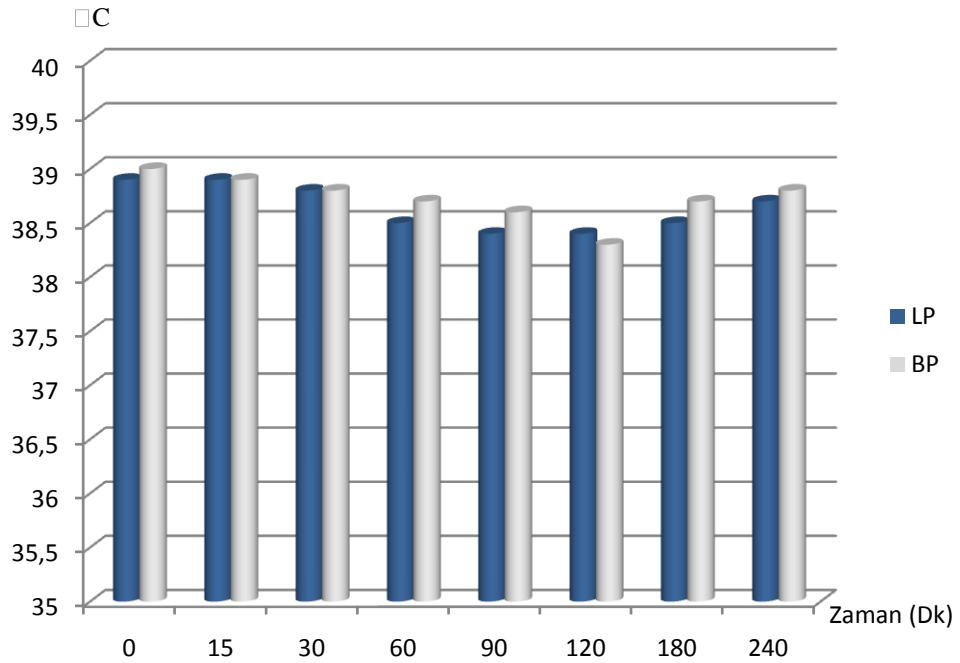
Epidural anesteziyi izleyerek her iki grupta solunum sayılarında çok hafif düşme görüldü. LP grubunda 0, 15, 30, 60, 120, 180 ve 240. dakikalarda ortalama solunum sayıları sırasıyla  $21,7 \pm 1,9$ ,  $19,6 \pm 1,7$ ,  $18,7 \pm 1,7$ ,  $20 \pm 1,3$ ,  $21 \pm 1,4$ ,  $21,2 \pm 1,2$  ve  $21,9 \pm 1,1$  belirlenirken, BP grubunda ise ortalama solunum sayısı sırasıyla  $23 \pm 1,7$ ,  $20,8 \pm 1,7$ ,  $19,2 \pm 1,5$ ,  $18,3 \pm 1,1$ ,  $19 \pm 1,2$ ,  $20,3 \pm 1,2$  ve  $22,3 \pm 1,3$  olarak belirlendi. Solunum sayıları bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, her iki grup içinde solunum sayılarında gözlenen değişimin, zamana göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. LP ve BP gruplarında solunum sayılarının zamana göre değişimi



Epidural anestezi sırasında beden ısılarının her iki gruptaki hayvanlarda çok fazla değişmediği fizyolojik sınırlar içinde kaldığı görüldü. Epidural anestezi uygulamasından önce LP grubunda ortalama beden ısı 38,9±0,28 °C iken BP grubunda 39±0,29 °C olduğu gözlemlendi. Epidural anestezi uygulamasını izleyerek LP grubunda 60. dk'da 38,5±0,21 °C, 120. dk'da 38,4±0,2 °C, 180. dk'da 38,5±0,19 °C ve 240. dk'da 38,7±0,2 °C olarak izlendi. BP grubunda ise beden ısı, 60. dk'da 38,7±0,3 °C, 120. dk'da 38,3±0,23 °C, 180. dk'da 38,7±0,29 °C ve 240. dk'da 38,8±0,3 °C olarak kaydedildi. Beden ısıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Grup içi karşılaştırmalarda 0. dk ile diğer ölçüm zamanları (15. dk hariç) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde LP grubunda da 0. dk ile diğer ölçüm zamanları (15. dk hariç) arasında, diğer taraftan 30. dk ile 60, 90, 120, 180 dk ölçüm sonuçları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. LP ve BP gruplarında beden ısılarının zamana göre değişimi

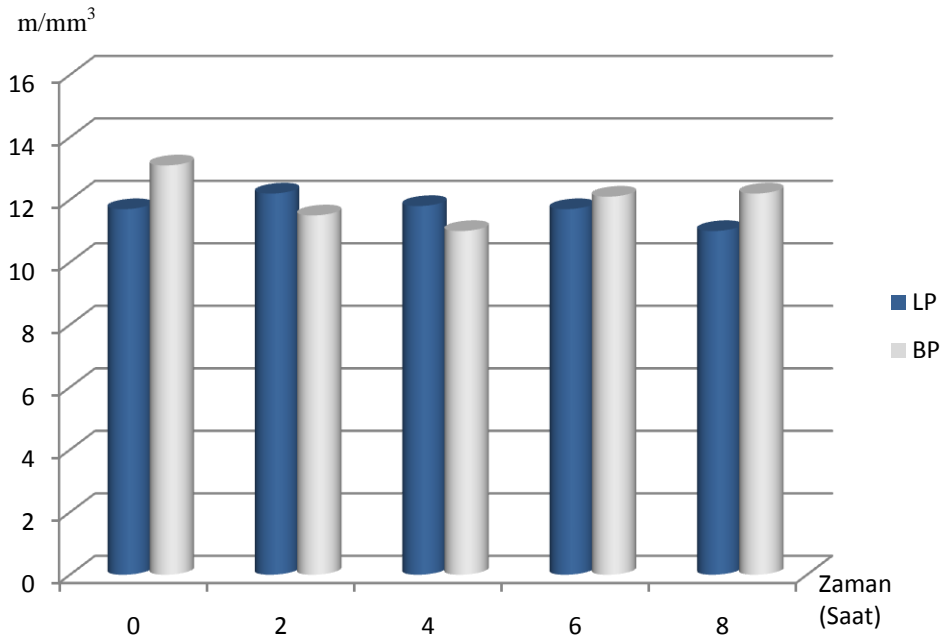
Çalışma süresince bütün hayvanlardan, 0, 2, 4, 6 ve 8. saatlerde venöz kan örnekleri alınarak bütün köpeklerin WBC, RBC, HCT, HB, THR düzeyleri Çizelge 3.4'de sunulmuştur.

**Çizelge 3.4.** LP ve BP Grubundaki Köpeklerin Bazı Hematolojik Bulguları (Ort±SD)

Zaman (Saat)	Grup	WBC (m/mm <sup>3</sup> )	RBC (m/mm <sup>3</sup> )	Hct (%)	Hb (g/dl)	THR (m/mm <sup>3</sup> )
0	LP	11,7±2,3*	6,2±1,1	35,4±8,9	13,1±2,9	421,4±92,9 <sup>a</sup>
	BP	13,1±3,8*	6,0±1,9	37,2±9,8	16,4±3,0	395,4±188,5
2	LP	12,2±2,9	6,3±1,1	34,4±8,6	13,3±3,2	394,6±157,7 <sup>a</sup>
	BP	11,5±1,7	6,3±1,0	38,5±6,4	14,9±2,2	401,1±129,6
4	LP	11,8±2,5*	6,0±1,2	33,1±8,4	12,6±3,0	343,0±140,1 <sup>ab</sup>
	BP	11,0±1,2*	6,2±1,4	38,2±8,0	15,4±2,5	346,4±161,3
6	LP	11,7±2,0	5,9±1,1	32,5±8,2	12,5±2,9	231,9±120,4 <sup>b</sup>
	BP	12,1±2,5	5,6±1,1	35,0±5,8	14,1±1,7	328,0±144,3
8	LP	11,0±2,0	6,1±1,5	33,3±10,2	12,6±3,5	277,6±114,7 <sup>ab</sup>
	BP	12,2±2,8	5,6±1,6	34,2±7,4	14,0±1,8	326,5±144,2
<i>P (0,05)</i>	<i>LP</i>					0,009
	<i>BP</i>					0,70

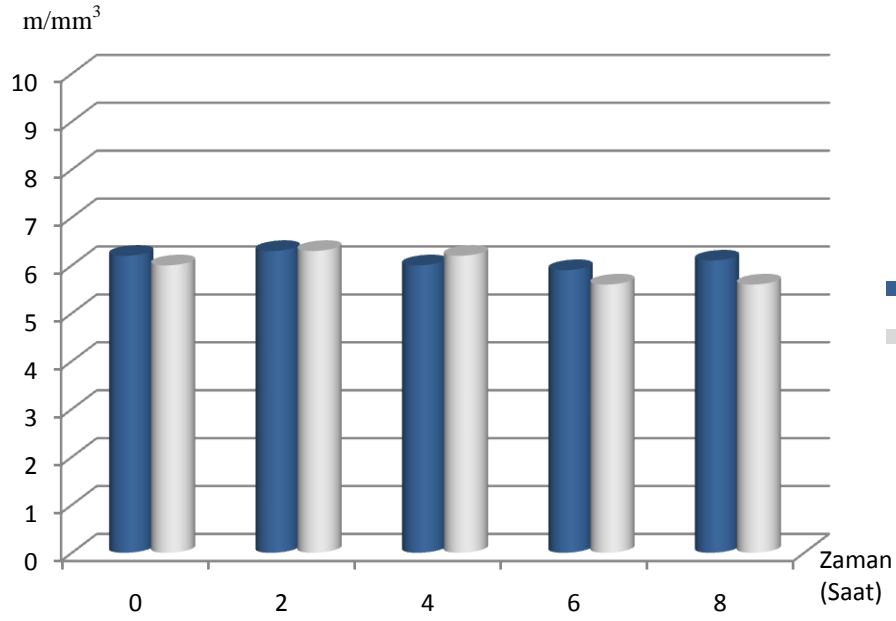
<sup>ab</sup>: Grup içinde, aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0,05). \*: Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir (p<0,05).

Epidural anestezi süresince her iki gruptaki hayvanların WBC sayılarında önemli bir değişim izlenmedi. Gruplar arasında başlangıçta ve 4. saat ölçüm sonuçları arasında WBC sayılarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ), diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi. Grup içinde zamana göre WBC sayılarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 3.12).



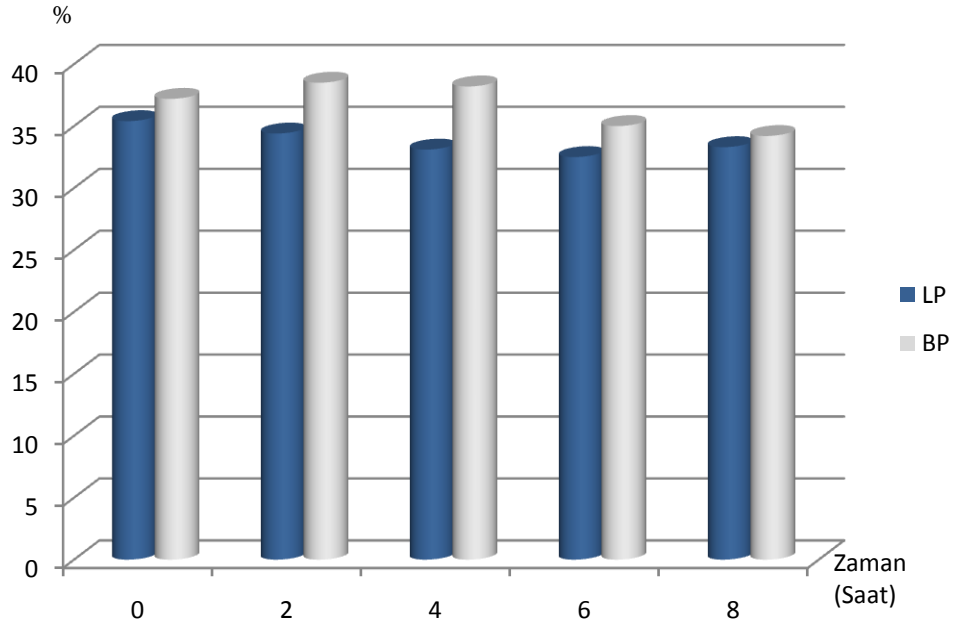
Şekil 3.12. LP ve BP gruplarında WBC sayılarının zamana göre değişimi

Epidural anestezi süresince her iki gruptaki hayvanların RBC sayılarda önemli bir değişim kaydedilmedi. Gruplar arasında ve grup içinde RBC sayılardaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. RBC sayılarının her iki grupta fizyolojik sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi (Şekil 3.13).



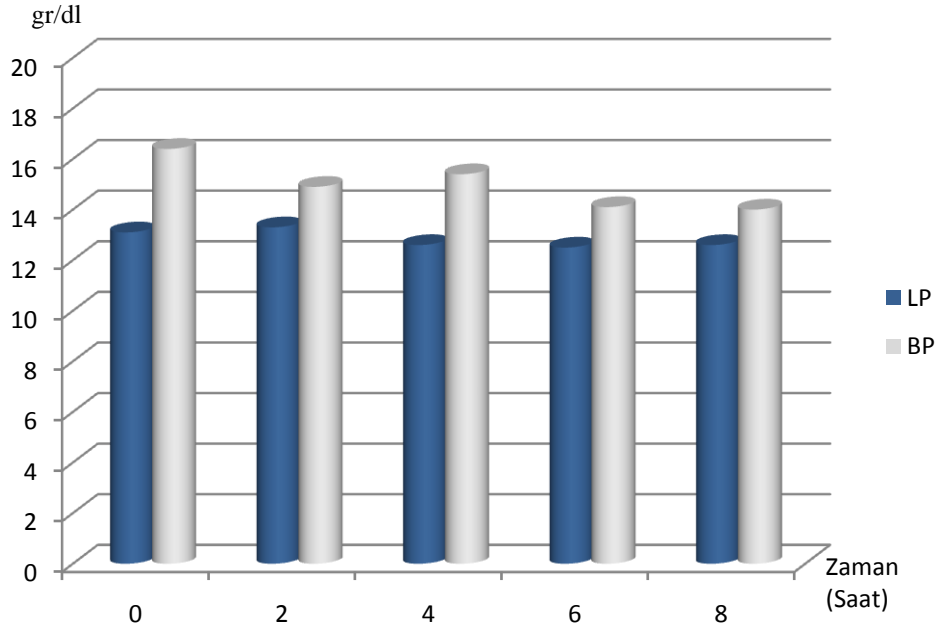
Şekil 3.13. LP ve BP gruplarında RBC sayılarının zamana göre değişimi

Epidural anestezi süresince her iki gruptaki hayvanların hematokrit ölçüm sonuçlarında çok hafif bir düşüş gözlemlendi. Gruplar arasında ve grup içinde hematokrit sayılardaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Epidural anestezi boyunca her iki grupta hematokrit değerlerinin normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi (Şekil 3.14).



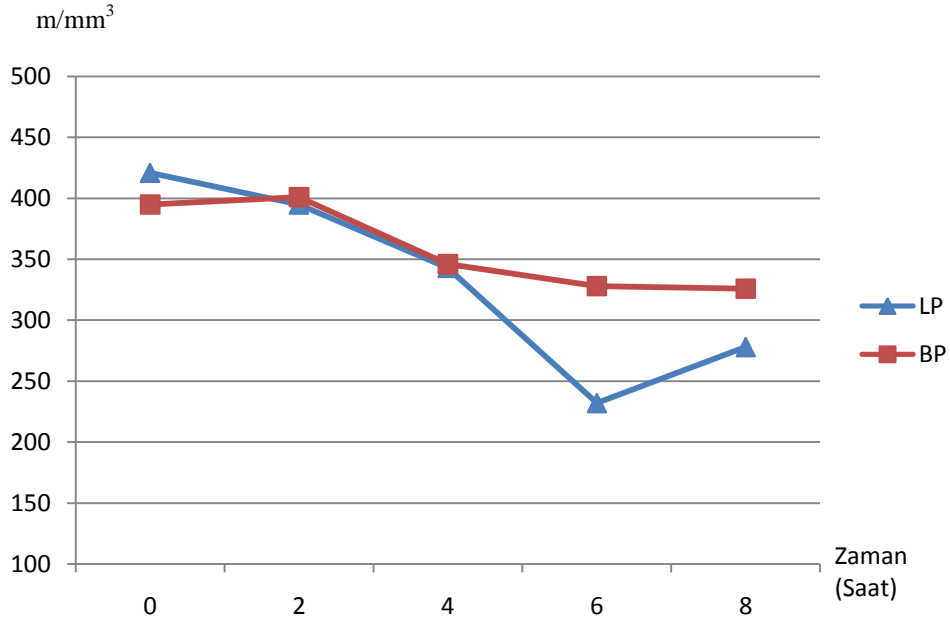
Şekil 3.14. LP ve BP gruplarında hematokrit değerlerinin zamana göre değişimi

Epidural anestezi süresince BP grubundaki köpeklerin hemoglobin sayılarının daha yüksek olduğu kaydedildi. Ancak her iki grupta hemoglobin sayılarının normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı görüldü. Gruplar arasında ve grup içinde hemoglobin sayılardaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. LP ve BP gruplarında hemoglobin düzeyinin zamana göre değişimi

Epidural anestezi süresince her iki gruptaki hayvanların trombosit sayılarında başlangıç zamanına göre düşme görüldü. BP ve LP grupları arasında trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Grup içinde LP grubunda, 0. dk ile 4, 6 ve 8. saatler arasında görülen trombosit sayısındaki düşüşün istatistiksel olarak önemli olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 3.16). BP grubunda zamana göre trombosit sayılardaki düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. LP ve BP gruplarında trombosit sayılarının zamana göre değişimi

Her iki grupta bulunan hayvanlardan 0, 30, 60, 120 ve 240. dakikalarda alınan kan örneklerinden Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve glikoz seviyeleri Çizelge 3.5’de aktarılmıştır.

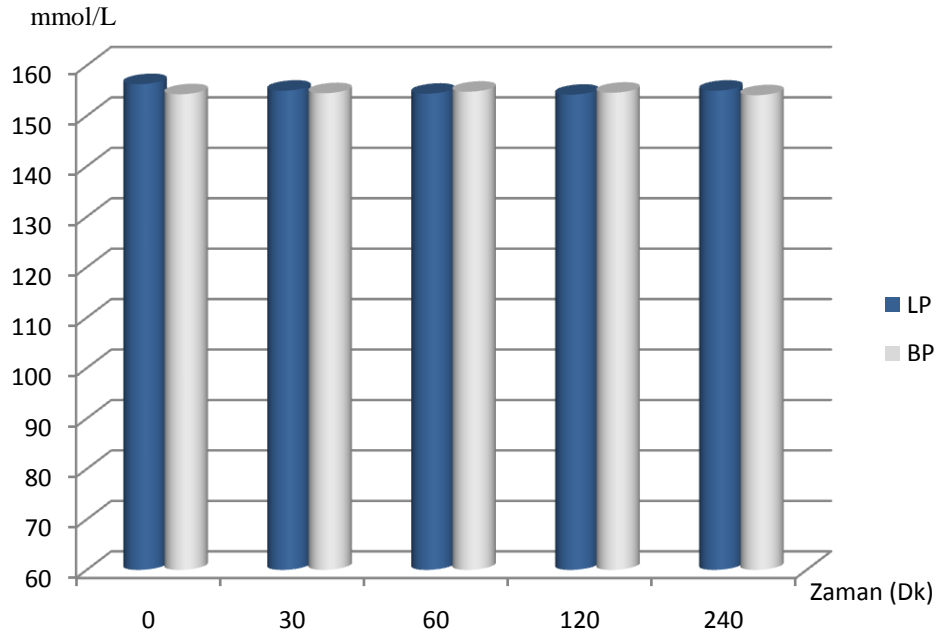
**Çizelge 3.5.** LP ve BP Grubundaki Köpeklerin Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Glikoz Değerleri (Ort±SD)

Zaman (Dk)	Grup	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	Glikoz (mg/dL)
0	LP	156,38±3,07	5,15±0,59	73,15±13,63
	BP	154,32±1,78	4,92±0,64	81,53±14,38
30	LP	155±1,88	5,06±0,48	70,36±12,08
	BP	154,57±1,78	5,05±0,51	73,15±9,36
60	LP	154,43±1,62	4,91±0,38	73,44±12
	BP	154,82±1,13	5,04±0,46	71,82±9,05
120	LP	154,25±1,94	4,95±0,52	74,47±7,64*
	BP	154,6±1,87	5,09±0,48	77,06±13,27*
240	LP	155,06±1,63	4,96±0,43	80,14±7,02*
	BP	154,15±1,54	5,01±0,47	84,59±10,71*

\* : Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir (p<0,05).

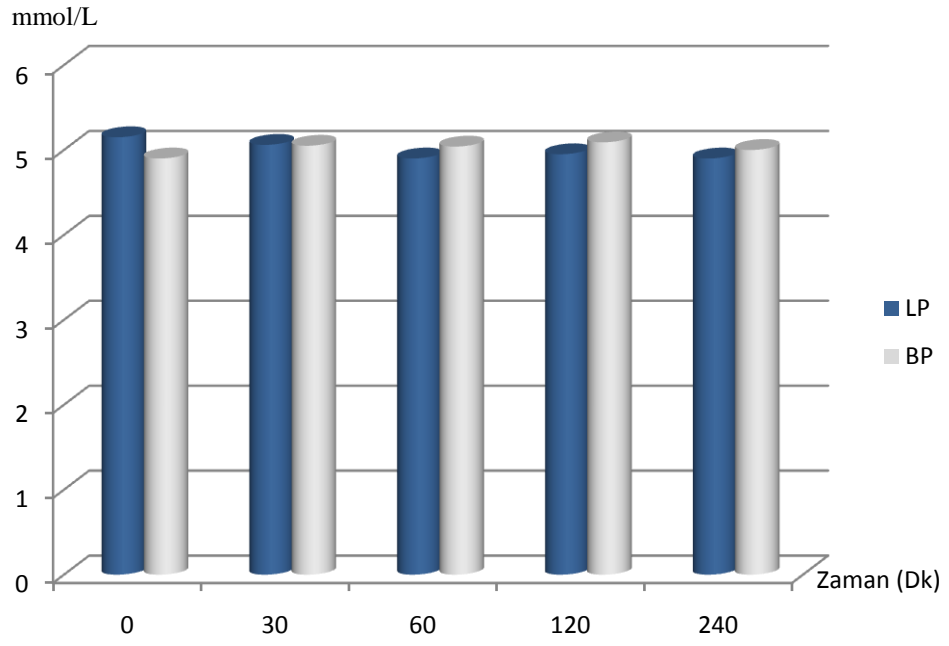


LP ve BP gruplarında bulunan köpeklerin  $\text{Na}^+$  değerlerinde 0, 30, 60, 120 ve 240. dk ölçüm zamanlarında çok fazla bir değişim görülmedi. Gruplar arasında ve grup içinde zamana göre  $\text{Na}^+$  değerlerinde görülen değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 3.17).



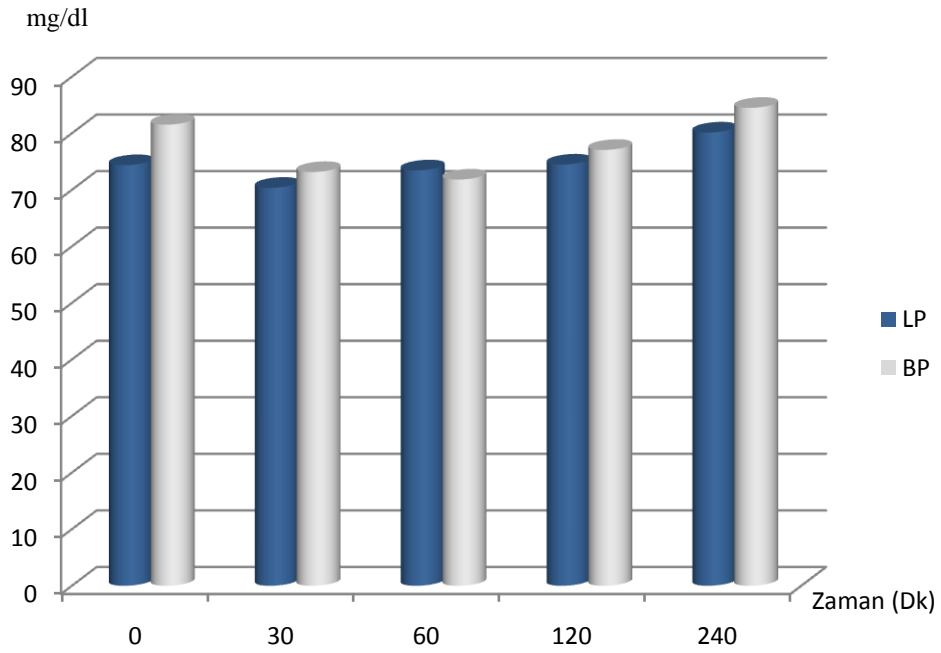
Şekil 3.17. LP ve BP gruplarında  $\text{Na}^+$  değerlerinin zamana göre değişimi

Epidural anestezi uygulamasından önce ve epidural anestezi süresince  $K^+$  değerlerinde önemli bir değişim izlenmedi. Gruplar arasında ve grup içinde kaydedilen  $K^+$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. LP ve BP gruplarında  $K^+$  değerlerinin zamana göre değişimi

LP ve BP grubundaki köpeklerin glikoz değerlerinin, 30 ve 60. dk'larda, 0. dk'ya göre çok hafif düştüğü 120. dk'dan sonra tekrar yükseldiği kaydedildi. Ancak bu değişimlerin her iki grupta normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı görüldü. Gruplar arasında 2 ve 4. saat glikoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ( $p < 0,05$ ). Grup içinde zamana göre glikoz değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 3.19).



Şekil 3.19. LP ve BP gruplarında glikoz'un zamana göre değişimi

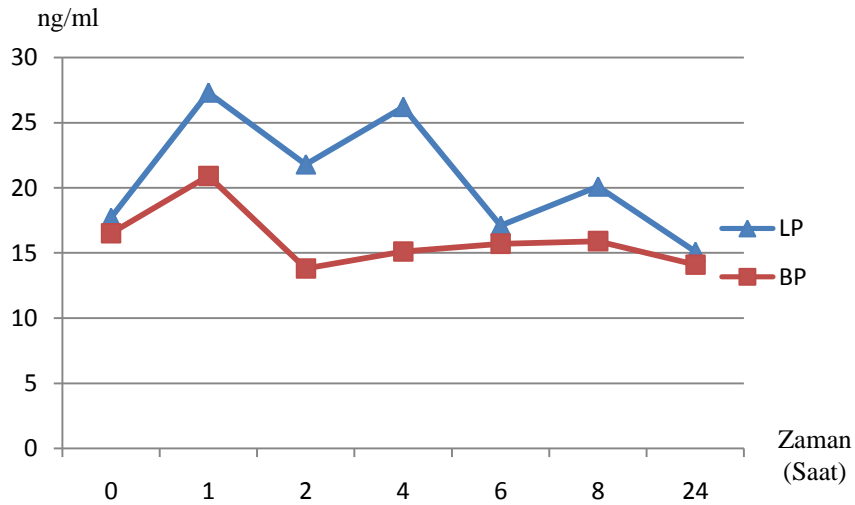
Her iki grupta bulunan hayvanlardan 0, 1, 2, 4, 6, 8 ve 24. saatlerde alınan venöz kan örneklerinden serum kortizol düzeyleri Çizelge 3.6'da sunuldu.

LP ve BP grubunda bulunan köpeklerin 1. saatte kortizol değerleri başlangıç değerlere göre yükseldiği daha sonra zamanla tekrar düştüğü görüldü. LP grubunda 4 ve 6. saatlerde kortizol seviyesinin BP grubuna göre daha fazla olduğu izlendi. İki grup arasında kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $p<0,05$ ). Grup içinde kortizol seviyesinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.20).

**Çizelge 3.6.** LP ve BP Gruplarında Kortizol Sonuçları (ng/ml) (Ort±SD)

	Levobupivakain	Bupivakain	<i>P</i> (0,05)
<b>0</b>	17,7±11,3	16,5±8,4	0,47
<b>1.saat</b>	27,3±15,5*	20,9±8,9*	0,04
<b>2.saat</b>	21,8±14,9	13,8±6,7	0,06
<b>4.saat</b>	26,2±25,4*	15,1±4,5*	0,03
<b>6.saat</b>	17,1±15,3	15,7±5,1	0,24
<b>8.saat</b>	20,1±12,1*	15,9±4,5*	0,02
<b>24.saat</b>	15,1±7,7	14,1±8,2	0,88

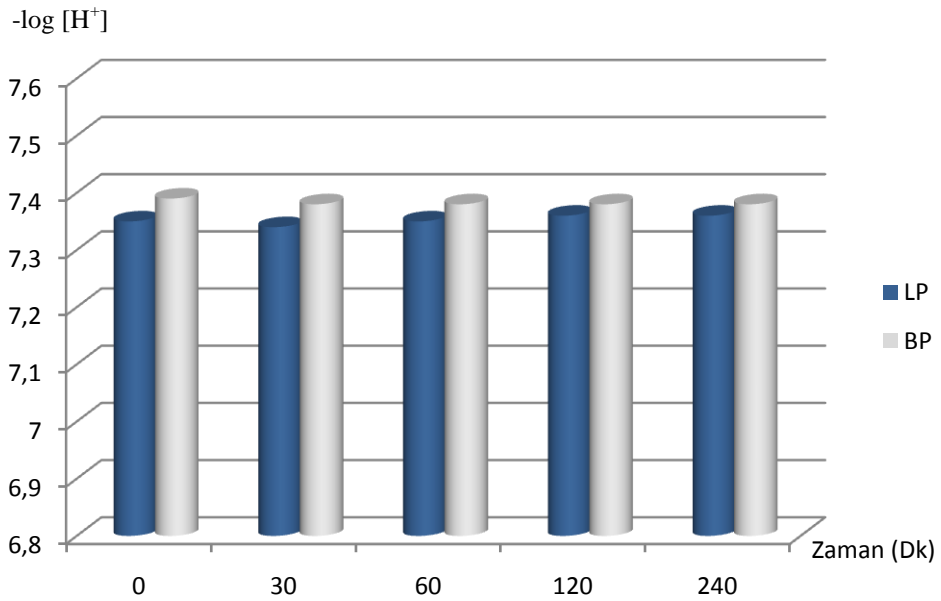
\* : Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir ( $p<0,05$ ).



**Şekil 3.20.** LP ve BP gruplarında kortizol'un zamana göre değişimi

LP ve BP grubunda bulunan hayvanlardan 0, 30, 60, 120 ve 240. dakikalarda alınan arteriyel kan örneklerinden kangazları (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> % Saturasyon, Bikarbonat düzeyleri) ölçüldü ve (Çizelge 3.6'da verildi.

Her iki grupta bulunan köpeklerin arteriyel kan pH'sında farklı ölçüm zamanlarında göze çarpan bir değişim izlenmedi. Gruplar arasında ve grup içinde pH değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. LP ve BP gruplarında pH'nın zamana göre değişimi

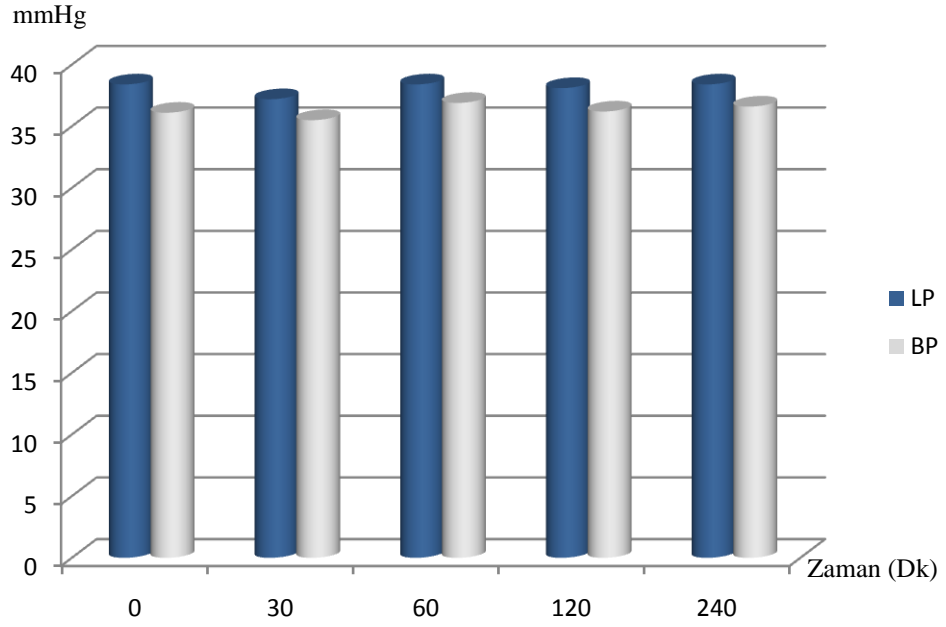
**Çizelge 3.7.** Levobupivakain ve Bupivakain Uygulanan Köpeklerin Kan Gazları Sonuçları (Ort±SD)

	0. Dk		30. dk		60. dk		120.dk		240.dk		P (0,05)	
	LP	BP	LP	BP	LP	BP	LP	BP	LP	BP	LP	BP
<b>pH (-log<sub>10</sub> [H<sup>+</sup>])</b>	7,359±0,03	7,391±0,031	7,345±0,02	7,385±0,032	7,385±0,03	7,381±0,03	7,366±0,02	7,384±0,02	7,368±0,03	7,383±0,02	0,429	0,933
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	38,42±3,93*	36,16±1,85*	37,28±3,00*	35,56±1,10*	38,43±3,88	36,98±2,61	38,1±4,04*	36,26±2,05*	38,4±3,74*	36,67±1,52*	0,951	0,525
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	98,55±3,40 <sup>ab</sup>	97,94±4,00 <sup>ab</sup>	101,58±4,75 <sup>a</sup>	103,06±5,79 <sup>a</sup>	99,21±4,25 <sup>ab</sup>	98,34±2,75 <sup>ab</sup>	98,79±3,98 <sup>ab</sup>	97,82±2,35 <sup>ab</sup>	98,69±3,48 <sup>ab</sup>	97,6±2,9 <sup>ab</sup>	0,005	0,0001
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	19,91±2,02	21,25±1,74	20,00±2,08	21,95±1,40	19,4±2,04	21,35±1,48	19,6±2,15	21,44±1,56	19,56±1,79	21,7±1,2	0,959	0,830
<b>O<sub>2</sub> Sat (%)</b>	98,21±1,02*	95,52±2,12*	98,47±0,89	96,32±1,80	98,38±1,95	95,16±2,47	98,33±2,09	95,98±1,79	98,43±2,14*	95,2±1,9*	0,993	0,665
<b>BE (mmol/L)</b>	-4,73±2,08	-3,05±1,55	-4,85±1,94	-2,48±1,30	-5,22±2,07	-3,08±1,23	-4,93±2,14	-2,97±1,27	-4,92±1,74	-2,75±1,0	0,998	0,817

<sup>ab</sup>: Grup içinde aynı satırda farklı harf ile gösterilen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0,05).

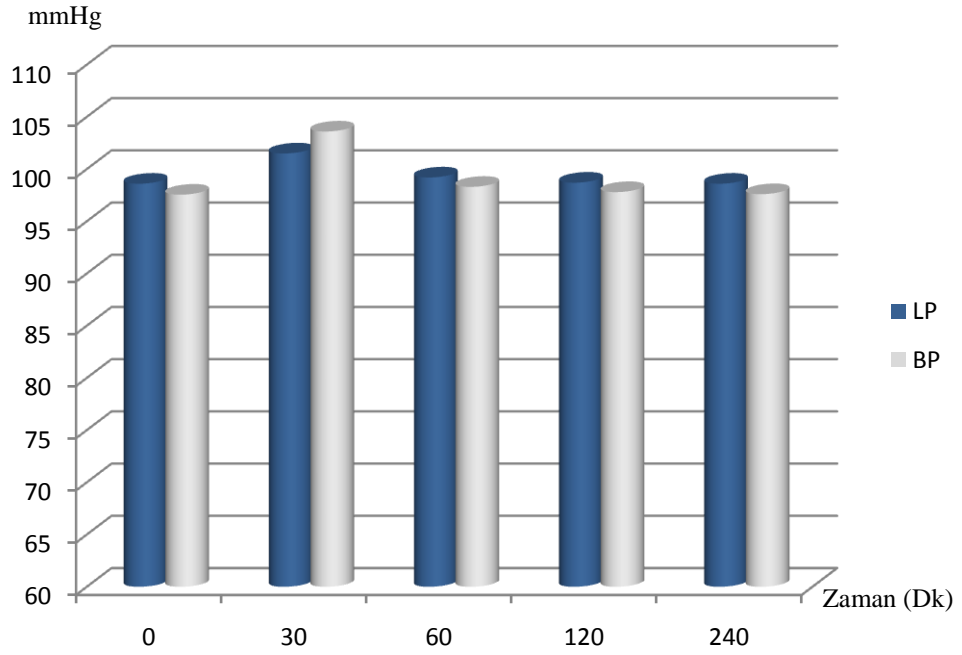
\* : Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir (p<0,05).

Epidural anestezi boyunca LP grubunda  $pCO_2$  miktarının BP grubundan daha yüksek seyrettiği gözlemlendi. LP ve BP grupları arasında, 0, 30, 120 ve 240. dk'larda  $pCO_2$  miktarı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kaydedildi ( $p<0,05$ ). Grup içi karşılaştırmada, LP ve BP gruplarının  $pCO_2$  miktarlarındaki zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. LP ve BP gruplarında  $PCO_2$  miktarının zamana göre değişimi

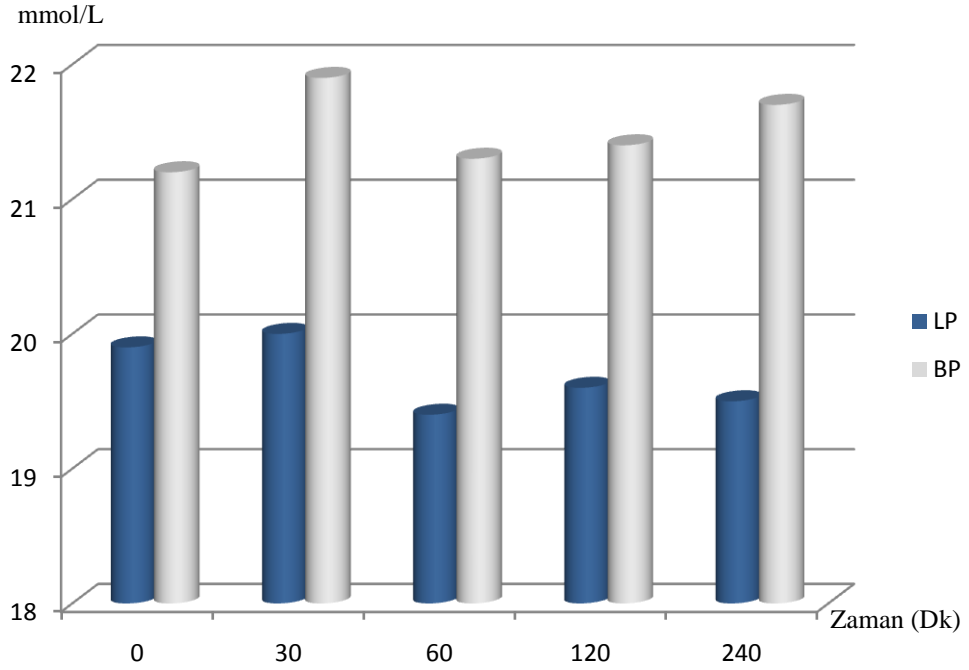
LP ve BP gruplarında  $pO_2$  miktarının 0. dk'ya göre, 30. dk'da arttığı ve 60. dk dan sonra tekrar önceki değerlere yaklaştığı gözlemlendi. BP grubunda 0. dk'da  $pO_2$  miktarı  $97,9 \pm 1,8$  mmHg olarak belirlenirken, 30. dk'da  $101,3 \pm 2,8$  mmHg olduğu belirlendi. LP grubunda 0. dk'da  $pO_2$  miktarı  $98,5 \pm 0,8$  mmHg ve 30. dk'da  $100,6 \pm 2,7$  mmHg olduğu kaydedildi. Grup içinde hem BP grubunda hem de LP grubunda 0 ve 30. dk ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). LP ve BP grupları arasında  $pO_2$  miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. LP ve BP gruplarında  $PO_2$  miktarının zamana göre değişimi

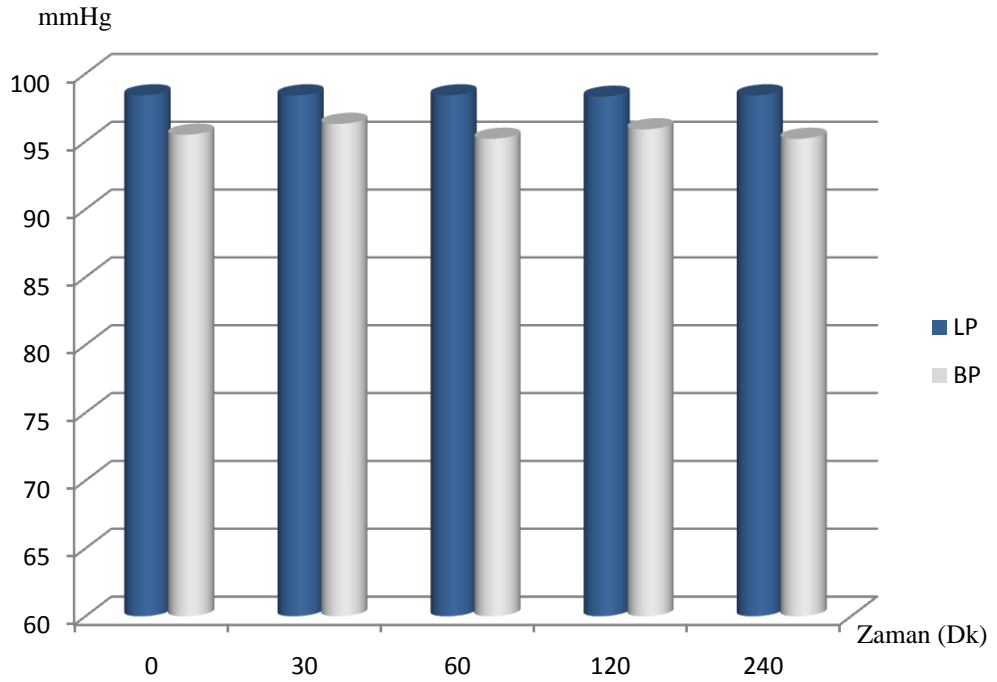


Epidural anestezi boyunca LP grubunda  $\text{HCO}_3$  düzeylerinin BP grubuna göre biraz düşük seyrettiği gözlemlendi.  $\text{HCO}_3$  miktarı, LP grubunda ortalama  $19,6 \pm 1,9$  mmol/L olarak belirlenirken, BP grubunda  $21,5 \pm 1,4$  mmol/L olarak belirlendi. LP ve BP grupları arasında  $\text{HCO}_3$  miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Grup içi karşılaştırmalarda, BP ve LP gruplarında  $\text{HCO}_3$  miktarlarında gözlenen değişimin zamana göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.24).



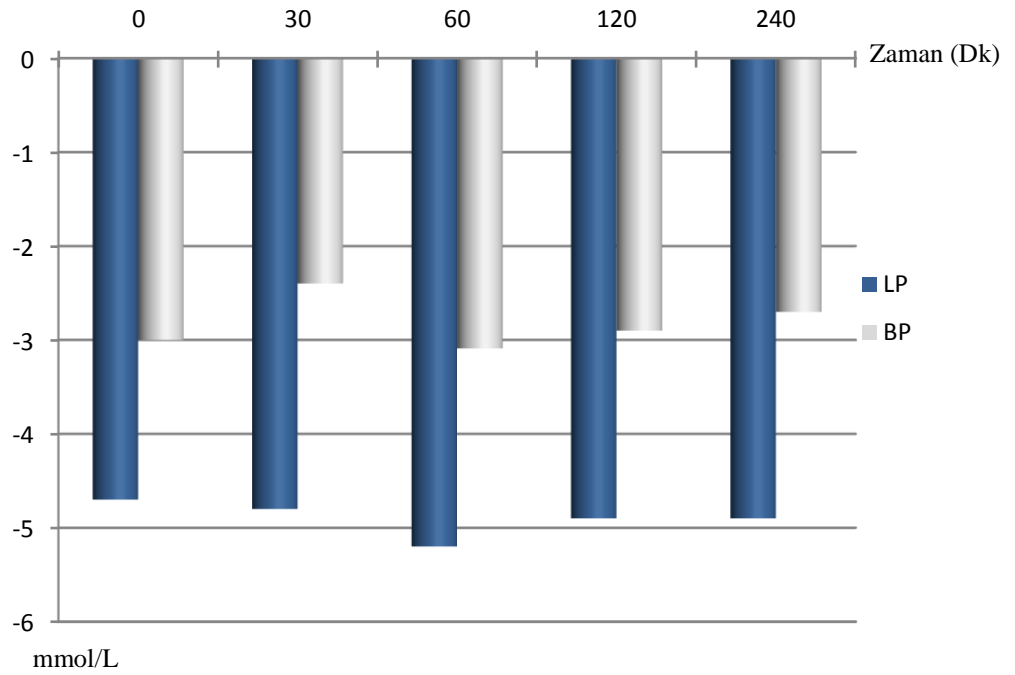
Şekil 3.24. LP ve BP gruplarında  $\text{HCO}_3$  miktarlarının zamana göre değişimi

Epidural anestezi süresince, LP grubunda O<sub>2</sub> saturasyonunun biraz daha fazla olduğu belirlendi. Ortalama O<sub>2</sub> saturasyonu LP grubunda % 98,3±0,9 ve BP grubunda % 95,6±2 olarak belirlendi. LP ve BP grupları arasında 0 ve 240. dk'larda O<sub>2</sub> saturasyonu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0,05). LP ve BP gruplarında O<sub>2</sub> saturasyonundaki zamana göre değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. LP ve BP gruplarında O<sub>2</sub> saturasyonlarının zamana göre değişimi

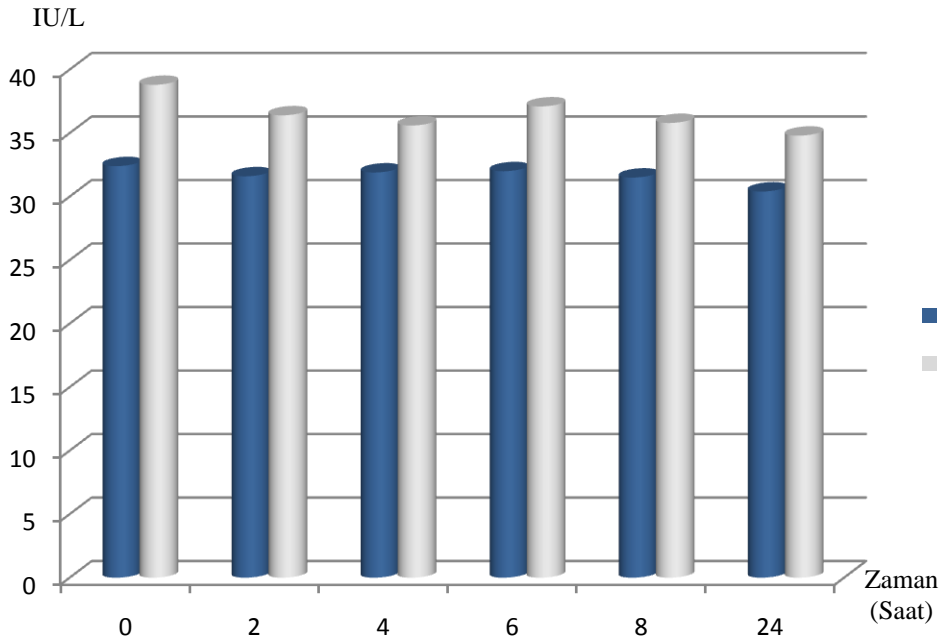
Her iki grupta baz açığı değerlendirildiğinde, LP grubunda baz açığının biraz daha fazla olduğu gözlemlendi. LP grubunda ortalama baz açığı  $4,9 \pm 1,9$  mmol/L, BP grubunda ortalama baz açığı  $2,8 \pm 1,2$  mmol/L olarak kaydedildi. LP ve BP grupları arasında baz açığı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmada, her iki gruptaki baz açığının zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 3.26).



Şekil 3.26. LP ve BP gruplarında baz açığı sonuçlarının zamana göre değişimi

Her iki çalışma grubunda 0, 2, 4, 6, 8 ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden biyokimyasal ölçümleri gerçekleştirilerek (CK, CK-MB, TP, ALB, AST, GGT, ALT, BUN, CRE) Çizelge 3.7’de sunulmuştur.

LP ve BP grubundaki köpeklerin ALT değerlerinin epidural anestezi süresince, başlangıç değerlere çok yakın olduğu ve 24. saatte de ALT değerlerinde önemli bir değişikliğin olmadığı kaydedildi. LP grubunda serum ALT düzeyi ortalama  $36,5 \pm 10,1$  IU/L ve BP grubunda ortalama  $31,6 \pm 12,9$  IU/L olarak belirlendi. Her iki grupta ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. LP ve BP gruplarında, serum ALT düzeylerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.27).



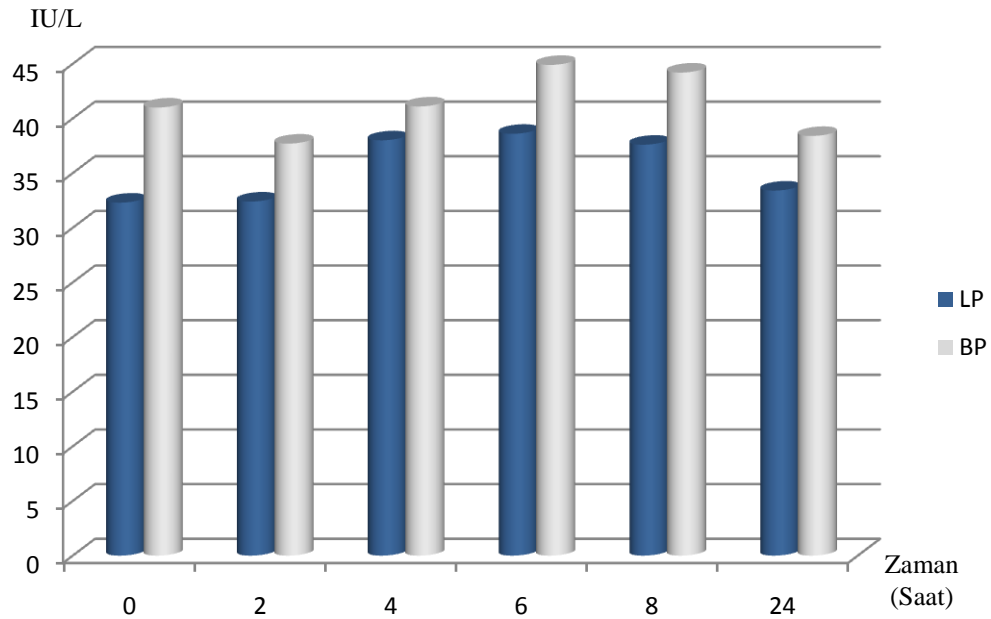
Şekil 3.27. LP ve BP gruplarında serum ALT düzeylerinin zamana göre değişimi

**Çizelge 3.8.** Levebupivakain ve Bupivakain Grubundaki Köpeklerin Biyokimyasal Ölçüm Sonuçları (Ort±SD)

Zaman (Saat)	Grup	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ALB (g/dl)	GGT (IU/L)	CRE (mg/dl)	TP (g/dl)	ÜRE (mg/dl)	CK (IU/L)	CK-MB (IU/L)
0	LP	32,4±15,81	32,3±12,33	3,04±0,4	3,5±1,58	0,65±0,19	5,68±0,89	11,78±5,31	269,57±179,21	400,91±160,12
	BP	38,89±11,20	41±21,12	3,16±0,36	3,4±1,58	0,65±0,15	6,29±0,71	14,25±5,71	298,51±149,84	456,32±216,67
2	LP	31,6±12,83	32,4±12,43	2,82±0,4	3,1±1,10	0,65±0,20	5,33±0,92	11,78±5,04	281,33±160,89	365,3±214,82
	BP	36,37±10,86	37,7±17,56	2,93±0,34	3,5±1,65	0,65±0,17	5,72±0,52	14,7±6,12	383,41±303,65	364,03±150,04
4	LP	31,9±14,11	38±14,63	2,85±0,3	2,6±0,97	0,64±0,2	5,33±0,75	11,16±4,62	346,56±225,19	374,79±140,8
	BP	35,95±10,02	41,1±17,93	2,93±0,34	2,9±1,45	0,6±0,19	5,64±0,7	14,65±6,45	321,35±257,25	378,48±246,47
6	LP	32±13,44	38,6±13,07*	2,85±0,34	2,4±1,43	0,66±0,21	5,43±0,88	9,99±4,03	356,14±236,59	357,2±140,15
	BP	37,18±10,69	44,9±24,41*	2,91±0,30	3±1,33	0,57±0,14	5,62±0,71	13,82±5,85	297,44±242,62	290,62±201,83
8	LP	31,5±12,70	37,6±13,12	2,79±0,44	2,1±0,74	0,61±0,19	5,24±1,07	10,36±4,73	346,34±159,42*	296,2±90,15
	BP	35,83±10,56	44,2±22,91	2,83±0,31	2,39±1,19	0,57±0,14	5,47±0,47	14,67±6,57	422,87±331,73*	343,69±295,31
24	LP	30,4±11,69	33,4±10,76*	2,7±0,24	2,5±1,43	0,5±0,11	5,17±0,43	7,37±3,34	302,14±139,15	264,98±137,02
	BP	34,89±9,53	38,4±20,69*	2,93±0,35	2,7±1,77	0,58±0,13	5,69±0,52	12,2±5,36	316,9±205,86	292,47±136,73

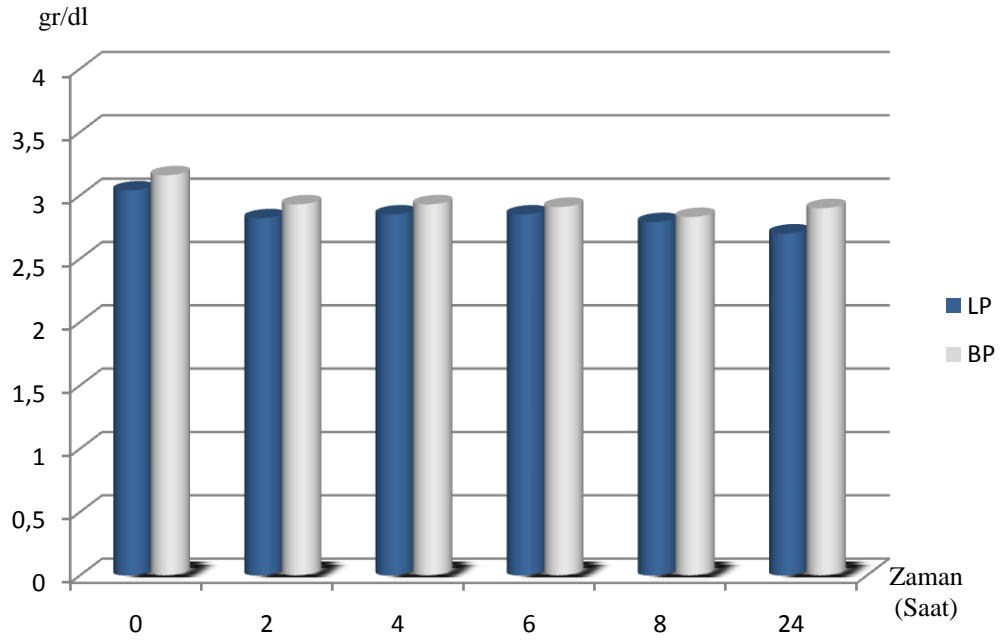
\* : Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir (p<0,05).

LP grubunda serum AST düzeylerinin BP grubunda bulunan köpeklerden biraz daha düşük olduğu gözlemlendi. Her iki grupta da serum AST düzeylerinin 6 ve 8. saatlerde başlangıç değerlere göre yükseldiği ve 24. saatte tekrar başlangıç değerlere yaklaştığı belirlendi. Her iki grup arasında 6 ve 24. saatlerde serum AST düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). LP ve BP gruplarında, serum AST düzeylerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.28).



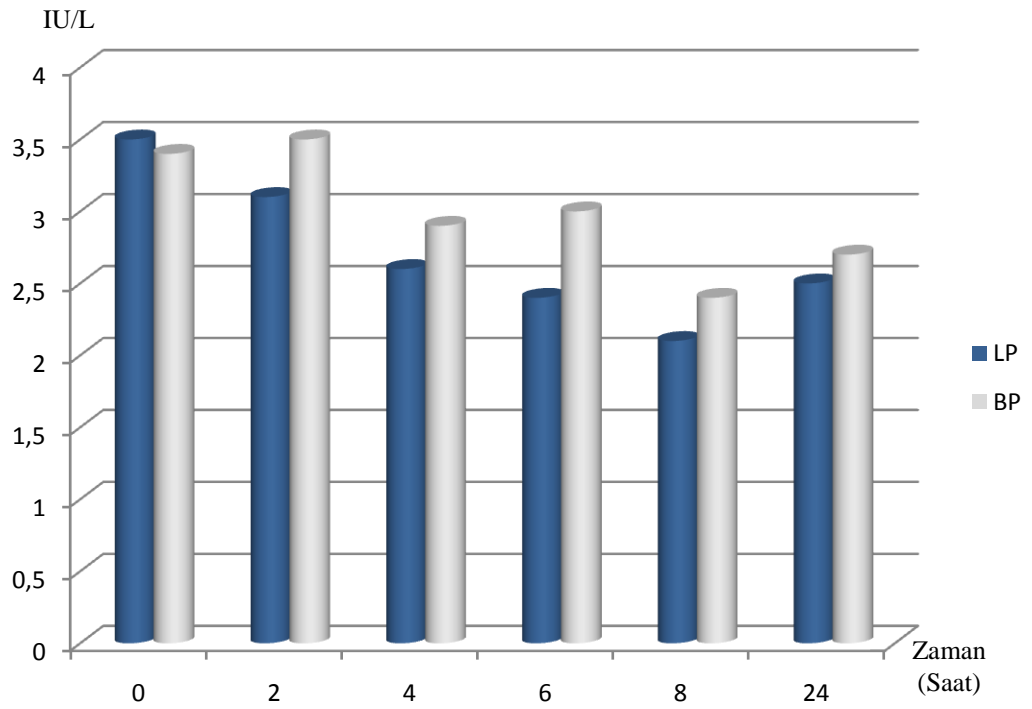
**Şekil 3.28.** LP ve BP gruplarında serum AST düzeylerinin zamana göre değişimi

LP ve BP grubunda serum albumin düzeylerinin epidural anestezi süresince, başlangıç değerlere çok yakın olduğu ve 24. saatte de serum albumin düzeylerinde önemli bir değişikliğin olmadığı kaydedildi. Serum albumin düzeyleri açısından gerek gruplar arasında, gerekse grup içinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı belirlendi. (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. LP ve BP gruplarında serum albumin düzeylerinin zamana göre değişimi

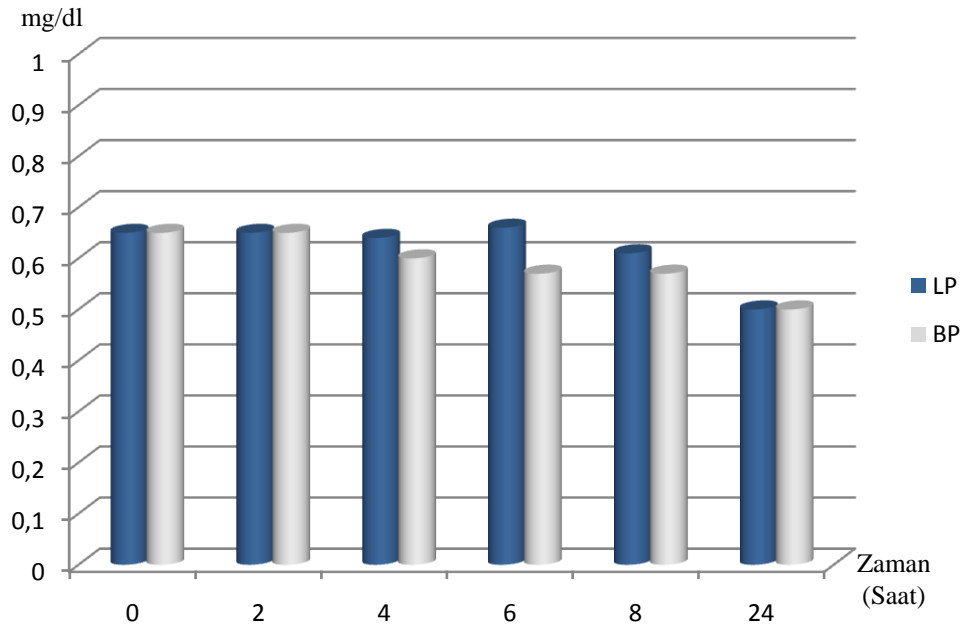
Çalışmada serum GGT düzeyleri değerlendirildiğinde, LP grubunda serum GGT düzeyi ortalama  $2,7 \pm 1,2$  IU/L, BP grubunda ise ortalama  $2,9 \pm 1,4$  IU/L olarak belirlenirken, elde edilen verilerin her iki grupta da anestezi sırasında ve sonrasında başlangıç değerlere göre düşük olduğu gözlemlendi. GGT değerleri açısından gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. LP ve BP gruplarında serum GGT düzeylerinin zamana göre değişimi

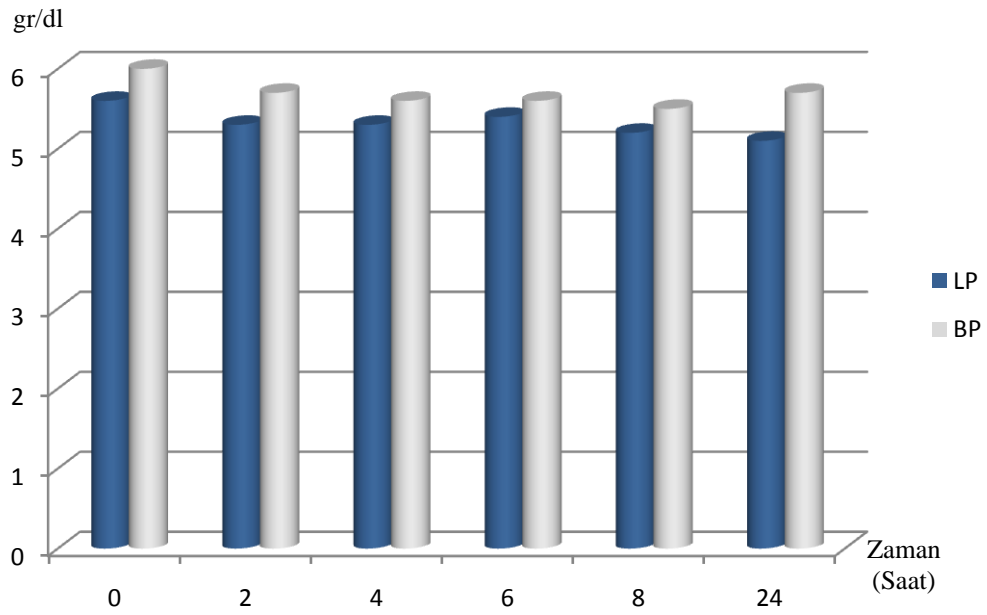


LP ve BP grubundaki köpeklerin serum kreatinin düzeylerinde, epidural anestezi öncesinde, epidural anestezi boyunca ve 24. saatte önemli bir değişikliğin olmadığı kaydedildi. Her iki grupta serum kreatinin düzeylerinin 24. saatte diğer ölçüm zamanlarına göre biraz düştüğü belirlendi. Serum kreatinin düzeylerinde görülen bu düşüşün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedildi. Aynı zamanda grup içinde, serum kreatinin düzeylerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.31).



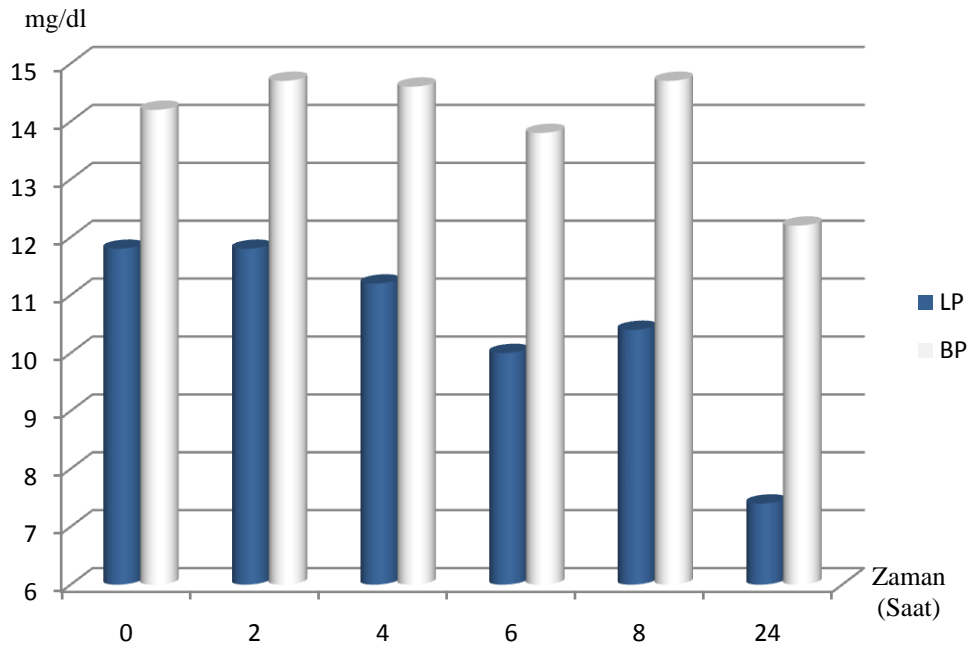
**Şekil 3.31.** LP ve BP gruplarında kreatinin düzeylerinin zamana göre değişimi

Her iki grupta bütün ölçüm zamanlarında serum total protein seviyelerinde önemli bir değişim gözlenmedi. Gruplar arasında serum total protein seviyeleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark kaydedilmedi. LP ve BP gruplarında serum total protein düzeylerinde zamana göre görülen değişimin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (Şekil 3.32).



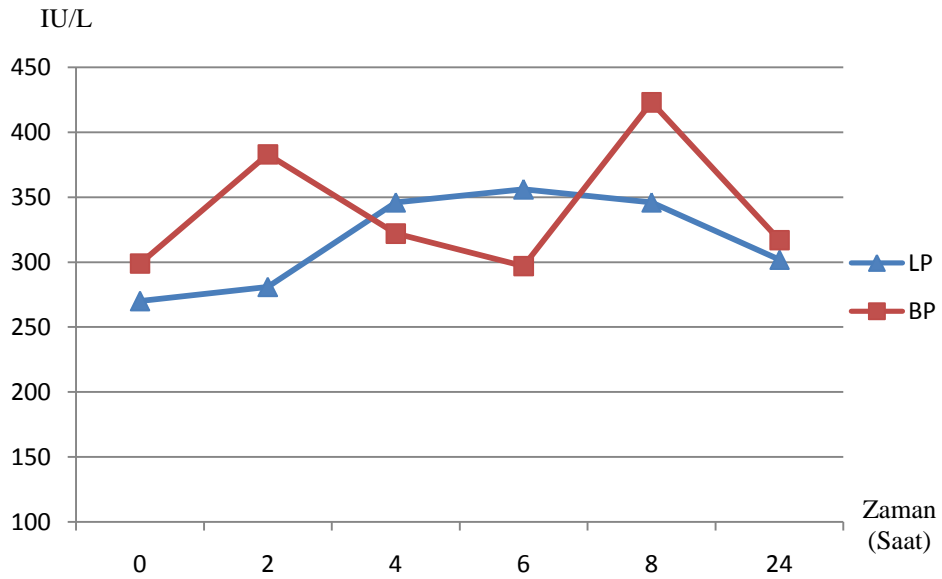
Şekil 3.32. LP ve BP gruplarında total protein sonuçlarının zamana göre değişimi

LP grubunda serum üre miktarının BP grubuna göre biraz düşük olduğu gözlenirken her iki grup arasında görülen serum üre miktarı arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı kaydedildi. Her iki grupta bütün ölçüm zamanlarında serum üre miktarında önemli bir değişim gözlenmedi. Ancak LP grubunda 24. saatte diğer ölçüm zamanlarında göre üre miktarının biraz daha düştüğü tespit edildi. BP ve LP gruplarında serum üre düzeylerinde zaman göre görülen değişimin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (Şekil 3.33).



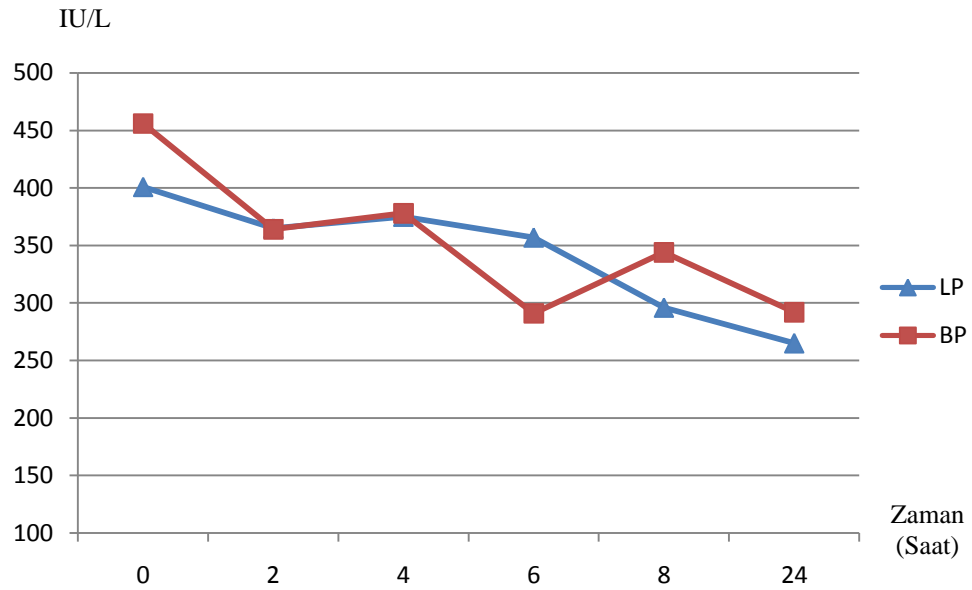
Şekil 3.33. LP ve BP gruplarında üre miktarlarının zamana göre değişimi

BP grubunda serum kreatinin kinaz düzeyinin bütün ölçüm zamanları süresince dalgalı bir seyir izlediği görüldü. BP grubunda serum kreatinin düzeyi, 0. dk, 4, 6, ve 24. saatlerde aynı seviyelerde olduğu gözlenirken 2 ve 8. saatlerde diğer ölçüm zamanlarından farklı olarak daha yüksek seyrettiği gözlemlendi. Her iki grupta, bütün ölçüm zamanlarında serum kreatinin kinaz düzeylerinin normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi. LP ve BP grupları arasında 8. saatte serum kreatinin kinaz düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Aynı zamanda LP ve BP gruplarında serum kreatinin düzeylerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (Şekil 3.34).



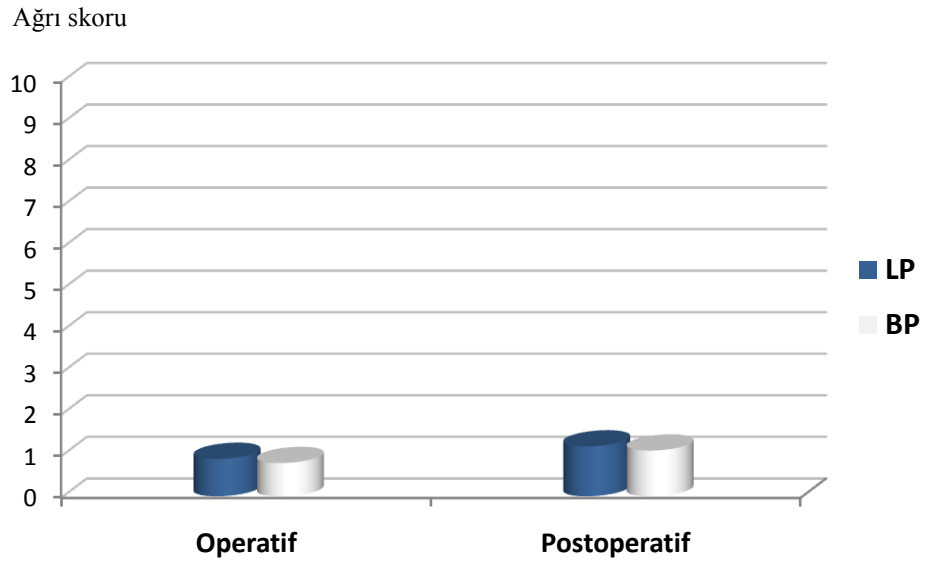
Şekil 3.34. LP ve BP gruplarında kreatinin kinaz'ın zamana göre değişimi

LP ve BP gruplarında kreatin kinaz-miyokardiyal band seviyelerinin zamanla başlangıç değerlere göre düştüğü görüldü. LP grubunda başlangıçta serum kreatin kinaz-miyokardiyal band düzeyi  $400,91 \pm 160,12$  IU/L olarak belirlenirken, BP grubunda  $456,32 \pm 216,67$  IU/L olarak kaydedildi. Epidural anestezi uygulamasını izleyerek, LP grubunda serum kreatin kinaz-miyokardiyal band seviyesinin, 2. saatte  $365,3 \pm 214,82$  IU/L ve 24. saatte  $264,98 \pm 137,02$  IU/L olduğu, BP grubunda ise 2. saate  $364,03 \pm 150,04$  IU/L ve 24. saatte  $292,47 \pm 136,73$  IU/L olduğu belirlendi. Her iki grupta serum kreatin kinaz-miyokardiyal band seviyelerinde görülen zamana göre düşüşün istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi. Gruplar arasında ise kreatin kinaz-miyokardiyal band seviyeleri arasında görülen farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (Şekil 3.35).



**Şekil 3.35.** LP ve BP gruplarında serum kreatin kinaz-miyokardiyal band düzeylerinin zamana göre değişimi

Her iki grupta bulunan hayvanların operatif ve postoperatif dönemde ağrı duyup duymadıkları değerlendirildiğinde, LP grubunda operatif dönemde ağrı skoru  $0,9\pm0,3$  ve BP grubunda  $0,8\pm0,3$  olarak belirlendi. Her iki grupta sensoriyal bloğun sona ermesinden sonra postoperatif ağrı değerlendirmesi gerçekleştirildi. Postoperatif ağrı skoru LP grubunda  $1,2\pm0,3$  ve BP grubunda  $1,1\pm0,4$  olarak tespit edildi. Bu değerlendirmeye göre, her iki grup arasında operatif ve postoperatif ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 3.36).



Şekil 3.36. LP ve BP gruplarında operatif ve postoperatif dönemde ağrı skorları

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, köpeklerde epidural anestezide BP ve LP'in anestezik profillerinin belirlenmesi, hemodinamik, kan gazı, bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelere olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Kedi ve köpeklerde epidural anestezinin genellikle L-S aralıktan gerçekleştirildiği bildirilmekle beraber (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Otero, 2006; Valverde, 2008), bazen büyük boy köpeklerde sakro-koksigeal aralıktan da epidural enjeksiyon yapılabilmektedir (Jones, 2001; Valverde, 2008). Her zaman lumbosakral aralığın yeri tam olarak belirlenemeyebilir veya iğne epidural aralığa yerleştirilemeyebilir. Bu durum, yağlı hayvanlarda epidural aralığın belirlenmesi çok zor olduğundan dolayı sık karşılaşılan bir durumdur (Jones, 2001). Bu çalışmada, ağırlıkları ortalama 20 kg olan köpekler kullanıldı ve uygulama kolaylığı bakımından bütün epidural enjeksiyonlar L-S aralıktan gerçekleştirildi. Tuohy iğnesinin epidural aralığa yerleştirilmesi sırasında herhangi bir zorlukla karşılaşmadı.

Çeşitli komplikasyonlardan kaçınmak ve iğnenin tam olarak epidural aralığa yerleştirilebilmesi için, epidural enjeksiyonlardan önce hayvanın uygun pozisyonda tutulmasının önemli olduğu bildirilmektedir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Valverde, 2008). Epidural enjeksiyon sırasında hayvanın hareket etmesi, enjeksiyonun epidural boşluğun dışında yanlış bir yere ve çok nadir olarak spinal boşluğa veya damarlara yapılmasına neden olur. Epidural boşluktaki damarların, özellikle medulla spinalisin kaudalinde bulunan venöz sinüsün laserasyonu, epidural bir hematoma yol açabilir (Torkse ve Dyson, 2000). Bu nedenle birçok araştırmacı köpeklerde epidural enjeksiyonların genelde derin sedasyon veya genel anestezi altına gerçekleştirilmesi gerektiğini bildirmektedirler (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Hulse, 2006; Valverde, 2008). Literatürlerde bildirildiği gibi, çalışmada epidural

kateterizasyonun rahat ve kolay bir şekilde yapılabilmesi ve iğne ucunun çevre dokulara zarar vermemesi için, bütün hayvanlar genel anestezi altına alındı. Genel anestezi altındaki hayvanlar sternoabdominal pozisyonda tutulduktan sonra Tuohy iğnesi ile epidural aralığa girilerek epidural kateter yerleştirildi. Epidural iğnenin yerleştirilmesi sırasında, hayvanların sternoabdominal pozisyonda kalmasına özen gösterildi. Epidural iğnenin yerleştirilmesi sırasında bir olguda iğnenin ucundan kan geldiği gözlemlendi ve bu olguda biraz beklendikten sonra iğne tekrar yerleştirilerek kateterizasyon gerçekleştirildi. Tuohy iğnesinin yerleştirilmesi sırasında epidural boşluktaki damarların laserasyonu veya penetrasyonunun engellenmesinde, kateterizasyon işleminin genel anestezi altında yapılarak olguların tam hareketsizliğinin sağlanmasının etkili olduğu düşünüldü.

Araştırmacılar kedi ve küçük boy köpekler için 22 gauge, orta büyüklükteki köpekler için 20 gauge, büyük boy köpekler için 18 gauge epidural iğneler kullanılmasını önermektedirler (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Valverde, 2008). Aynı zamanda epidural enjeksiyonlar sırasında duramaterin delinmesini önlemek için ucu eğri ve küt olan Tuohy iğnesinin kullanıldığı bildirilmektedir (Swalander ve ark., 2000, Karaca, 2006). Bu çalışmada epidural kateterizasyonlar sırasında, epidural aralığa girilirken 18 gauge çapında Tuohy iğneleri kullanıldı ve ayrıca Tuohy iğnesinin ucunun küt ve eğri olmasından dolayı, iğnenin yerleştirilmesi sırasında hiçbir olguda spinal boşluğa girilmedi.

Köpeklerde epidural enjeksiyonlar yapılırken, iğnenin epidural aralıkta olup olmadığını belirlemede kullanılan değişik yöntemler tanımlanmıştır. Bunlar arasında en sıklıkla kullanılanlar, çoğunlukla poping refleksinin hissedilmesi (Torkse ve Dyson, 2000; Robertson, 2005; Hulse, 2006; Valverde, 2008), asılı damla tekniği (Torkse ve Dyson, 2000; Valverde, 2008) ve direnç kaybı tekniğidir (Torkse ve Dyson, 2000; Jones, 2001; Robertson, 2005; Naganobu ve Hagio, 2007; Valverde, 2008). Bu çalışmada Tuohy iğnesinin yerleştirilmesi sırasında, literatürlerde bildirildiği gibi *ligamentum flavum*'u geçerken poping refleks hissedildi ve bunu



izleyerek sternoabdominal pozisyonda oldukça başarılı bir yöntem olan asılı damla tekniği uygulandı.

Bazı araştırmacılar, epidural uygulama yaparken hayvanın pozisyonunun asılı damla tekniğinin başarısını etkilediğini vurgulamaktadırlar (Torkse ve Dyson, 2000; Naganobu ve Hagio, 2007). Naganobu ve Hagio (2007), köpeklerde asılı damla tekniğinin epidural enjeksiyon yaparken hayvanın pozisyonu ile ilişkisini araştırmışlardır. Sternoabdominal pozisyonda tutulan 8 hayvandan 7'sinde (% 88 oranında) bu tekniğin başarılı olduğunu ancak lateral pozisyonda tutulan 8 hayvanın hepsinde (% 0) tekniğin başarısız olduğunu vurgulamışlardır. Diğer taraftan aynı çalışmada, asılı damla tekniği uygulanırken iğne ucunun epidural aralıkta serbest kalmamasına bağlı olarak tekniğin başarısız olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada, epidural uygulamalar sırasında bütün hayvanlar sternoabdominal pozisyonda tutuldu. Literatürde bildirildiği gibi bazı hayvanlarda iğne ucunun serbest kalmamasına bağlı olarak iğnenin haznesindeki sıvının hareket etmediği gözlemlendi. Bu gibi durumlarda iğne çok az hareket ettirilerek epidural aralıkta olduğumuza emin olduktan sonra epidural katerizasyon gerçekleştirildi. Aynı zamanda epidural enjeksiyonlar sırasında, sternoabdominal pozisyonda asılı damla tekniği uygulanmasının oldukça başarılı bir yöntem olduğu düşünüldü.

Köpeklerde epidural anestezi uygulamasından sonra çeşitli komplikasyonların gelişebileceği bildirilmektedir (Skarda, 1987; Herperger, 1998; Valverde, 2008). Iff ve Moens (2008), lidokain ve BP veya lidokain, BP ve morfin'i ardı ardına epidural olarak uyguladıkları iki köpekte, enjeksiyon sonrası hipotansiyon ve biradikardi geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, literatür verilere paralel olarak epidural LP ve BP uygulamalarından sonra kan basıncı değerlerinde düşme gözlemlendi, ancak hiçbir olguda biradikardi izlenmedi. Kan basınçlarında meydana gelen düşüşlerin, epidural olarak uygulanan BP ve LP'nin sempatik blokaj yapabilme yeteneğine bağlı olarak şekillendiği düşünüldü. Her iki grupta bradikardi gözlenmemesinde, çalışmada aşırı miktarda lokal anestezi uygulanmadığından dolayı şiddetli sempatik

blokaj oluşmamasının ve epidural damarlar içine enjeksiyon yapılmamasının etkili olduğu düşünüldü.

Remedios ve ark. (1996), bir köpekte epidural anestezi uygulaması sonrası, epidural bölgede apse ve diskospondilitis geliştiğini bildirmekteler. Çalışmada, epidural kateterizasyonların genel anestezi altında çevre dokulara zarar verilmeden gerçekleştirilmesi ve uygulama sırasında asepsi-antisepsi kurallarına bağlı kalınmasından dolayı hiç bir olguda literatürde bildirildiği gibi apse veya herhangi bir enfeksiyonla karşılaşılmadı. Diğer yandan çalışma sonunda olgular diskospondilitis yönünden değerlendirilmedi.

Aşırı miktarda lokal anestezik uygulamalarında, epidural anesteziden sonra idrar retensiyonu (Herperger, 1998; Valverde, 2008), kusma, solunum depresyonu ve tremorlar şekillenebileceği aktarılmaktadır (Skarda, 1987). Diğer taraftan, Bosmans ve ark. (2009), RP uyguladıkları bir köpekte lokal anesteziğin aşırı kraniyeye yayılımına bağlı olarak şiddetli sempatik blok oluştuğunu, bunun sonucu olarak unilateral Horner sendromu geliştiğini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada, epidural anestezi uygulamalarını izleyerek, hayvanların baş bölgesinin 10-15 dk yukarıda tutulmasına bağlı olarak sempatik blokajın ve Horner sendromunun oluşmadığı görüldü. Ayrıca epidural anestezi uygulamasını izleyerek BP grubunda bir köpekte 15. dakikada kusma gözlemlendi. Epidural enjeksiyonlar sonrası BP grubunda iki köpekte, LP grubunda 1 köpekte enjeksiyon bölgesine bakma, yalama gibi reaksiyonlar belirlendi. Bu durumun lokal anesteziklerin bölgesel irritan etkilerine bağlı olarak şekillendiği düşünüldü.

Gomez de Segura ve ark. (2009), bilinci açık olan köpeklerde değişik konsantrasyonlarda epidural olarak uyguladıkları BP ve LP'nin analjezik ve motor blok etkilerini karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında, nosifensif blok düzeyinin BP (% 0,5) grubunda  $2,8 \pm 0,4$  ve LP (% 0,5) grubunda  $2,3 \pm 0,5$  olduğunu

bildirmişlerdir. Barut (2004), köpeklerde yaptığı çalışmada, BP'nin nosifensif blok düzeyinin  $2,5\pm 0,5$  olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada, BP grubunda nosifensif blok düzeyi  $2,9\pm 0,3$  ve LP grubunda  $2,6\pm 0,7$  olarak belirlendi. Sunulan bulgular ile yukarıda araştırmacıların bildirdikleri veriler arasında benzerlik gözlenmektedir.

Köpeklerde yapılan bir çalışmada, LP'nin sensorik blok süresinin BP'den daha az olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada, % 0,5'lik BP uygulanan köpeklerde, analjezi başlama zamanının  $5\pm 0$  dk, tam analjezi süresinin  $23\pm 16$  dk ve analjezi süresinin  $135\pm 68$  dk olduğu rapor edilmektedir. LP uygulanan köpeklerde ise analjezi başlama zamanının  $8\pm 4$  dk, tam analjezi süresinin  $16\pm 20$  dk ve analjezi süresinin  $79\pm 55$  dk olduğu aktarılmaktadır (Gomez de Segura ve ark., 2009). Gomez de Segura ve ark. (2000), diğer bir çalışmada, BP (% 0,5) uyguladıkları köpeklerde, analjezi başlama zamanının  $6,8\pm 2,6$  dk, tam analjezi başlama zamanının  $11,3\pm 12,5$ , tam analjezi süresinin  $50\pm 45$  dk ve analjezi süresinin  $93\pm 80$  dk olduğu bildirmektedirler. Feldman ve ark. (1996), köpeklerde yaptıkları çalışmada, BP'nin (% 0,5) analjezi başlama zamanının  $5,2\pm 2,8$  dk ve analjezi süresinin  $49\pm 25$  dk olduğunu bildirmektedirler. Barut (2004), köpeklerde yaptığı çalışmada, BP'nin (% 0,5) analjezi başlama zamanının  $6,8\pm 2,6$  dk ve analjezi süresinin  $193\pm 111$  dk olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada, BP uygulanan köpeklerde, analjezinin başlama zamanı  $3\pm 1,25$  dk, tam analjezinin başlama zamanı  $4,9\pm 1,2$  dk, tam analjezi süresi  $57,1\pm 18,3$  dk ve analjezi süresi  $124,9\pm 28,6$  dk olarak belirlendi. LP uygulanan köpeklerde ise analjezinin başlama zamanı  $5,1\pm 2,1$  dk, tam analjezinin başlama zamanı  $8,1\pm 2,8$  dk, tam analjezi süresi  $36,7\pm 11,6$  dk ve analjezi süresi  $77,5\pm 16,8$  dk olarak saptandı. Literatür verileriyle benzer olarak BP'in analjezi süresinin LP'den daha fazla olduğu, her iki ilacın analjezi başlangıç sürelerinin birbirine yakın olduğu belirlendi.

Gomez de Segura ve ark. (2009), köpeklerde epidural olarak uygulanan BP'in (% 0,5) sakral bölgede  $100\pm 19$  dk, lumbal bölgede  $53\pm 32$  dk, LP'in ise sakral bölgede  $61\pm 36$  dk ve lumbal bölgede  $27\pm 38$  dk analjezi oluşturduğunu

bildirmektedirler. Bu çalışmada, BP'in uygulanan köpeklerde, analjezinin sakral bölgede  $115\pm 12$  dk ve lumbal bölgede  $57\pm 15$  dk sürdüğü belirlendi. LP grubunda ise analjezi sakral bölgede  $75\pm 9$  dk ve lumbal bölgede  $38\pm 12$  dk sürdü. Literatür verilere paralel olarak BP'in hem tırnak kökü (Gomez de Segura ve ark., 2000; Barut, 2004; Gomez de Segura ve ark., 2009) hem de sakral ve lumbal bölgede (Gomez de Segura ve ark., 2009) oluşturduğu analjezi sürelerinin LP'den daha uzun olduğu belirlendi.

Köpeklerde yapılan çalışmalarda, BP'in (%0,5) motor blok düzeyi  $3,0\pm 0,0$  (Feldman ve ark., 1996, Barut, 2004; Gomez de Segura ve ark., 2009), LP'nin (%0,5) motor blok düzeyi ise  $2,7\pm 0,5$  olduğu bildirmektedir (Gomez de Segura ve ark., 2000). Sunulan bu çalışmada, BP grubunda bütün köpeklerde tam motor şekillenirken LP grubunda iki hayvanda tam motor blok oluşmadı. Motor blok düzeyi literatür verilere paralel BP grubunda  $3\pm 0$  ve LP grubunda  $2,8\pm 0,4$  olarak belirlendi.

Feldman ve ark. (1996), köpeklerde BP'nin (% 0,5) tam motor blok başlangıç zamanının  $3,2\pm 2,0$  dk, tam motor blok süresinin  $81\pm 42$  dk ve motor blok süresinin  $193\pm 58$  dk olduğunu aktarmaktadırlar. Diğer bir çalışmada, köpeklerde BP'in (% 0,5), tam motor blok başlangıç zamanının  $8,3\pm 2,6$  dk ve motor blok süresinin  $123,5\pm 13,7$  dk olduğunu belirtilmektedir (Feldman ve Covino, 1988). Gomez de Segura ve ark. (2000), epidural olarak BP (% 0,5) uyguladıkları köpeklerde, tam motor bloğun başlama zamanının  $4,9\pm 2,8$  dk, tam motor blok süresinin  $141\pm 92$  dk ve motor blok süresinin  $257\pm 77$  dk olduğunu bildirmektedirler. Yine Gomez de Segura ve ark. (2009), epidural BP (% 0,5) uyguladıkları köpeklerde, tam motor blok başlama zamanının 5 dakikadan daha az, tam motor blok süresinin  $65\pm 26$  dk ve motor blok süresinin  $238\pm 103$  dk olduğunu bildirmektedirler. LP'in uygulanan köpeklerde ise tam motor bloğun 5 dakika dan daha kısa sürede oluştuğu, tam motor bloğun  $28\pm 24$  dk ve motor bloğun  $183\pm 99$  dk sürdüğü görülmüştür. Bu çalışmada, BP grubunda, motor bloğun  $2,1\pm 0,8$  dk'da, tam motor bloğun  $2,6\pm 0,8$  dk'da oluştuğu belirlendi. Diğer taraftan BP grubunda tam motor blok süresi  $102,4\pm 23,6$  dk ve

motor blok süresi  $248,2 \pm 44,2$  dk olarak tespit edildi. LP grubunda motor bloğun başlama zamanı  $3,9 \pm 1,2$  dk ve tam motor bloğun başlama zamanı  $4,6 \pm 1,6$  dk olarak belirlenirken tam motor bloğun  $38,8 \pm 22,6$  dk ve motor bloğun  $185,9 \pm 38,08$  dk boyunca devam ettiği saptandı.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, motor blok oluşturmak için gerekli olan minimum lokal anestezi konsantrasyonlarının, hem RP hem de LP için BP'den daha fazla olduğu belirtilmektedir (Lacassie ve ark., 2002; Lacassie ve Columb, 2003). Aynı zamanda diğer bir çalışmada da motor blok süresi bakımından BP'nin LP'den daha etkili oluşu ve daha uzun süre motor blok oluşturduğu bildirilmektedir (Vercauteren ve ark., 2001). Köpeklerde de benzer olarak BP'in LP'den daha uzun süre motor blok oluşturduğu aktarılmaktadır (Gomez de Segura ve ark., 2009). Literatür verilere paralel olarak bu çalışmada da, BP'in LP'den daha uzun süre motor blok oluşturduğu belirlendi. BP'in daha fazla motor blok oluşturmasında, yüksek lipofilik özelliği ile miyelinli motor liflere büyük oranda penetre olmasının etkili olduğu düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda, köpeklerde epidural olarak uygulanan BP'nin epidural anestezi uygulamasını izleyerek kalp atım sayısını düşürdüğü aktarılmaktadır (Hurley ve ark., 1991; Duke ve ark., 2000; Adetunji ve ark., 2001; Barut, 2004). Epidural olarak uygulanan LP'nin köpeklerde kalp frekansı etkileyip etkilemediği ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak insanlarda yapılan çalışmalarda epidural olarak uygulanan LP'nin kalp frekansında çok fazla bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmektedir (Cox ve ark., 1998; Faccenda ve ark., 2003; Demirtaş, 2007). Yapılan çalışmalarda, genel anestezi altında servikotorasik sempatik blokaj için BP (% 0,25) ve LP (% 0,25) uygulanan köpeklerde, kalp frekanslarında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı bildirilmektedir (Iwasaki ve ark., 2007; Hashimoto ve ark., 2010). Sunulan bu çalışmada, BP ve LP gruplarında literatür verilere paralel olarak kalp atım sayılarında çok önemli bir değişikliğe rastlanılmadı. Her iki grupta

kalp atım sayılarının epidural anestezi uygulamasını izleyerek düşmeye başladığı, ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Köpeklerde BP'nin epidural olarak uygulandığı çalışmalarda, epidural anestezi süresince solunum sayısında önemli bir değişikliğe rastlanılmadığı bildirilmektedir (Duke ve ark., 2000; Adetunji ve ark., 2001; Barut, 2004). Bu çalışmada, epidural anestezi süresince BP ve LP gruplarında bulunan köpeklerin solunum sayılarında göze çarpan bir değişim izlenmedi. Her iki grupta epidural anestezi süresince, solunum sayılarının başlangıç değerlere yakın olduğu kaydedildi.

Yapılan çalışmalarda, epidural anestezi uygulamasının beden ısısını düşürdüğü bildirilmektedir (Adetunji ve ark., 2001; Barut, 2004). Adetunji ve ark. (2001), epidural olarak BP uyguladıkları köpeklerin, epidural anestezi öncesi beden ısılarının  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ , epidural anestezi uygulamasını izleyerek 75. dk'da  $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  olduğunu bildirmektedir (Adetunji ve ark., 2001). Bu çalışmada, epidural anestezi öncesi BP grubunda ortalama beden ısısı  $39\pm 0,29\text{ }^{\circ}\text{C}$  iken LP grubunda  $38,9\pm 0,28\text{ }^{\circ}\text{C}$  olduğu gözlemlendi. Epidural anestezi süresince en düşük beden ısısı seviyesi BP grubunda  $38,3\pm 0,23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , LP grubunda ise  $38,4\pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  olarak belirlendi. Literatürlerde bildirildiği gibi epidural anestezi sonrasında beden ısılarının düştüğü gözlemlendi.

Köpeklerde L-S epidural anestezi sırasında yüksek miktarlarda lokal anestezi kullanımı hipotansiyona neden olduğu rapor edilmiştir (Hall ve Clarks, 1991; Iff ve Moens, 2008). Bunun yanında, torakal epidural anestezi sırasında lokal anesteziklerin, kraniyele doğru aşırı biçimde yayılımına bağlı olarak hipotansiyon ve kardiyak debinin azalmasına yol açtığı bildirilmektedir (Vagts ve ark, 2003; Schwarte ve ark, 2004). Yapılan çalışmalarda, BP'nin epidural uygulamayı izleyerek arteriyel kan basıncını düşürdüğü (Hurley ve ark., 1991; Duke ve ark., 2000; Adetunji ve ark., 2001), aynı zamanda BP'nin LP'den daha fazla hipotansif olduğu kaydedilmektedir (Cox ve ark., 1998; Faccenda ve ark., 2003). Bu çalışmada, BP ve LP gruplarında epidural anestezi uygulamasını izleyerek arteriyel

kan basınçlarında düşme gözlemlendi ve arteriyel kan basıncındaki düşmenin BP grubunda LP grubuna göre daha fazla olduğu belirlendi. Kan basınçlarında meydana gelen düşüşlerin, epidural olarak uygulanan BP ve LP'nin sempatik blokaj yapabilme yeteneğine bağlı olarak şekillendiği düşünüldü.

Duke ve ark. (2000), asepromazinle sedatize ederek epidural olarak % 0,5'lik BP uyguladıkları köpeklerde, sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basıncında epidural anestezi uygulamasını izleyerek biraz düşme görüldüğünü ancak bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmektedirler. Almeida ve ark. (2007), asepromazin sedasyonunu izleyerek propofol anestezisi uyguladıkları köpeklerde, epidural olarak % 0,5'lik BP uygulamışlar, epidural BP uygulamasını izleyerek köpeklerin, sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak önemli derecede düştüğünü bildirmişlerdir. Adetunji ve ark. (2001), bilinci açık olan köpeklerde BP'nin epidural uygulamasını izleyerek ortalama arteriyel kan basıncının düştüğünü bildirmektedirler. Bu çalışmada, literatür verilere benzer olarak, hem BP hem de LP grubunda epidural anestezi uygulamasını izleyerek, köpeklerin sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarında düşme gözlemlendi. Özellikle sistolik ve ortalama arter basıncının BP grubunda daha fazla düştüğü ve bu düşüşün zamana göre her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Ancak sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarında gözlenen düşüşlerin normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı kaydedildi. Aynı zamanda bu çalışmada, bütün köpeklere sadece epidural olarak BP veya LP uygulandı. Bunun dışında sedatif veya genel anestezi olarak herhangi bir ilaç uygulanmadı.

Bilinci açık olan köpeklerde epidural olarak uygulanan BP veya LP'nin kan gazı parametreleri üzerine etkilerini değerlendiren literatür veriye rastlanılmamıştır. Duke ve ark. (2000), asepromazinle sedatize ettikleri köpeklere epidural olarak % 0,5'lik BP uygulamışlar, epidural anestezi boyunca arteriyel kan pH'sında, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, ve bikarbonat düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Genel anestezi altında servikotorasik sempatik blokaj için BP (% 0,25) ve LP (%)

0,25) uygulanan köpeklerde, PaCO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> miktarında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (Iwasaki ve ark., 2007). Diğer taraftan propofol anestezisi altında epidural olarak BP uygulanan köpeklerde, oksijen saturasyonu ve HCO<sub>3</sub> düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmezken, pH'nın 7,37 den 60. dk'da 7,29'a düştüğü ve PaCO<sub>2</sub> miktarının 31,18 mmol/L'den 60. Dk'da 35,38 mmol/L'ye yükseldiği 360.dk'da 29,4 mmol/L'ye düştüğü ve bu değişimlerim istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir (Almeida ve ark., 2007). Bu çalışmada, sadece epidural olarak BP ve LP uygulanan köpeklerinin kan gazı parametrelerinde (pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ve BE) önemli bir değişiklik belirlenmedi. Aynı zamanda epidural anestezi süresince kan gazı değerlerinin normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi.

Sibanda ve ark. (2006), halotan anestezisi altında preoperatif süreçte epidural olarak BP uyguladıkları köpeklerde, WBC, RBC ve hemoglobin miktarlarının operasyon sırasında başlangıç değerlere göre düştüğünü ve operasyondan sonra 12. saatte tekrar yükseldiğini bildirmektedirler. Diğer taraftan yapılan genel anestezi çalışmalarında hematolojik değerlerde klinik olarak önemli bir değişikliğin olmadığı bildirilmektedir (Atalan ve ark., 2002; Günay ve ark., 2004; Çetinaslan ve Apaydın, 2008). Bu çalışmada, hem BP hem de LP grubunda epidural anestezi boyunca ve sonrasında WBC, RBC, hematokrit ve hemoglobin miktarlarında önemli bir değişiklik izlenmedi. Diğer taraftan her iki grupta trombosit sayısının zamanla düştüğü kaydedildi. LP grubunda, 0. dk ile 4, 6 ve 8. saatler arasında görülen trombosit sayısındaki düşüşün istatistiksel olarak önemli olduğu gözlemlendi. Trombosit sayısında görülen bu düşüşlerin klinik olarak anlamlı olmadığı ve normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi.

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, genel anestezi altındaki bireylerde kan glikoz düzeyinin cerrahi ensizyonla birlikte artmaya başladığı ancak genel anestezi ile birlikte epidural BP uygulanan bireylerde ise kan glikoz düzeyinin düştüğü bildirilmektedir (Ayköse, 2006). Apaydın ve Koç (2005), izofluran ve sevofluran



anestezisi altındaki köpeklerde kan glikoz düzeyinin anestezisi süresince hafif yükseldiğini ancak her iki grupta referans değerler arasında kaldığını aktarmaktadırlar. Yine diğer bir çalışmada, medetomidin-ketamin-atipamezol anestezisi altındaki köpeklerde, anestezisi sırasında kan glikoz düzeyinin arttığı bildirilmektedir (Çetinaslan ve Apaydın, 2008). Bu çalışmada, genel anestezisi çalışmalarının aksine, her iki grupta kan glikoz düzeylerinin epidural anestezisi uygulamasını izleyerek 30. ve 60. dk'larda hafif düştüğü 120. dk'dan sonra tekrar yükseldiği kaydedildi. Operasyon stresine bağlı olarak kan glikoz düzeyinin artabileceği bilinmektedir (Apaydın ve Koç, 2005). Bu açıdan bakıldığında, epidural anestezide BP ve LP'nin cerrahi stresi azalttığı düşünülmektedir.

Hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi Veteriner Hekim açısından oldukça güç bir durumdur. Çünkü hayvan ile sözlü iletişim kurulamadığı gibi, ağrının değerlendirilmesi hayvanın davranışlarının subjektif yorumuna dayanmaktadır. Bu nedenle kişiye göre ağrı farklı olarak değerlendirilebilmektedir. Bu gibi zorluklardan kaçınmak için Veteriner Hekimlik alanında çeşitli ağrı değerlendirme skalaları (BTS, GAS, SDS, STS ve KS) kullanılmaktadır (Holton, 2001; Mathews, 2000; Bufalari ve ark., 2007). Ontario Veteriner Koleji tarafından hazırlanan ağrı skalası, çeşitli aktiviteler sırasında hayvanların davranışları ve bakıcıya tepkileri üzerine hazırlanan, fizyolojik parametrelerin de değerlendirildiği bir skaladır (Mathews, 2000, Pekcan, 2005). Bu çalışmada, kişiye göre ağrının değerlendirilmesinde farklılıklar olabileceği düşünülerek her iki grupta bulunan hayvanların ağrıların değerlendirilmesi bir kişi tarafından gerçekleştirildi. Ağrının değerlendirilmesinde, hayvan davranışlarının (vücut tutuşu, palpasyona tepki, yem alma, yürüme, bakıcıya ilgi, vb.) ve fizyolojik parametrelerin (kalp frekansı, solunum sayısı, kan basıncı) temel alındığı Ontario Veteriner Koleji tarafından hazırlanan ağrı skalası kullanıldı.

Köpeklerde ağrının ve stresin değerlendirilmesinde, plazma kortizol seviyesinin belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (Ko ve ark., 2000; Radlinsky ve ark., 2005; Sibanda ve ark., 2006; Almeida ve ark., 2007; Pekcan ve Koç., 2010).

Sibanda ve ark. (2006), halotan anestezisi altındaki köpeklerde diz eklemi cerrahisi gerçekleştirmişler. Preoperatif olarak BP ve morfin karışımını extradural uyguladıkları köpeklerde, extradural uygulama yapılmayan köpeklere göre operasyon sonrası kortizol düzeylerinin düşük olduğunu bildirmektedirler. Almeida ve ark. (2007), propofol infüzyonu altında overiyohisterekтоми yaptıkları köpeklerde preoperatif olarak fentanil-BP, sufentanil-BP ve yalnızca BP uygulamışlardır. Bütün gruplarda epidural uygulamayı izleyerek kortizol düzeylerinde önemli bir değişikliğin olmadığını bildirmektedirler. Kona-Boun ve ark. (2006), izofluran anestezisi altında gerçekleştirdikleri ortopedik operasyonlar sırasında, preoperatif epidural morfin-BP uygulanan köpeklerde, postoperatif plazma kortizol seviyesinin morfin ve kontrol gruplarına göre daha düşük olduğunu aktarmaktadırlar. Pekçan ve Koç (2010), postoperatif ağrının giderilmesinde, ovariohisterektomiden önce epidural morfin ve transdermal fentanil bant uyguladıkları köpeklerde, kortizol seviyesinin 0. dk ve 2. saatte, oldukça yükseldiğini ve daha sonra zamanla düştüğünü bildirmektedirler. Aynı zamanda epidural morfin uygulanan köpeklerde, fentanil bant uygulanan köpeklere göre intraoperatif ve postoperatif süreçte kortizol seviyelerinin daha düşük bulunduğu bildirmektedirler. Sadece epidural anestezi altında gerçekleştirilen bu çalışmada, epidural anestezi uygulamasını izleyerek 1. saatte her iki grupta plazma kortizol düzeyi hafif yüksek bulunurken, zamanla kortizol değerlerinin düştüğü tespit edildi. İki grup arasında kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenirken, grup içinde kortizol seviyesinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.6). Çalışmada elde edilen veriler, epidural anestezinin cerrahi strese bağlı nöroendokrin yanıtı hafiflettiği ve buna bağlı olarak kortizol artışını baskıladığı hipotezi ile (Wasnick ve Hurford, 1990; Ceylan ve ark., 2002) uyumluluk göstermektedir.

Almeida ve ark (2010), ksilazin-tiyopental anestezisinden sonra epidural lidokain, lidokain-morfin ve lidokain tramadol uygulayarak orşidektomi yaptıkları köpeklerde, kompozit ağrı skalası kullanarak ağrıyı değerlendirmişler, lidokain-morfin ve lidokain tramadol grupları arasında ağrı skorları açısından önemli bir fark olmadığını ancak sadece lidokain grubunda ağrı skorunun diğerlerine göre anlamlı

derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Barut (2004), sadece BP ve RP epidural anestezisi altında kastrasyon uyguladığı köpeklerde, operatif ve postoperatif süreçte Canada Ontario Veteriner Koleji ağrı skalasına göre ağrıyı değerlendirerek, ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedir. Bu çalışmada, her iki grupta bulunan hayvanların operatif ve postoperatif dönemde ağrı duyup duymadıkları Canada Ontario Veteriner Koleji tarafında tanımlanan 10 kademeli ağrı skalasına göre değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre, her iki grup arasında operatif ve postoperatif ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Yapılan literatür taramalarda hem BP ve LP'nin hem de herhangi bir lokal anestezi ajanının biyokimyasal parametrelere olan etkileri değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak bazı genel anestezi ajanlarının biyokimyasal parametreler üzerine etkileri değerlendiren çalışmalar mevcuttur (Günay ve ark., 2004; Apaydın ve Koç, 2005; Çetinaslan ve Apaydın, 2008). Apaydın ve Koç (2005), izofluran ve sevofluran uyguladıkları köpeklerde AST, CK, üre ve kreatinin, ölçüm zamanları arasında önemli bir fark olmadığını sadece ALT'nin 60 ve 120. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı derecede değiştiğini bildirmektedirler. Apaydın ve Koç (2005), aynı çalışmada, köpeklerde izofluran ve sevofluran anestezisinin  $Na^+$  ve  $K^+$  değerlerinde önemli bir değişiklik yapmadığını belirtmektedirler. Çetinaslan ve Apaydın (2008), medetomidin-ketamin-atipamezol anestezisi uyguladıkları köpeklerde, ALT, AST, BUN ve CK ölçüm sonuçlarının zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, aktarmaktadırlar. Yalnızca epidural olarak BP ve LP uygulanan bu çalışmada, herhangi bir genel anestezi veya sedatif uygulanmadı. Her iki grupta, bütün ölçüm zamanlarında biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ve fizyolojik sınırlar içinde kaldı.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, köpeklerde epidural anestezide LP ve BP'in anestezik profilleri belirlenerek, bazı hemodinamik, hematolojik, kan gazı ve biyokimyasal parametrelere olan etkileri karşılaştırıldı. Epidural anestezide, her iki ilacın motor ve sensoriyal blok başlama zamanları, süresi, etkinin ortadan kalma zamanları belirlenerek anestezik kaliteleri ortaya konuldu. Aynı zamanda başta kardivasküler ve solunum sistemi olmak üzere karaciğer, böbrek gibi hayati önem taşıyan organlar üzerine epidural anestezinin yan etkilerinin minimal düzeyde olduğu bu çalışmayla aktarıldı.

Çalışmada, BP'nin LP'den daha fazla süre motor ve sensoriyal blok oluşturduğu, aynı zamanda BP'nin daha kısa sürede motor ve sensoriyal blok oluşturduğu, ancak her iki ilacın motor ve sensoriyal blok oluşturma zamanlarının birbirlerine yakın olduğu belirlendi. Her iki grupta epidural anesteziyi izleyerek kalp frekansı ve arteriyal kan basıncı değerlerinde düşme görüldü. Bu düşüşün BP grubunda daha fazla olduğu görüldü. Her iki grupta solunum sayısı ve vücut ısısında epidural anestezi uygulamasından sonra hafif düşüşler belirlendi.

Epidural olarak uygulanan BP ve LP'nin hematolojik (WBC, RBC, HB, HCT, THR) ve biyokimyasal (CK, CK-MB, TP, ALB, AST, GGT, ALT, BUN, CRE) parametrelerde önemli bir değişikliğe yol açmadığı saptandı. Her iki grupta arteriyal kan gazlarında da önemli bir değişikliğe rastlanılmadı. Epidural anestezi uygulamasını izleyerek 1. saatte tüm gruplarda plazma kortizol konsantrasyonu hafif yüksek bulurken, zamanla kortizol değerlerinin düştüğü belirlendi. Her iki grupta hematoloji, biyokimya ve arteriyal kan gazı değerlerinin fizyolojik sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi.

Köpeklerde epidural anestezide BP ve LP'nin postoperatif ağrı üzerine etkilerinin benzer olduğu, her iki ilacın ağrı skorları arasında önemli bir fark olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak, BP'nin motor ve sensoriyal blok süresinin LP'den daha uzun olduğu saptandı. Aynı zamanda BP ve LP'nin kardiyovasküler sistem başta olmak üzere, solunum sistemi fonksiyonlarını çok fazla etkilemediği, ancak BP'nin LP'den daha fazla hipotansif olduğu tespit edildi. Her iki ilacın kan gazı, bazı hemogram ve biyokimyasal parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Köpeklerde epidural olarak uygulanan ve son yıllarda veteriner pratikte kullanım alanı bulan LP'nin güvenli ve kaliteli bir anestezi oluşturduğu kanısına varıldı. Buna ek olarak diyaframın kaudalinde kalan bütün operasyonlarda BP ve LP epidural anestezisinin güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.

Ülkemizde ve dünyada, BP ve özellikle LP epidural anestezisinin anestezi profilini ve organlar üzerine etkilerini ortaya koyan çalışma sayısı çok azdır. Aynı zamanda bu çalışma, epidural anestezide BP ve LP'nin kan gazı ve bazı biyokimyasal parametrelere olan etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu açıdan, köpeklerde epidural anestezide hem BP hem de LP'nin güvenilirliğini ortaya koyan daha fazla çalışmanın yapılmasının, bu iki ilacın klinik yapan meslektaşlarımız tarafından kullanımını yaygınlaştıracacağı ve aynı zamanda bilime önemli katkılar sağlayacağı kanısındayız.

**ÖZET****Köpeklerde Epidural Olarak Uygulanan Bupivakain ve Levobupivakainin Etkilerinin Karşılaştırılması**

Bu çalışmanın amacı, köpeklerde epidural anestezide BP ve LP'in anestezik profillerinin belirlenmesi, hemodinamik, kan gazı, hematolojik ve biyokimyasal parametrelere olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Çalışmada, klinik olarak sağlıklı, kastrasyon isteğiyle kliniğimize başvuran değişik ırktan bupivakain grubunda 10, levobupivakain grubunda 10 olmak üzere toplam 20 adet ergin erkek köpek kullanıldı.

Çalışmada kullanılan bütün köpeklere epidural kateter yerleştirilerek, LP grubuna % 0,5 lik LP ve BP grubuna % 0,5 lik BP 1 ml/5 kg dozunda epidural olarak uygulandı. Epidural enjeksiyonlar sonrasında, sensoriyal ve motor bloğun başlama zamanı, süresi ve ortadan kalkma zamanı belirlendi. Aynı zamanda epidural anestezi süresince kalp frekansı, solunum sayısı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ve beden ısıları münitörize edilerek izlendi ve kaydedildi. Diğer taraftan çalışma süresince, 0, 2, 4, 6 ve 8. saatlerde alınan kan örneklerinden hemotolojik ölçümler, 0, 2, 4, 6, 8 ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden biyokimyasal ölçümler gerçekleştirildi. Aynı zamanda 0, 30, 60, 120 ve 240. dakikalarda alınan arteriyel kan örneklerinden kan gazları, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> seviyeleri ölçülerek kaydedildi. 0, 1, 2, 4, 6, 8 ve 24. saatlerde alınan venöz kan örneklerinden serum kortizol düzeyleri belirlendi. Postoperatif periyotta ağrı değerlendirilmesi yapılarak hayvanların ağrı duyup duymadıkları gözlemlendi.

Çalışmada, BP grubunda analjezi süresi 124,9±28,6 dk, LP grubunda 77,5±16,8 dk olarak belirlendi (p<0,05). Motor blok süresi BP grubunda 248,2±44,2 dk ve LP grubunda 185,9±38,08 dk olarak belirlendi. Aynı zamanda BP'nin daha kısa sürede motor ve sensoriyal blok oluşturduğu, ancak her iki ilacın motor ve

sensoriyal blok oluşturma zamanlarının birbirlerine yakın olduğu gözlemlendi. Her iki grupta epidural anesteziyi takiben kalp frekansı ve arteriyal kan basıncı değerlerinde düşme görüldü. Bu düşüşün BP grubunda daha fazla olduğu belirlendi. Her iki grupta solunum sayısı ve vücut ısısında epidural anestezi uygulamasından sonra hafif düşüşler saptandı.

Epidural olarak uygulanan BP ve LP'nin hematolojik (WBC, RBC, HB, HCT, THR) ve biyokimyasal (CK, CK-MB, TP, ALB, AST, GGT, ALT, BUN, CRE) parametrelerde önemli bir değişikliğe yol açmadığı saptandı. Epidural anestezi uygulamasını takiben her iki grupta plazma kortizol seviyelerinin birbirine yakın olduğu, epidural anestezi süresince zamanla kortizol değerlerinin düştüğu tespit edildi. Her iki grupta hematoloji, biyokimya ve arteriyel kan gazı değerlerinin fizyolojik sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi.

Köpeklerde epidural anestezide BP ve LP'nin postoperatif ağrı üzerine etkilerinin benzer olduğu, her iki ilacın ağrı skorları arasında önemli bir fark olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak, BP'nin LP'den daha uzun süre motor ve sensoriyal blok oluşturduğu saptandı. Aynı zamanda BP ve LP'nin kardiyovasküler sistem başta olmak üzere, solunum sistemi fonksiyonlarını çok fazla etkilemediği, ancak BP'nin LP'den daha fazla hipotansif olduğu tespit edildi. Her iki ilacın kan gazı, hemogram ve biyokimyasal parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Köpeklerde epidural olarak uygulanan ve son yıllarda veteriner pratikte kullanım alanı bulan LP'nin güvenli ve kaliteli bir anestezi oluşturduğu kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Bupivakain, epidural anestezi, köpek, levobupivakain, motor blok

## SUMMARY

### **Comprasion of The Effects of Epidurally Administirated Bupivacaine and Levobupivacaine in Dogs**

The aim of this study was to determine anesthetic profiles of BP and LP in epidural anaesthesia and to compare their effects on hemodynamic, blood gase, haematologic and biochemical parameters in dogs.

In the study, a total of 20 adult male dogs from different breed, reffered to our clinics for castration purposes and allocated in to BP (n=10) and LP (n=10) groups.

In the study, doses of 0,5 % agents were epidurally given to borth groups. After epidural injection initiation, duration and removal times of motoric and sensoric block were evaluated. At the same time, throughout the epidural anaesthesia heart rate, breathing, systolic and diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure and body temperature were monitored. Similarly, during the study haematological measurements at 0<sup>th</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup>, and 8<sup>th</sup> hours and biochemical measurements at 0<sup>th</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours in blood samples were recorded. Simultaneously, blood gases, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> levels in arterial blood samples were measured at 0<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 120<sup>th</sup> and 240<sup>th</sup> minutes. At the 0<sup>th</sup>, 1<sup>th</sup>, 2<sup>th</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours serum cortisol level in venous blood samples were determined. Whether animals experienced the pain during the postoperative period pain evaluation was performed using Canada Ontario Veterinary College.

In the study, a time of the analgesia was 124,9±28,6 min in BP groups and 77,5±16,8 min in LP groups (p<0,05). Motoric block duration was determined as 248,2±44,2 min for BP groups and 185,9±38,08 min for LP groups. Motoric and sensorial block time was higher in BP than LP, similarly BP generated sensorial and motoric block in shorter time. In both groups, followed by an epidural anesthesia decreased heart rate and arterial blood pressure were seen. This decline was higher in the BP group. After epidural anesthesia slight decline in respiratory rate and body temperature was showed in both groups.



Epidurally administered BP and LP did not significantly alter the haematological (WBC, RBC, HB, HCT, THR) and biochemical (CK and CK-MB, TP, ALB, AST, GGT, ALT, BUN and CRE) parameters. Plasma cortisol levels in both groups after administration of epidural anesthesia was close to each other, however decreased cortisol levels were determined. In both groups, haematology, biochemistry and arterial blood gas values remained within physiological ranges.

In conclusion, motoric and sensorial block time was higher in BP than LP were determined. In addition BP and LP did not significantly affect primarily cardiovascular system, respiratory system functions, however BP was more hypotensive than LP. Both agent did not alter blood gases, haemogram and biochemical parameters. In dogs, it was observed that LP used epidurally has a place in veterinary practice in recent years produced a safe and quality anaesthesia.

**Key words:** Bupivacaine, levobupivacaine, epidural anaesthesia, dog, motor block

## KAYNAKLAR

- ADETUNJI, A., AJADI, R.A., ALADESAWE, T.A. (2001). A comprasion of epidural anaesthesia with lignocaine, bupivacaine and lignocaine/bupivacaine mixture in dogs. *Isr. J. Vet. Med.*, **56(3)**: 4-9.
- ALKAN, I., BAYDAŞ, B. (2003). Ağrı ve postoperatif ananjezi. *YYÜ. Vet. Fakt. Derg.*, **14(1)**: 87-90.
- ALMEIDA, R.M., ESCOBAR, A., MAGUILNIK, S. (2010). Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchiectomy. *Vet. Anaesth. Analg.*, **37(6)**: 542-9.
- ALMEIDA, T.F., FANTONI, D.T., MASTROCINQUE, S., TATARUNAS, A.C., IMAGAWA, V.H. (2007). Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanyl during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **230(1)**: 45-51.
- AL-MUSTAFA, M.M., MASSAD, I.M., AL-GHANEM, S.M., BADRAN, I.Z. (2010). Horner's syndrome after lumbar epidural analgesia during labor. *Middle. East. J. Anesthesiol.* **20(5)**: 727-729.
- ANGELO, R., JAMES, R.L. (1999). Is ropivacaine less potent than bupivacaine. *Anesth.*, **90**: 941-943.
- APAYDIN, N., KOÇ, B. (2005). Köpeklerde isoflurane ve sevoflurane anestezisinin hemodinamik ve biyokimyasal parametrelere olan etkilerinin karşılaştırılması. *Vet. Cer. Derg.*, **11**: 31-35.
- ATALAN, G., DEMİRKAN, İ., GÜNEŞ, V., CİHAN, M., CELEBİ, F., ÇİTİL, M. (2002). Comparison of xylazine+ketamine-HCl anaesthetic agents with acepromazine+butorphanol+ketamine combinations for their clinical and cardiorespiratory effects in dogs. *Vet. Cer. Derg.*, **8**: 35-40.
- AYDINLI, I. (2005). Ağrının Fizyopatolojisi. *Türk Fiz. Tıp. Rehab. Derg.*, **51**: 8-13.
- AYKÖSE, G. (2006). Genel anestezi ile epidural genel anestezi kombinasyonunun stres yanıt üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- BARUT, A.S. (2004). Köpek epidural anestezisinde ropivakain ve bupivakain uygulamalarının etkilerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- BATESON, P. (1991). Assesment of pain in animals. *Anim. Behav.*, **42**: 827-839.
- BECKER, D.E., REED, K.L. (2006). Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth. Prog.*, **53**: 98-109.
- BEILIN, Y., GUINN, N.R., BERSTEIN, H.H., ZAHN, J., HOSSAIN, S., BODIAN, C.A. (2007). Local anesthetics and mode of delivery: Bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. *Anesth. Analg.*, **105(3)**: 756-63.
- BERTINI, L., MANCINI, S., DI BENEDETTO, P., CIASCHI, A., MARTINI, O., NAVA, S., TAGARIELLO, V. (2001). Postoperative analgesia by combined continuous infusion and patient-controlled epidural analgesia following hip replacement: ropivacaine versus bupivacaine. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **45**: 782-5.
- BOSMANS, T., SCHAUVLIEGE, S., GASTHUYS, F., MARCILLA, M.G., POLIS, I. (2009). Transient unilateral Horner's syndrome after epidural ropivacaine in a dog. *Vet. Anaesth. Analg.*, **36(4)**: 401-6.

- BUFALARI, A., ADAMI, C., ANGELI, G., SHORT, C.E. (2007). Pain Assesment in animals. *Vet. Res. Commun.*, **31**: 55-58.
- BRAU, M.E., BRANITZKI, P., OLSCHIEWSKI, A., VOGEL, W., HELPELMANN, G. (2000). Block of neuronal tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channels by stereoisomers of piperidine local anesthetics. *Anesth Analg* **91**: 1499-505.
- BURM, G.L., VAN DER MEER, A.D., VAN KLEEF, J.W., ZEIJLMANS, P.W.M., K., GROEN, K. (1994). Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **38**: 125-129.
- BUTTERWORTH, J.F., STRICHARTZ, G.R. (1990) Molecular mechanisms of local anesthesia: A Review. *Anesthesiology*, **72(4)**: 711-34.
- CASATI, A., PUTZU, M. (2005). Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, **19(2)**: 247-268.
- CASATI, A., SANTORSOLA, R., ALDEGHERI, G., RAVASI, F., FANELLI, G., BERTI, M., FRASCHINI, G., TORRI, G. (2003). Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomised comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J. Clin. Anesth.*, **15**: 126-31.
- CELLENO, D., PARGLIONI, R., FRIGO, M.G., BARBATI, G. (2005). Intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for cesarean section. *Minerva Anesthesiol.*, **71**: 521-5.
- CEYLAN, B.G., EROĞLU, F., YAVUZ, L. (2002). Epidural anestezi stresinde kortizolün rolü. *Süleyman Demirel Tıp Fak. Derg.*, **9(1)**:7-8.
- COLLINS, J.V. (1993). Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea And Febiger, Philadelphia, pp.1571-1604.
- COX, C.R., FACCENDA, K.A., GILHOOLY, C. BANNISTER, J., SCOTT, N.B., MORRISON, M.M. (1998). Extradural S (-)-bupivacaine: comprasion with racemic RS-bupivacaine. *Br. J. Anaesth.*, **80**: 289-293
- ÇETİNASLAN, M., APAYDIN, N. (2008). Köpeklerde medetomidin-ketamin-atipamezol anestezisinin hematolojik ve biyokimyasal parametrelere olan etkileri. *Sağlık Bil. Derg.*, **17(2)**: 110-116.
- DE LA CALLE, A.B., MARIN, F., MARENO, M.L. (2004). Horner's syndrome following epidural analgesia for labor. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, **51**: 461-464.
- DEMİRTAŞ, Ö. (2007). Elektif histerektomilerdeki epidural anestezi uygulamalarında levobupivakain ve bupivakainin etkilerinin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- DEVECİOĞLU, Y. (1999). Köpeklerde colluma vertabralis ve medulla spinalis lezyonlarının değerlendirilmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- DONNELLY, K. (2002). Epidural analgesia and anaesthesia. <http://www.futurevows.com/.../anesthesia/%20epidural%20anesthesia%20and%20analgesia.ppt> Erişim Tarihi: 23.12.2010
- DUALE, C., FREY, C., BOLANDARD, F., BARRIÈRE, A., SCHOEFFLER, P. (2003). Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after caesarean section. *Br. J. Anaesth.*, **91(5)**: 690-4.
- DUCE, B. R., ZELECHOWSKI, K., CAMOUGIS, G., SMITH, E. R. (1969). Experimental epidural anaesthesia in the cat with lignocaine and amethocaine. *Br. J. Anaesth.*, **41**, 579-587.

- DUKE, T., CAULKETT, N.A., BALL, S.D., REMEDIOS, A. (2000). Comparative analgesic and cardiopulmonary effects of bupivacaine and bupivacaine in the epidural space of the conscious dog. *Vet Anesth. Analg.*, **27**: 13-21.
- DURSUN, N. (2000). Veteriner Anatomi Ders Kitabı, Medipress, Malatya.
- DÜZLER, A. (2009). Merkezi Sinir Sistemi In: Veteriner Anatomi Atlası (Köpek), Ed 1. Baskı, Medipress, Sy: 114-122.
- DYHRE, H., WALLIN, L.R., RENCK, H. (1997). The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in the rat. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 41:1346-1352.
- ERDİNE, S. (1993). Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul.
- ERDİNE, S. (2005). Rejyonel Anestezi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- EROL, M. (2008). Köpeklerde laparotomi ve osteotomi operasyonları sonrası oluşan postoperatif ağrı ve tedavisinin deneysel olarak araştırılması. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- EVRON, S., SESSLER, D., SADAN, O., BOAZ, M., GLEZERMAN, M., EZRI, T. (2004). Identification of the epidural space: Loss of resistance with air, lidocaine, or the combination of air and lidocaine. *Anesth. Analg.*, **99**(1): 245-50.
- FACCENDA, K.A., SIMPSON, A.M., HENDERSON, D.J., DREW SMITH, D., MCGRADY E.M., MORRISON L.M. (2003). A comparison of levobupivacaine 0.5% and racemic bupivacaine 0.5% for extradural anesthesia for caesarean section. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **28**(5): 394-400
- FELDMAN, H.S., COVINO, B.G. (1988). Comparative motor blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. *Anesth. Analg.*, **67**: 1047-1052.
- FELDMAN, H.S., ARTHUR, G.R., PITKANEN, M., HURLEY, R., DOUCETTE, M., COVINO, B.G. (1991). Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth. Analg.*, **73**:373-84.
- FELDMAN., H.S., DVOSKIN, S., ARTHUR, G.R., DOUCETTE, M. (1996). Antinoniceptive and motor blocking efficacy of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. *Reg. Anesth.*, **21**(4): 318-326.
- FISCHER, B.L. (2009). Advances in the use of local anesthetics for regional anesthesia and analgesia in horses, *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners - Focus Meeting*.
- FLECTHER, T.F. (1979). Spinal Cord and Meninges. In: *Miller's Anatomy of The Dog*. Ed. Evans, H.E., Christensen, G.C., Philidelphia: Wb Saunders Co. Sy: 945.
- FOSTER, R.H., MARKHAM, A. (2000). Levobupivacaine a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*, **59** (3): 551-579.
- GABRIEL, K.L. (1971). The Action and Toxicity of Local Anesthetic Agents In: *Textbook of Veterinary Anesthesia*. Ed: Soma L.R., The Williams&Wilkins Company, Baltimore, USA.
- GAUTIER, P., DE KOCK, M., VAN STEENBERGE, A., MICLOT, D., FANARD, L., HODY, J.L. (1999). A double-blind comparison of 0.125% ropivacaine with sufentanil and 0.125% bupivacaine with sufentanil for epidural labor analgesia. *Anesthesiology*, **90**: 772-8

- GAUTIER, P., KOCK, M.D., HUBERTY, L., DEMİR, T., IZYDORCZIC, M., VANDERICK, B. (2003). Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for caesarean section. *Br. J. Anaesth.*, **91(5)**: 684-9
- GOMEZ DE SEGURA, I.A., VAZQUEZ, I., DE MIGUEL., E. (2000). Antinociceptive and motor-blocking action of epidurally administered IQB-9302 and bupivacaine in the dog. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **25(5)**: 522-8.
- GOMEZ DE SEGURA, I.A., MENAFRO, A., GARCÍA-FERNÁNDEZ, P., MURILLO, S., PARODI, E.M. (2009). Analgesic and motor-blocking action of epidurally administered levobupivacaine or bupivacaine in the conscious dog. *Vet. Anest. Analg.*, **36(5)**:485-94.
- GORGİ, A.A., HOFMEİSTER, E.H., HİGGİNBOTHAM, M.J., KENT, M. (2006). Effect of body position on cranial migration of epidurally injected methylene blue in recumbent dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **67(2)**: 219-21.
- GRAU, T., LEIPOLD, R.W., HORTE, J. (2001). The Lumbar Epidural Space In Pregnancy: Visualization by ultrasonography. *Br. J. Anaesth.*, **86**: 798-804.
- GRISTWOOD, R.W. (2002). Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf.*, **25**: 153-63.
- GROBAN, L. (2003). Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **28**: 3-11.
- GROBAN, L., DEAL, D.D., VERNON, J.C., JAMES, R.L., BUTTERWORTH, J. (2001). Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth. Analg.*, **92(1)**: 37-43.
- GÜNAY, C., SAĞLIYAN, A., BALIKÇI, E., ÜNSALDI, E. (2004). Köpeklerde ketamin-HCl-midazolamin intravenöz eneksiyon ve infüzyon uygulamalarının karşılaştırılması. *Vet. Cer. Derg.*, **10**: 5-10.
- HALL, L.W., CLARKE, K.W. (1991). *Veterinary Anesthesia*, 9 Th Ed. W.B. Saunders Company, London.
- HALPERN, S.H., BREEN, T.W., CAMPBELL, D.C., MUIR, H.A., KRONBERG, J., NUNN, R., FICK, GH. (2003). A multicenter, randomized, controlled trial comparing bupivacaine with ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology*, **98**: 1431-5
- HANSEN, T.G. (2004). Ropivacaine: a pharmacological review. *Exper. Rev. Neurother.*, **4**: 781-791
- HASHİMOTO, T., IWASAKI, T., TAKAHASHI, Y., KIMURA, Y., NAGAO, M, YAMAGUCHI, S., HAMAGUCHI, S., KITAJIMA T. (2010). Comparison of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in an equal dose and concentration for sympathetic block in dogs. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **35(5)**:409-11.
- HEATH, R.B., BROADSTONE, R.V., WRIGHT, M., GRANDY, J.L. (1989). Using bupivacaine hydrochloride for lumbosacral epidural analgesia. *Compendium of Continuing Education For The Practising Veterinaria*, **11**: 50-55.
- HENDRIX, P.K., RAFFE, M.R., ROBINSON, E.P., FELICE, L.I., RANDRALL, D.A. (1996). Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **209**: 59-607.
- HEAVNER, J.E. (1996). Local Anesthetics. In: *Lumb And Jones Veterinary Anesthesia*. Ed. Thurmon, J.C., Tranquilli, W. J., Benson, G.J., Williams And Wilkins, Baltimore, sy. 426-447.

- HEAVNER, J.E. (2002). Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **27(6)**: 545-5.
- HERPERGER, L.J. (1998). Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. *Can. Vet. J.*, **39**: 650-652.
- HELLYER, P., RODAN, I., BRUNT, J., DOWNING, R., HAGEDORN, J.E., ROBERTSON, S.A. (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J. Feline Med. Surg.*, **9**: 466-480.
- HEYLINGS, D.J. (1980). Supraspinous and interspinous ligaments in dog, cat and baboon. *J. Anesth.*, **130(2)**: 223-228.
- HOLTON, L., REID, J., SCOTT, E.M., PAWSON, P., NOLAN, A. (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet. Rec.*, **148**: 525-531.
- HORSTMAN, C.L., CONZEMINUS, M.G., EVANS, R., GORDON, W.J. (2004). Assessing the efficacy of perioperative oral carprofen after cranial cruciate surgery using noninvasive, objective pressure platform gait analysis. *Vet. Surg.*, **33**: 286-292.
- HUANG, Y.F., PRYOR, M.E., MATHER, L.E., VEERING, B.T. (1998). Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth. Analg.*, **86(4)**: 797-804.
- HURLEY, R.J., FELDMAN, H.S., LATKA, C., ARTHUR, G.R., COVINO, B.G. (1991). The effects of epinephrine on the anesthetic and hemodynamic properties of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. *Reg. Anesth.*, **16(6)**: 303-8.
- HULSE, D. (2006). Epidural anesthesia. *Proceeding of the North American Veterinary Conference*.
- IFF, I., MOENS, Y. (2008). Two cases of bradyarrhythmia and hypotension after extradural injections in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, **35**: 265-269
- IWASAKI, T., TAKAHASHI, Y., KIMURA, Y., YAMAZAKI, H., YAMAGUCHI, S., KITAJIMA, T. (2007). Comparison of 0.25% levobupivacaine, 0.25% bupivacaine, and 0.125% bupivacaine for duration and magnitude of action in peripheral arterial blood flow induced by sympathetic block in dogs. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **32(2)**: 97-101.
- JEFFERY, N.D. (1995). *Handbook of Small Animal Spinal Surgery*. W.B. Saunder Company, Philadelphia, Sy. 9-23.
- JONES, R.S. (2001). Epidural analgesia in the dog and cat. *Vet. J.*, **161**: 123-131.
- KAMERLING, S.G. (2008). Somatik Duyu Sistemi In: *Dukes Veteriner Fizyoloji*. Ed. Yıldız S., Medipress Yayıncılık, Malatya. Sy.797-818.
- KANAI, Y., KATSUKI, H., TAKASAKI, M. (2000). Comparison of the anesthetic potency and intracellular concentrations of S(-) and R(+) bupivacaine and ropivacaine in crayfish giant axon in vitro. *Anesth. Analg.*, **90**: 415-20.
- KARACA, S. (2006). *Rejyonel Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi, Ders Kitabı ve Renkli Atlas*, 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul.
- KILIÇKESMEZ, K. (2006). Tavşan epidural anestezi modelinde ropivakain'e eklenen dexmedetomidin'in etkilerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*.
- KLIDE, A.M., (1971). Epidural Analgesia In: *Textbook of Veterinary Anesthesia*. Ed: Soma LR, The Williams&Wilkins Company, Baltimore, USA.

- KOCAMANOĞLU, İ.S., SARIHASAN, B. (2007). Lokal anestezikler: Yeni bir lokal anestezi: levobupivakain. *OMÜ Tıp Derg.*, **24(1)**: 27-36.
- KOÇ, B., SARITAŞ Z.K. (2004). Veteriner Anesteziyoloji, Medipres, MALATYA.
- KO, J.C.H., MANDSAGER, R.E., LANGE, D.N., FOX, S.M. (2000). Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **217(4)**: 509-514.
- KONA-BOUN, J.J., CUVELLIEZ, S., TRONCY, E. (2006). Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **229(7)**: 1103-1112
- KROIN, J.S., BUVANENDRAN, A., WATTS, D.E., SAHA, C., TUMAN, K.J. (2006). Upregulation of cerebrospinal fluid and peripheral prostaglandin E2 in a rat postoperative pain model. *Anesthetic Pharmacology*, **103( 2)**: 334-343.
- LACASSIE, H.J., COLUMB, M.O., LACASSIE, H.P., LANTADILLA, R.A. (2002). The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. *Anasth. Analg.*, **95**: 204-8.
- LACASSIE, H.J., COLUMB, M.O. (2003). The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anasth. Analg.*, **97**: 1509 –13.
- LAMONT, L.A., TRANOUILLI J.W., GRIMM K.A. (2000). Physiology of pain. *J. Vet. Clin. North Am.* **30(4)**: 703-728.
- LAMONT, L.A. (2002). Feline perioperative pain management. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, **32**:747-763.
- LASCELLES, B.D.X., CRIPPS, P.J., JONES, A., WATERMAN, A.E. (1997). Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain*, **73**: 461-471.
- LEE-SON, S., WANG, G.K., CONCUS, A., CRILL, E., STRICHARTZ, G. (1992). Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics evidence for two sites of action?. *Anesthesiology*, **77**: 324-335.
- LEE, I., SOEHARTONO, R.H., YAMAGISHI, N., TAGUCHI, K., YAMADA, H. (2001). Distribution of new methylene blue injected into the dorsolumbar epidural space in cows. *Vet. Anaesth. Analg.*, **28**: 14-145.
- LEE, I., YAMAGISHI, N., OBOSHI, K., YAMADA, H. (2004). Distribution of new methylene blue injected into the lumbosacral epidural space in cats. *Vet. Anaesth. Analg.*, **31(3)**: 190-4.
- LEONE, S., DI CIANNI, S., CASATI, A., FANELLI, G. (2008). Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine *Acta Biomed.*, **79**: 92-105
- LIDA, H., WATANABE, Y., DOHI, S., ISHIYAMA, T. (1997). Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology*, **87(1)**: 75-81.
- LIISANANTTI, O., LUKKONEN, J., ROSENBERG, P.H. (2004). High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **48**: 601-606.

- LYONS, G., COLUMB, W., WILSON, R.C., JOHNSON, R.V. (1998). Epidural pain relief in labor: Potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br. J. Anaesth.*, **81**: 899-901.
- MARGANELLA, C., BRUNO, V., MATRISCIANO, F., REALE, C., NICOLETTI, F., MELCHIORRI, D. (2005). Comparative effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on excitotoxic neuronal death in culture and N-methyl-D-aspartate-induced seizures in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, **518**: 111-5.
- MATHER, L.E., HUANG, Y.F., VEERING, B., PRYOR, M.E. (1998). Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anasth. Analg.*, **86**: 805-811
- MATHEWS, K.A. (2000). Pain asesment and general approach to management. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, **30**:729-755.
- MAZOIT, J.X., DECAUX, A., BOUAZIZ, H., EDOUARD, A. (2000). Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology*, **93**:784-792.
- MAZOIT, J.X., BOICO, O., SAMII, K. (1993). Myocardial uptake of bupivacaine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anasth. Analg.*, **77**: 477-82.
- MCLEOD, G.A., BURKE, D. (2001). Levobupivacaine. *Anesthesia*, **56**: 331-341.
- MCCLELLAN, K.J., SPENCER, C.M. (1998). Levobupivacaine, *Drugs*, **56(3)**: 355-362.
- MEISTER, G.C., D'ANGELO, R., OWEN, M., NELSON, K.E, GAVER, R. (2000). A comparison of epidural analgesia with 0.125% ropivacaine with fentanyl versus 0.125% bupivacaine with fentanyl during labor. *Anasth. Analg.*, **90**: 632-7.
- NAGANOBU, K., HAGIO, M. (2007). The effect of body position on the 'hanging drop' method for identifying the extradural space in anaesthetized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, **34(1)**: 59-62.
- NAROUZE, S.N., BASAL, I.A., MANDEL, M., TETZLAFF, Z.E. (2002). Horner's syndrome and trigeminal nerve palsy after lumbar epidural analgesia for labor and delivery. *J. Clin. Anesth.*, **14**: 532-534.
- NOYAN, A. (2006). Fiziyoloji Ders Kitabı, 16.Baskı, Meteksan, Ankara.
- OHMURA, S., KAWADA, M., OHTA, T., YAMAMOTO, K., KOBAYASHI, T. (2001). Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anasth. Analg.*, **93(3)**:743-8.
- OTERO, P. (2006). Epidural anesthesia and analgesia. *World Congres WSAVA/FECAVA/CSAVA*, sy.199-201.
- ÖZDEMİR, N., ARI, M.K., GELAL, M.F., BEZIRCIOĞLU, H. (2009). Intracranial chronic subdural haematoma as a complication of epidural anesthesia, *Turkish Neurosurgery*, **19 (3)**: 285-287.
- PALMER, C.M., EMERSON, S., VOLGOROPOLOUS, D., ALVES, D. (1999). Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, **90(2)**: 437-44. Erratum In: *Anesthesiology*, **90(4)**: 1241.
- PALMER, C.M., NOGAMI, W.M., VAN MAREN, G., ALVES, D.M. (2000). Postcesarean epidural morphine: A dose-response study. *Anasth. Analg.*, **90(4)**: 887-91.



- PEKÇAN, Z. (2005). Köpeklerde epidural morfin ile fentanil bantların postoperatif analjezi üzerine etkileri, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- PEKÇAN, Z., KOÇ, B. (2010). The postoperative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dog. *Vet. Anest. Analg.*, **37**: 557-565.
- PORTER, J.M., MARKOS, F., SNOW, H.M., SHORTEN, G.D. (2000). Effects of respiratory and metabolic pH changes and hypoxia on ropivacaine-induced cardiotoxicity in dogs. *Br. J. Anaesth.*, **84**(1):92-94.
- RADLINSKY, M.G., MASON, D.E., ROUSH, J.K., PINEDA, R. (2005). Use of a continuous, local infusion of bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing total ear canal ablation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **227**(3): 414-419.
- REMEDIOS, A.M., WAGNER, R., CAULKETT, N.A., DUKE, T. (1996). Epidural abscess and discospondylitis in a dog after administration of a lumbosacral epidural analgesic. *Can. Vet. J.*, **37**: 106-107.
- ROBERTSON, S.A. (2005). How to perform epidural injection in dogs and cats. *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, sy.72-73.
- ROCCO, A.G., PHILIP, J.H., BOAS, R.A., SCOTT, D. (1997). Epidural space as a startling resistor and elevation of inflow resistance in a diseased epidural space. *Reg. Anesth.*, **22**(2): 167-77.
- SANFORD, M., KEATING, G.M. (2010). Levobupivacaine a review of its use in regional anaesthesia and pain management. *Drugs*, **70** (6): 761-791.
- SAVVAS, I., ANAGNOSTOU, T., PAPAZOGLU, L.G., RAPTOPOULOS, D. (2006). Successful resuscitation from cardiac arrest associated with extradural lidocaine in a dog. *Vet. Anaesth. Analg.*, **33**(3): 175-8.
- SCHWARTE, L.A., PICKER, O., HÖHNE, C., FOURNELL, A., SCHEEREN, T.W. (2004). Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *Br. J. Anaesth.*, (4): 552-9.
- SIBANDA, S., HUGHES, J.M., PAWSON, P.E., KELLY, G., BELLENGER, C.R. (2006). The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. *Vet. Anest. Analg.*, **33**(4):246-57.
- SINNOTT, C.J., STRICHARTS, G.R. (2003). Levobupivacaine versus ropivacaine for sciatic nerve block in the rat. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **28**: 294-303.
- SKARDA, R.T. (1987). Local and Regional Anesthesia In: *Principles&Practice of Veterinary Anesthesia*, Ed: Short C.E., Williams&Wilkins, Baltimore, USA.
- SKARDA, R.T. (1996). Local And Regional Anesthetic And Analgesic Techniques: Dogs. In: *Lumb And Jones Veterinary Anesthesia*. Ed. Thurmon, J.C., Tranquilli, W. J., Benson, G.J., Williams And Wilkins, Baltimore sy. 426-447.
- SKOLDEFORS, E.K., OLOFSSON, C.I. (1998). Intracranial subdural haematoma complicates accidental dural tap during labour. *Eur. J. Obstet- Gynecol. Reprod. Biol.*, **81**: 119-121.
- STIENSTRA, R., VEERING, B.T. (1998). Intrathecal drug spread: Is it controllable? *Reg. Anesth. Pain Med.*, **23**: 347-351.

- SWALANDER, D.B., CROWE, D.T., HITTENMILLER, D.H., JAHN, P.J. (2000). Complications associated with the use of indwelling epidural catheters in dogs: 81 cases (1996-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **216(3)**: 368-70.
- ŞANLI, Y. (1999). Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık İmkeleri, Özkan Matbaacılık, Ankara.
- TAYLOR, P. (2003). Pain management in dogs and cats – more causes and locations to contemplate. *Vet. J.*, **165**: 186–187.
- THEODOSIADIS, P.D., GROSOMANIDIS, V.O., GKOUTZIOULIS, F.V., TETZLAFF, Z.E. (2006). A case of unilateral horner's syndrome after combined spinal epidural anesthesia with ropivacaine 10 mg/ml for cesarean section. *Int. J. Obstet. Anesth.*, **15**: 68–70.
- TORSKE, K.E., DYSON, D.H., PETTIFER, G. (1998). End tidal halothane concentration and postoperative analgesia requirements in dogs: a comparison between intravenous oxymorphone and epidural bupivacaine alone and in combination with oxymorphone. *Can. Vet. J.*, **39**: 361-368.
- TOPAL, A. (2005). Veteriner Anesteziyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa.
- TORSKE, K.E., DYSON, D.H. (2000). Epidural analgesia and anesthesia. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, **30(4)**: 859-74.
- TRONCY, E., JUNOT, S., KEROACK, S., SAMMUT, V., PIBAROT, P., GENEVOIS, J.P., CUVELLIEZ, S. (2002). Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **221(8)**: 1149.
- VAGTS, D.A., IBER, T., SZABO, B., HABERSTROH, J., REISING, K., PUCCINI, M., GEIGER, K., NÖLDGE-SCHOMBURG, G.F. (2003). Effects of epidural anaesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *Br. J. Anaesth.*, **90(2)**: 212-20.
- VALVERDE, A., DYSON, D.H., MCDONELL, W.N. (1989a). Epidural morphine reduces halothane mac in the dog. *Can. J. Anaesth.*, **36**: 629-632.
- VALVERDE, A., DYSON, D. H., MCDONELL, W. N., Pascoe, P. J. (1989b). Use of epidural morphine for pain relief in the dog. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.*, **2**: 55–58.
- VALVERDE, A., LITTLE, C.B., DYSON, D.H. (1990). Use of epidural morphine to relieve pain in a horse. *Can. Vet. J.*, **31**: 211-212.
- VALVERDE, A. (2008). Epidural analgesia and anaesthesia in dog and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, **38**: 1205-1230.
- VERCAUTEREN, M.P., HANS, G., DE DECKER, K., ADRIAENSEN, H.A. (2001). Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine. *Anesth. Analg.*, **93**: 996–1000
- VINUELA-FERNANDEZ, I., JONES, E., WELSH, E.M., FLEETWOOD-WALKER, S.M. (2007). Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals *Vet. J.*, **174**: 227-239.
- WASNICK, J., HURFORD, W. (1990). Epidural Opioid Analgesia does not alter the neuroendocrine response to thoracotomy. *Anesth. Analg.*, **70**: 422-423.
- WHITESIDE, J.B., WILDSMITH, J.A.W. (2001). Developments in local anesthetic drugs, *Br. J. Anaesth.*, **87**: 27-35.

WHALLEY, D.G., D'AMICO, J.A., RYBICKI, L.A., GOTTLIEB, A., RYCKMAN, J.V., SCHOENWALD, P.K., BEDOCS, N.M. (1995). The effect of posture on the induction of epidural anesthesia for peripheral vascular surgery. *Reg. Anesth.*, **20(5)**: 407-11.

WOO, Y.C., PARK, S.S., SUBIETA, A.R. (2004). Changes in tissue pH and tempature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain, *Anesthesiology*, **101**: 468-475.

WOOLF, C.J., MANNION, R.J., (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, **353**: 1959–1964.

## ÖZGEÇMİŞ

Araştırma Görevlisi Musa KORKMAZ 08 Aralık 1981 yılında AYDIN'ın Kuyucak ilçesinde doğdu. İlkokul ve ortaokul eğitiminden sonra lise eğitimini Kuyucak Çok Programlı Lisesi'nde tamamladı. Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKÜ) Veteriner Fakültesi'ndeki eğitimine 2000 yılında başladıktan sonra Veteriner Hekim ünvanı ile 2005 yılında mezun oldu. Aynı yıl AKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. AKÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi kadrosuna 2005 yılında atandı. Yüksek lisans eğitimi sonrasında 2007 yılında aynı anabilim dalında doktora eğitimine devam etti. Halen AKÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görevine devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.