

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ovariohisterektomi Yapılan Köpeklerde Sprey Lidokain
Uygulamasının Postoperatif ve Oksidatif Stres ile Ağrı Üzerine
Etkilerinin Karşılaştırılması

VETERİNER HEKİM ENDER ÇOLAK

YÜKSEKLİSANS TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN

DOÇ. DR. OKTAY YILMAZ

Tez No: 2019-009

2019-Afyonkarahisar

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.06.2019

Prof. Dr. İbrahim AYDIN

Selçuk Üniversitesi

Jüri Başkanı



Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir YAZICI

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye



Doç. Dr. Oktay YILMAZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ender ÇOLAK'ın " Ovariohisterektomi yapılan köpeklerde cerrahi yaklaşımın postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkisi " başlıklı tezi/...../2019 günü saat 'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Köpeklerde üremenin denetlenmesi ile ilgili yapılan araştırmalarda en uygun metodun ovariohisterektomi olduğu birçok ülkede kabul görmüştür. Gerek ameliyat sırası komplikasyonlar gerekse operasyon sonrası hayvan durumu açısından en uygun yöntem olarak bilinmektedir. Fakat operasyon sonrası ağrı, stres gibi faktörlerin ne ölçüde azaltılabileceği çoğu zaman tartışma konusu olmuştur. Bu çalışmada ovariohisterektomi yapılan köpeklerde cerrahi yaklaşımın postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Tez çalışmamda, laboratuvar analizlerini gerçekleştiren Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Merve ALTOP'a, Vet. Hek. Gökalgp GÜREŐEN'e, Vet. Hek. Görkem GÜRKAN'a, Vet. Hek. Özgür YAMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Çizelgeler Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Köpeklerde Üremenin Kontrolü	2
1.1.1. Fiziksel Yöntemler	2
1.1.2. Kimyasal Yöntemler	3
1.1.2.1. GnRH Agonistleri	3
1.1.2.2. GnRH Antagonistleri	3
1.1.2.3. Steroid Hormonlar	3
1.1.2.4. Gonadotropin Enjeksiyonları	4
1.1.3. Cerrahi Yöntemler	5
1.2. Ağrı	6
1.2.1. Postoperatif Ağrı ve Önemi	6
1.2.2. Kortizol	7
1.3. Ağrı Kontrol Yöntemleri	7
1.3.1. İlaçsız Ağrı Kontrolü	7
1.3.2. İlaç ile Ağrı Kontrolü	8
1.3.2.1. Postoperatif Ağrı Kontrolünde Lokal Anesteziklerin Kullanımı	9
1.3.2.2. Postoperatif Ağrı Kontrolünde Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçların Kullanımı	10
1.3.2.3. Postoperatif Ağrı Kontrolünde Narkotik Analjezik Kullanımı	11
2. GEREÇ VE YÖNTEM	12
2.1. Gereç	12
2.2. Yöntem	12
2.2.1. Anestezi ve Ovariohisterektomi Protokolü	12
2.2.2. Serum Kortizol, Toplam Antioksidan Durum ve Toplam Oksidan Durum Düzeylerinin Belirlenmesi	14
2.2.3. Oksidatif Stres İndeksinin Belirlenmesi	14
2.2.4. Ağrı Skorlarının Değerlendirilmesi	14
2.2.5. İstatistiksel Analiz	17
3. BULGULAR	18
3.1. Serum Kortizol, Toplam Oksidan Durum ve Toplam	18

	Antioksidan Durum Düzeylerinin Değerlendirilmesi	
3.2.	Oksidatif Stres İndeksinin Belirlenmesi	22
3.3.	Ağrı Skorlarının Değerlendirilmesi	22
4.	TARTIŞMA	24
5.	SONUÇ	29
	ÖZET	30
	SUMMARY	32
	KAYNAKLAR	33
	ÖZGEÇMİŞ	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
CRF	: Kortikotropik hormon salgılatıcı faktör
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
FTS	: Fizyolojik tuzlu su
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
LH	: Luteinleştirici hormon
MA	: Megesterol asetat
MAP	: Medroksiprogesteron asetat
MM	: Modifiye Melbourne ağrı skalası
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NSAID	: Non-Steroid antiinflamatuvar
OH	: Ovariohisterektomi
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PRG	: Proligeston
SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SGPT	: Alanin aminotransferaz
TAS	: Toplam antioksidan durum
TOS	: Toplam oksidan durum
T	: Sedasyon öncesi
T0	: Operasyonun hemen bitimi
T1/2	: Operasyon sonrası 30. dakika
T1	: Operasyon sonrası 1. saat
T2	: Operasyon sonrası 2. saat
T4	: Operasyon sonrası 4. saat
T6	: Operasyon sonrası 6. saat
UMPS	: Melbourne ağrı skalası

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 2.1. Modifiye Melbourne Ağrı skalası	16
Çizelge 3.1. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum kortizol (ng/dL) düzeyleri (Ort±SEM)	19
Çizelge 3.2. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2) ve 4. (T4) Total Oksidan Durum (µmol/L) düzeyleri (Ort±SEM)	21
Çizelge 3.3. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2) ve 4. (T4) Total Antioksidan Durum (mmol/L) düzeyleri (Ort±SEM)	21
Çizelge 3.4. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2) ve 4. (T4) Oksidatif Stres İndeksi (TOS/TAS) değerleri (Ort±SEM)	22
Çizelge 3.5. Operasyon bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde Modifiye Melbourne Ağrı Skalası'na göre elde edilen ağrı skorları (Ort±SEM)	23

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 3.1. Kontrol ve deneme gruplarında serum kortizol (ng/dL) düzeylerinin sedasyon öncesi (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi	20
Şekil 3.2. Kontrol ve deneme gruplarında ağrı skorlarının operasyon sonrasında (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi. * p<0.05; ** p<0.01	23

1. GİRİŞ

Dünyada yaklaşık olarak 900 milyona yakın köpek popülasyonu olduğu tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütüne göre bunların %75-85 oranını sokak hayvanları oluşturmaktadır.

Türkiye de olan köpek popülasyonu yaklaşık 3 milyondur. Bunların yaklaşık 2 milyona yakını sokak hayvanları oluşturmaktadır. Hayvan sayısının bu kadar fazla olması ve her geçen gün sayılarının kontrolsüz artması sebebiyle kuduz gibi zoonotik hastalıkların bulaşma riski artmakta ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Kontrolsüz çoğalma sebebiyle hayvan sayısı aşırı artmakta ve bunun sonucunda yeterli beslenemeyen köpekler aç kalıp ölmektedir. Kızgınlık dönemlerinde agresifleşen sokak hayvanları birbirlerini yaralamakta ve aynı zamanda da insanlar için tehdit oluşturmaktadır.

Evde bakılan köpekler kızgınlık dönemlerinde eş arama eğilimi göstererek evi terk edip istenmeyen gebelilere neden olurlar. Aynı zamanda kızgınlık döneminde oluşan kanlanma sebebiyle ev içinde kirliliğe sebep olmaktadır.

Bu gibi durumların önüne geçmek amacıyla hem geçici hayvan barınakları hem de köpek sahipleri tarafından kısırlaştırma yoluna gidilmektedir. Dişi köpeklerde kısırlaştırma yöntemleri arasında hem dünyada hem de Türkiye’de ovariohisterektomi operasyonu tercih edilmektedir. Operasyon sırasında ve sonrasında oluşan ağrıları azaltmak amacıyla çeşitli yöntemler denenmektedir.

1.1. Köpeklerde Üremenin Kontrolü

Üreme faaliyetlerinin geçici olarak veya tamamen durdurulmasına kısırlaştırma denir (Kırşan2000). Östrüs sırasında kısırlaşmamış köpeklerde hırçın davranışların görülmesi, hizmet köpeklerinin itaat etmemeleri, çok sayıda yavru doğurmaları ve bunların başboş bakımsız kalıp şehir ve kırsalda sayılarının hızlı artması ve çevreye olumsuz davranışlarda bulunmaları sebebiyle kısırlaştırmanın önemi büyüktür (Alaçam2001). Kısırlaştırma yöntemlerini başlıklar altında toplamak gerekirse gebelik oluşmasını engellemek, oluşan gebeliği sonlandırmak veya kızgınlık zamanı kızgınlığın geçici süreye bastırmak olarak değerlendirilebilmektedir. Bu kullanılan yöntemler ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin Kuzey Amerika'da kullanılan en yaygın yöntem cerrahi müdahaledir. Danimarka ve Norveç gibi, İskandinav ülkelerinde cerrahi müdahale yasal ve etik görünmeyen bir yöntemdir. Bu ülkelerde kullanılan esas yöntem medikal müdahaledir. Avrupa'da ise hem medikal hem cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (Verstegen ve Onclin K, 2002).

1.1.1. Fiziksel Yöntemler

Fiziksel yöntemlerin başında östrüs dönemine gelmiş köpekleri kapalı bir ortamda tutmak etkili ve basit bir yöntem olmasına rağmen hayvan sahipleri tarafından tercih edilen bir yöntem değildir ve östrüs davranışlarının önüne geçilememektedir (Kırşan 2000; Ünal 2003). Çiftleşmeyi engellemek ve östrüs davranışlarını baskılamak amacıyla vajinal ve intrauterin araçlar geliştirilmiştir. Fakat bunların kullanımı sonrası bu cisimlerin retensiyon, perforasyon, ve uterus içi yangı gibi problemler ortaya çıkması sebebiyle bu yöntem hem pratik hem de sağlıklı olarak değerlendirilmemektedir (Concannon 1995; Kırşan 2000).

1.1.2. Kimyasal Yöntemler

1.1.2.1. GnRH Agonistleri

Leuprolide, nafarelin, goserelin, goserelin ve buserelin sentetik GnRH agonistleridir. Hipofizi uyararak gonadotropinlerin üretilmesini ve salınmasını sağlarlar. Fakat uzun süre yüksek dozda kullanıldıklarında, uyarımdan kısa bir süre sonra gonadal aksisi geçici olarak engellerler. GnRH agonistlerinin sürekli uygulanmasının veya uzun süreli salınım formülasyonlarının, erkek ve dişi köpeklerde geçici olarak reproduktif fonksiyonları baskıladığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Concannon 1991; Concannon 1995; Verstegen ve Onclin 2002; Ünal 2003; Gobello 2004).

1.1.2.2. GnRH Antagonistleri

GnRH antagonistlerinden Detirelix asetat FSH ve LH hormonlarını baskılayıp ovarium steroidlerinin salgılanmasını azaltarak östrüsü baskılar ve hayvan anöstrüs dönemine girer. Bir nevi geçici kısırlaştırma sağlar. Ancak bu uygulamanın kullanımı yüksek dozlarda antagonist kullanılması ve uygulamayla ilgili problemler sebebiyle kullanımı tercih edilmemektedir.

1.1.2.3. Steroid Hormonlar

Birçok steroid hormon dişi köpeklerde östürüsü baskılamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu hormonlardan birkaçı klormadinon asetat, proligeston (PRG), medroksi progesteron asetat (MAP), megestrolasetat (MA) ve miboleron'dur. Bu

hormonların etkileri tamamen açıklanamamasına karşın gonadotropik hormon salgılanmasının inhibe edildiği düşünülmektedir (Concannon 1991; Concannon 1995; Ünal 2003).

Uterus enefeksiyonları, kistik endometrial hiperplazi, meme gelişimi ve uygulama sonrası laktasyonu uyarıcı etkinin progestin hormonu uygulamalarından kaynaklanmaktadır. Bahsedilen yan etkilerden dolayı bu ilaç kullanımının öncesinde ilacın yapısı, dozu, hayvanın seksüel siklusun hangi evresinde olduğu iyi takip edilmelidir.

Yapılan klinik çalışmalarda miborlerone hormonu kullanımında köpeklerde uzun süreli östrüsü baskıladığı kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda östrüs ve proöstrüs baskılanmasında 5 sene kadar etkili olmuştur fakat vajinal akıntı, SGOT ve SGPT enzimlerinin seviyelerinde artış, dişi fütüslerde erkekleşme, klitoriste büyüme gibi etkileride görülmüştür (Concannon 1995; Ünal 2003).

1.1.2.4. Gonadotropin Enjeksiyonları

Yeterli çalışma yapılmamasına rağmen proöstrüs döneminde uygulanan LH hormonunun fertilitayı engelleyici etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu uygulamaların etkinliğinin uygulama zamanına bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

Örneğin damar içi LH (20IU/kg) uygulamalarının 3-4 gün sonrasında tekrarlanmasının proöstrüsü kısaltacağı düşünülmektedir (Concannon 1991; Concannon 1995).

1.1.3. Cerrahi Yöntemler

Cerrahi yöntemler arasında ovariohisterektomi önerilen ve en çok tercih edilen yöntemdir. Uygulama olarak uterus ve her iki ovaryumun alınması olarak tanımlanır. Ovariyektomi, oviduktun bağlanması, salpingektomiye göre daha güvenilir bir yöntemdir. Erken yaşta ovariohisterektomi olan dişi köpeklerde meme tümörü, cervix ve uterus hastalıklarının görülme riskini azaltmaktadır (Concannon 1995).

Köpeklerde uygun kısırlaştırma yaşı tam olarak bilinmemekle beraber genel olarak hayvanın vücut kondisyonuyla beraber modern anestezi tekniklerinin kullanılıp kullanılmayacağına göre değişmektedir. Önerilen kısırlaştırma yaşı 8 aylıktan büyük veya modern anestezi teknikleri uygulanabiliyorsa (6-14) haftalık iken yapılabilir. Postpubertal ovariohisterektomi ameliyatlarının komplikasyonları hekimin tecrübesi, hastanın pyometra, kalp yetmezliği, pıhtılaşma bozukluklarına göre değişmekle beraber erken yaşta uygulanan kısırlaştırma operasyonları sonrası daha az stres, mortalite ve morbidite oranlarının yanında operasyon sonrası iyileşmenin daha kısa sürdüğü ağrının daha az görüldüğü bildirilmektedir (McEntee 1990; Johnston 1991; Kustritz 1998).

Ovariohisterektomi operasyonu sonrası ovarium dokusunun tamamen alınmaması, dikiş materyaline bağlı yangı gelişimi, gastrointestinal ve operasyon alanı ile ilgili komplikasyonlar gibi istenmeyen durumların yaşanabileceği ifade edilmektedir (Okkens ve ark. 1981; Pollari ve ark. 1996).

1.2. Ağrı

Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi (IASP-International Association for the Study of Pain) tarafından bütün dünyada kabul görmüş ağrı tanımına göre ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şeklidir. Latince poena (ceza, işkence) sözcüğüyle bağlantısı olan ağrı, “hastalık, bedensel yaralanma veya organik bozukluğa bağlı rahatsızlık verici bir duygu” olarak tanımlanmaktadır (Rajagopal, 2006). Ağrı, akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır.

Akut ağrı, birden bire başlayan ve sebep olan etken ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkili olan, doku tahribatı ile başlayıp, yaranın iyileşme süresince gittikçe azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Kronik ağrı ise ağrıya neden olan hasar veya hastalığın iyileşme süresinin uzaması durumunda ortaya çıkan ağrı tipidir. Bu tip ağrılar hastanın yaşam kalitesini düşürerek hastayı anormal davranışlara teşvik eder (Rajagopal, 2006).

1.2.1. Postoperatif Ağrı ve Önemi

Postoperatif ağrı, cerrahi travmalar ile tetiklenen, zamanla azalarak ve doku iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrı olarak tanımlanır. Postoperatif ağrı otonomik, psikolojik ve davranışsal cevaplarla bağlantılı, hoş olmayan duyusal, duygusal ve zihinsel denetimlerin bir bütünü içerir (Max ve ark. 1995). Postoperatif ağrının azaltımında asıl amaç etkili bir analjezi sağlamaktır. Bu konuyla ilgili yeni

arařtırmalarla birlikte yeni yöntemler bulunmaya devam etmektedir (Reimer-Kent 2003).

Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde sistemik parametre ölçümü yanı sıra objektif olarak da hayvanı gözlemlemek büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Bunlar davranış şekilleri, agresiflik, huzursuzluk, kesi alanında hissedilen acı, iştah gözlemleri ağrının durumu hakkında fikir yürütmemize yarar. Ağrı skorlaması yanında kortizol seviyeleri ölçülen köpeklerde de ağrının plazma kortizol ve kateşolamin düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir.(Kim ve ark. 2014).

1.2.2. Kortizol

Böbrek üstü bezi korteksinde 30'dan fazla steroid yapıda hormon salınmaktadır. Bunlardan en önemlileri kortizol, aldesteron ve kortikosterondur. Kortizolün böbrek üstü bezi korteksinden salınmasını hipofiz bezinden salınan ACTH kontrol etmektedir. Vücudun dışından gelen uyarılar yüksek sinir merkezlerince işlenerek hipotalamusa gönderilmektedir. Hipotalamustan kortikotropik hormon salgılatıcı faktör (CRF) salınmaktadır. Kan yoluyla hipofiz bezine gelen CRF, hipofiz ön lobundan kan dolaşımına ACTH salınmasını sağlar. Dolaşım kanıyla böbrek üstü bezi korteksine gelen ACTH; buradan kortizol sentez ve salınımını uyarmaktadır (Noyan 1993; Nicholson ve ark. 1998; Mehendale ve ark. 2004).

1.3. Ağrı Kontrol Yöntemleri

1.3.1. İlaçsız ağrı kontrolü

Postoperatif ağrı kontrolünde öncelikle hayvanın kendini güvende hissetmesi ve operasyon sonrası yaşam ortamının temiz ve kuru olmasının sağlanması gerekmektedir. Operasyon sonrası hipotermi gelişebileceği için vücut ısısı kontrol altına alınmalıdır. Hipotermi, operasyon sırasında metabolizmada azalma, kas hareketlerinin hiç olmaması, operasyon salon ve masasının soğuk olması, dezenfeksiyon için kullanılan solüsyonların buharlaşması ve vücut boşluklarının uzun süre havayla temas etmesi sebepleriyle vücut ısısında düşüş yaşanarak oluşmaktadır.

Postoperatif hipotermiyi önlemek için ortamı 18-25 °C'de tutmak önemlidir. Bunu sağlamak amacıyla sıcak su torbaları ve battaniyeler kullanılabilir. Bazı çalışmalarda hayvanı sakinleştirmek, her şeyin yolunda olduğunu göstermek ve güven vermek amacıyla Aβ sinir liflerini uyarma yöntemleri bulunmaktadır. Akupunktur, elektriksel sinir uyarımı, masaj ve diğer mekanik uyarımlar yapmak, kulak ve baş okşamak ve ona güvende olduğu hissettirmek olarak da ifade edilebilmektedir (Jenkins 1987; Janssens ve ark 1988; Leake ve Broderick 1998).

Postoperatif ağrı kontrolünde kiryöşürjiden de yararlanılmaktadır. Kiryöşürji ağrı duyulacak sinirlerin kriyoprob ile minimum -30 C⁰ ile sinire uygulanarak, sinirin akson ve miyelin kılıfında buz kristallerinin oluşumunu sağlamaktır. Bu uygulama sinir hücrelerinde hasara ve sentral sinir sistemi ile nosiseptif sinir uçları arasındaki bağlantıyı kopararak, periferden merkeze ağrı sinyallerinin iletilmesini engellenmektedir. Sinirlerde meydana gelen hasarın kalıcı olmadığı ve günlük 1-3 mm'lik rejenerasyon hızıyla toplam 4 haftada tekrar eski haline döndüğü ifade edilmektedir (Moorjani ve ark. 2001).

1.3.2. İlaç ile ağrı kontrolü

Adrenerjik α -2 agonistleri (Ksilazin, Medetomidin ve Klonidin) ve NMDA reseptör antagonistleri (Ketamin, Dekstrometorpan ve Magnezyum) de analjezik olarak uygulanılabilmektedir. Bu ilaçlar ya tek başlarına ya da kombine olarak hayvanlarda postoperatif ağrının giderilmesinde kullanılabilmektedirler. Postoperatif ağrının kontrolünde kullanılan başlıca ilaçların lokal anestezipler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) ve narkotik analjezikler olduğu ifade edilmektedir (Brown ve Mackey 1993; Paddlefort 1999; Weinbroum ve ark 2000; Buvanendran ve Kroin 2007).

1.3.2.1. Postoperatif Ağrı Kontrolünde lokal Anesteziplerin Kullanımı

Ağrının azaltılmasında lokal anesteziplerin operasyon sırasında ve sonrasında kullanımları başarıyla sonuçlanmaktadır. Lokal anestezipler belli oranlarda kullanıldıklarında uygulanan bölgedeki sinir iletimini geçici olarak bloke ederek ağrıyı azaltmaktadırlar. Bunu uyarı eşliğini yükselterek, uyarım iletim hızını azaltarak veya tamamen bloke ederek yapmaktadırlar. Uygulandıkları bölgelerde terminal, sensibl sinir lif ve uçlarında geri dönüşümlü paralize neden olmaktadır (Booth ve McDonald 1991; Power ve Barratt 1999; Smith ve ark 2002).

Lokal anesteziplerin en önemli yan etkileri methemoglobinemidir. Dikkate alınmazsa ölüme yol açabildiği aktarılmaktadır (Schechter ve ark 2002). Veteriner hekimlikte kullanılan birçok lokal anestezi (Kokain, Prokain, Lidokain, Tutokain, Stovain, Bupivakain, Ravokain, Mepivakain) bulunmasına rağmen bunlardan en çok lidokain ve bupivakainin tercih edildiği vurgulanmaktadır (Paddlefort 1999; Almedia ve ark 2007). Lidokain 5 ile 10 dakika içinde etki etmeye başlarken etki süresi 1 ile 2 saat arasında değiştiği ifade edilmektedir. Operasyon bölgesine yeterli dozda lidokain verildiğinde direkt sinir blokajına neden olmaktadır. Bölgesel olarak veya intraartiküler infiltrasyonu 4-7 mg/ kg dozunun üzerinde uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Lidokainin dozu 11 mg/kg'ı geçtiğinde toksik etki görülmeye başladığı bildirilmektedirler (Bednarski 1989; Booth ve McDonald 1991; Şanlı ve

Kaya 1994; Paddlefort 1999; Power ve Barratt 1999). Lokal anestezipler postoperatif ağrı kontrolünde lokal infiltrasyon, doğrudan sinir blokajı, intraartiküler, epidural, intraplöral ve intraperitoneal yolla uygulanabilmektedir (Bednarski 1989; Booth ve McDonald 1991; Şanlı ve Kaya 1994; Paddlefort 1999; Filos ve Vagianos 1999; Schecter ve ark 2002; Smith ve ark 2004).

1.3.2.2. Postoperatif ağrı kontrolünde nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanımı

Nonsteroid ilaçların analjezik etkisi narkotik analjeziklere kıyasla daha düşük olmasına rağmen bağımlılık yapmamaları ve uygulandıklarında anestezi etkisi oluşturmamaları nedeniyle genel olarak kronik ağrı kontrolünde kullanılmaktadırlar (Kayaalp 1990; Şanlı ve Kaya 1994; Hansen 1994; Alkan 1995). Bu ilaçların analjezik etkileri direkt olarak doku hasarının bulunduğu bölgedeki antiinflamatuar etkilerinden kaynaklanmaktadır (Alkan 1995).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların postoperatif ortopedik ağrıların tedavisinde normotensif, normovolemik ve hidrasyon durumu normal hastalarda kullanımı en uygun ilaçlar olduğu ifade edilmektedir. Renal fonksiyonları normal, hemostatik anormalliği olmayan, gastrointestinal ülser predispozisyonu bulunmayan ve operasyondan önce kortikosteroid tedavisi görmemiş genç veya orta yaşlı kedi veya köpeklerde güvenle kullanılabilirler ifade edilmektedir (Şanlı ve Kaya 1994; Mathews ve ark 1996; Paddlefort 1999; Lobetti ve Joubert 2000).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar dental ağrı çeken hastalarda, yumuşak doku ve operasyon sonrası ağrı azaltımında opioidlerle kombine olarak, doku ezilme, travma ve meningitis kaynaklı ağrılarda kullanılabilirler. Bu ilaçları kullanırken toksisitesine dikkat edilmesi gerektiği ve kanama problemi olan

hayvanlarda kullanılırken gereken özenin gösterilmesinin önemli olduğu aktarılmaktadır (Şanlı ve Kaya 1994; Mathews ve ark 1996; Paddelfort 1999; Lobetti ve Joubert 2000).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, hücre membranının stabilizasyonunu bozarak yangısal süreçte etkili olan mediyatörlerin (prostaglandin, lökotrien) salınımını, lökositlerin infiltrasyonunu ve fibroblastların göçünü, çoğalmasını ve organizasyonunu baskılayarak yara iyileşme süresini uzatmaktadırlar. Kırık iyileşmesinin birinci aşaması olan yangı devresini baskıladıkları ve osteoblast gelişimini azalttıkları için NSAI ilaçlar kırık iyileşmesini geciktirmektedirler (Müler-Decker ve ark 2002; Aspenberg 2005; Gurgel ve ark 2005; Hingh ve ark 2006; Schaffer ve Barbul 2006).

1.3.2.3. Postoperatif ağrı kontrolünde narkotik analjezik kullanımı

Narkotik ilaçlar, güçlü analjezik etkilerinin yanı sıra sentral sinir sistemi üzerinde de depresif etki yaratmaktadırlar. Bağımlılık yapma potansiyeli de yüksek olan bu ilaçlar, verilen dozlarda artan şiddette narkoz hali meydana getirmektedirler. (Kayaalp 1990).

Narkotik ilaçların analjezi etkileri yüksek olmasına karşın antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri bulunmamaktadır. Bu nedenle, analjezik antipiretiklerle kontrol edilemeyen sancı, iç organ ağrıları, kemik kırıkları, yanık ve postoperatif ağrılarda daha çok tercih edilmektedirler (Kayaalp 1990; Booth ve McDonald 1991; Şanlı ve Kaya 1994). Sunulan çalışmada, intraperitoneal ve ensizyonel olarak sprey şeklinde kullanılan lidokainin, operasyon sonrası stres ve oksidatif stres ile ağrı yönetiminde etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Çalışmada, kliniğimize ovariohisterektomi (OHE) amacıyla getirilen, yaşları 2-4 arasında değişen, ortalama 26 ± 1.2 kg canlı ağırlıkta ve farklı ırklardan toplam 24 adet dişi köpek kullanıldı.

2.2. Yöntem

Sunulan çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Yerel Etik Kurul onayı (AKÜHADYEK-159-17) sonrası yürütüldü. Köpekler rastgele olacak şekilde kontrol grubu (n=12) ve deneme grubu (n=12) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ovariohisterektomi randevusu verilmiş olan köpeklerin 8 saat öncesinden gıda alımları durduruldu.

2.2.1. Anestezi ve Ovariohisterektomi Protokolü

Çalışmadaki köpekler, 0,045 mg/kg dozda, deri altı (s.c.) atropin (Atropin, Vetaş) ve 2–3 mg/kg dozda, kas içi (i.m.) ksilazin HCl (Alfazyne %2, Egevet, Türkiye) kullanılarak sedasyon altına alındı. Sedasyondan hemen sonra meloksikam (0.2 mg/kg, s.c., Maxicam, Sanovel, Türkiye) enjeksiyonu gerçekleştirildi. Sedasyon sağlandıktan sonra, 10 mg/kg dozda ketamin HCl (Alfamyne % 2, Türkiye) i.m. yolla uygulanarak anestezi indüksiyonu sağlandı. Genel anestezi yapıldıktan sonra hayvanların karın bölgesinin ventrali tıraş edilerek cerrahi işlem için aseptik şartlarda hazırlandı. Göbek sikatriksi ile pubikal kemer arasındaki bölge linea alba boyunca üç

eşit parçaya ayrılarak orta 1/3'lük bölümden 1,5-3 cm deri ensizyonu yapıldı. Karın boşluğuna ulaşılarak uterus kancası yardımıyla kornu uteriye ait ligament tutularak uterus vücut dışına çekildi. Her iki ovaryumun kranialine ve serviks uterinin önüne ligatür atıldıktan sonra uterus ve ovaryumlar uzaklaştırıldı. Daha önceden sprej tarzında püskürtme aparatı bulunan şişe içerisine konulan %0.9 NaCl kontrol grubunda ovaryumlara, uterus ligamentleri üzerine ve serviks uteri önüne; deney grubuna ise %50 oranında %0.9 NaCl ile seyreltilmiş lidokain, sprej tarzında püskürtülerek uygulandı. Aynı işlemler uterus ve ovaryumlar uzaklaştırıldıktan sonra kontrol ve deneme gruplarında abdominal boşluğun sağına, soluna, kranial ve kaudal kısımlarına püskürtülerek tekrar uygulandı. Median hattaki laparotomi kesisi cerrahi kurallara göre kapatıldı. Son olarak, deri dikişi uygulanmadan önce aynı maddeler ensizyon bölgesine püskürtüldü. Bütün hayvanların anestezi ve operasyon süreleri kayıt altına alındı. Aynı zamanda lokal anestezi toksiditesi ile ilgili olarak kusma ve nöbet gibi bulgular gösteren hayvanlar kayıt altına alındı. Bütün ovariohisterektomi operasyonları aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Bütün hayvanlardan, sedasyon öncesi(T), operasyonun bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde serum kortizol seviyelerinin ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sonraki analizler için 3.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek -20 °C'de muhafaza edildi. Operasyon sonrası hayvanlar hospitalize edildi ve 5 gün süre ile penisilin+streptomisin (20 mg/kg, i.m., Penoksal, Vilsan Türkiye) uygulanarak 10. günün sonunda operasyon hattındaki dikişler uzaklaştırıldı.

Postoperatif dönemde bütün hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi, hayvanların hangi gruplarda olduğunu bilmeyen farklı bir kişi tarafından yapıldı. Ağrının değerlendirilmesi için Modifiye Melbourne Ağrı Skalası kullanıldı (Odette ve Lesley 2013). Her bir hayvanın sedasyon öncesi(T), operasyonun bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde ağrı kontrolleri Modifiye Melbourne Ağrı Skalası'na göre değerlendirildi.

2.2.2. Serum Kortizol, Toplam Antioksidan Durum ve Toplam Oksidan Durum Düzeylerinin Belirlenmesi

Bütün hayvanlardan alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda kortizol düzeyleri, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, duyarlılığı 2.5 ng/ml, ortalama intra ve interassay varyasyon katsayıları sırasıyla % 8.1 ve % 6.6 olan ticari bir kit yardımıyla ELISA metodu (EIA-1887, DRG, USA) ile ölçüldü.

Toplam Antioksidan Durum (TAS) ve Toplam Oksidan Durum (TOS) düzeyleri ticari bir kit yardımı ile ELISA metodu (Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) ile ölçüldü (Erel 2004; Erel 2005). Bu testlerde TAS kitinin duyarlılığının 4µmol/L, ortalama intra ve interassay varyasyon katsayılarının sırasıyla % 3.3 ve % 2.8 olduğu ve TOS kitinin duyarlılığının 1.20 mmol/L, ortalama intra ve interassay varyasyon katsayılarının sırasıyla % 3.9 ve % 3.2 olduğu gözlemlendi.

2.2.3. Oksidatif Stres İndeksinin Belirlenmesi

Çalışmada kontrol ve deneme gruplarında tespit edilen TOS (µmol H₂O₂ Eq/L) değerlerinin, TAS (mmol Trolox Eq/L) değerlerine oranlanması ile elde edilen sonuçlar ile oksidatif stres indeksi belirlendi (Baysal ve ark 2012).

2.2.4. Ağrı Skorlarının Değerlendirilmesi

Bütün hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi, gruptaki hayvanların özelliklerini bilmeyen farklı bir kişi tarafından yapıldı. Ağrının değerlendirilmesi için Modifiye

Melbourne (MM) Ağrı Skalası kullanıldı (Odette ve Lesley 2013). Her bir hayvanın ağrı kontrolleri sedasyon öncesi(T), operasyonun bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde Modifiye Melbourne Ağrı Skalası'na göre gerçekleştirildi (Çizelge 2.1). Ağrı skorlaması sonrasında 9 ve üzerinde skor gösteren köpeklere Butorfanol (0,22 mg/kg, iv Butomidor, Richter Pharma, Avusturya) enjeksiyonu planlandı.

Çizelge 2.1. Modifiye Melbourne Ağrı Skalası (Odette ve Lesley, 2013)

İrk:	Yaş:	Cinsiyet:	Canlı Ağırlık:								Toplam	
UMPS: _____												
	Zaman (Saat)	Skor	Op. öncesi	Op. Sonu	1/2	1	2	4	6	12	24	
Kafesin dışında												
Ses çıkarma (sadece birini seçiniz)*												
Ses yok		0										
Hafif bağılıyor ve durgun		1										
Aralıklı bağılıyor		2										
Devamlı bağılıyor		3										
Postür												
a) Operasyon bölgesini koruyor												
		2										
b) Pozisyon (sadece birini seçiniz)												
Yan yatıyor		0										
Sternal pozisyon		1										
Oturuyor, ayakta veya rahat		1										
Ayakta ve başını sallıyor		2										
Hareket ediyor		1										
Anormal postür ve rahatsız devamlı pozisyon değiştiriyor		2										
Aktivite (sadece birini seçiniz)												
İstirahat halinde												
Uyuyor		0										
Yarı uyanık		0										
Uyanık		1										
Yemek yiyor		0										
Hareketli, devamlı huzursuz adım değiştiriyor		2										
Yuvarlanıyor ve huzursuz		3										
Kafesin içinde												
Mental durum (sadece birini seçiniz)**												
Aşırı sedatize ve durgun		0										
Uysal		1										
İnsanlara karşı ilgisiz		2										
Aşırı arkadaş canlısı		3										
Endişeli ve agresif		4										
Palpasyona yanıt (sadece birini seçiniz)												
Normal bölgenin palpasyonuna izin veriyor		0										
Bölgeye dokunmaya izin veriyor ancak uzaklaşınca gergin veya bölgeye bakıyor		1										
Bölgeye dokunulduğunda inilti artıyor veya ağrı duyuyor		2										
Bölgeye dokunulmasına izin vermiyor		3										
Ses çıkarma (sadece birini seçiniz)*												
Bağırıyor		0										
Bağırıyor ancak oldukça sessiz ve inleme tarzında		1										
Dokunulduğunda bağılıyor		2										
Aralıklı bağılıyor		2										
Devamlı bağılıyor		3										
Toplam skor												

2.2.5. İstatistiksel Analiz

Sunulan çalışmada elde edilen verilerin Shapiro-Wilk değerlerine bakılarak normallik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı araştırıldı (SPSS 16,0). Verilerin normal dağılım gösterdiğinin belirlenmesinin ardından grup içi değerlendirmede tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılırken, gruplar arası değerlendirmeler t test ile gerçekleştirildi. Bütün veriler ortalama \pm standart hata ortalaması (SEM) şeklinde verildi. İstatistiksel olarak önemlilik $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Sunulan çalışmada, kontrol grubunda gerçekleştirilen operasyonların $25,50 \pm 3,50$ dakikada tamamlandığı belirlenirken, deneme grubundaki operasyonların $26,30 \pm 3,35$ dakika içerisinde tamamlandığı tespit edildi. Operasyon sürelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak fark oluşturmadığı tespit edildi.

3.1 Serum Kortizol, Toplam Oksidan Durum ve Toplam Antioksidan Durum Düzeylerinin Değerlendirilmesi

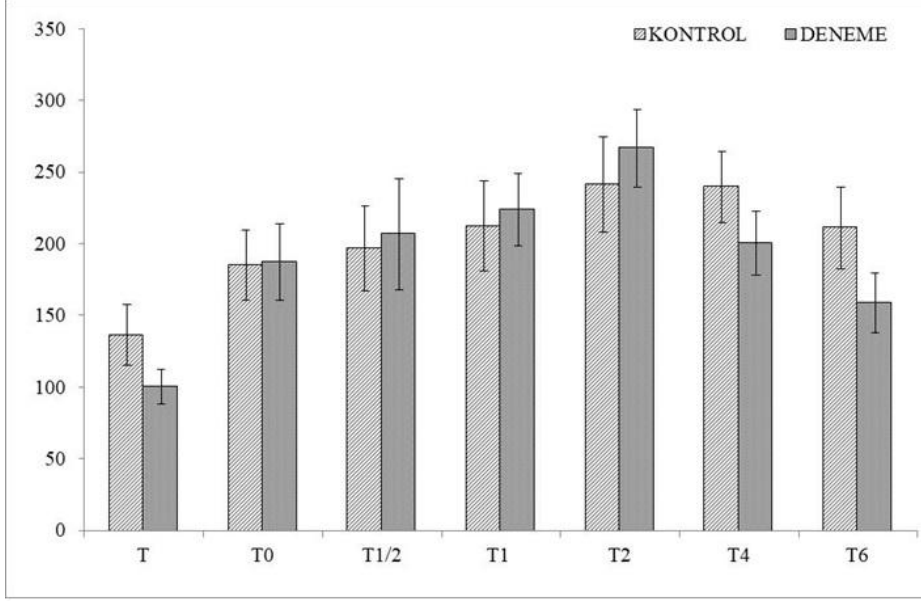
Çalışmada kontrol ve deneme gruplarında elde edilen serum kortizol düzeyleri Çizelge 3.1.'de verilmektedir. Serum kortizol düzeylerinin kontrol grubunda operasyon sonrası 2. saate kadar yükseldiği ve 4. saatten sonra düşmeye başladığı gözlemlendi. Bununla birlikte, ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak fark oluşmadığı izlendi. Benzer şekilde, deneme grubunda da serum kortizol düzeylerinin operasyon sonrası 2. saate kadar yükseldiği ve 4. saatten sonra düşmeye başladığı gözlenirken 1. ve 2. saatteki değerlerin sedasyon sırasında ölçülen değerlere göre istatistiksel fark oluşturacak şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$).

Çizelge 3.1. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum kortizol (ng/dL) düzeyleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T	136.45 ± 21.19	100.34 ± 12.36 ^b
T 0.	184.96± 24.28	187.44 ± 26.73 ^{ab}
T ½.	196.69 ± 29.62	206.98 ± 38.77 ^{ab}
T 1.	212.36 ± 31.23	223.80 ± 24.98 ^a
T 2.	241.45 ± 33.48	266.77 ± 27.18 ^a
T 4.	239.64 ± 24.74	200.32 ± 22.36 ^{ab}
T 6.	211.12±28.41	158.62 ± 20.71 ^{ab}

Üst simgelerde küçük (ab) harfler ile belirtilen değerlerde deneme grubunda istatistiksel olarak fark bulunmaktadır ($p<0.001$).

Çalışmada her bir ölçüm zamanına göre kontrol ve deneme grupları incelendiğinde operasyon sonrası 2. saatten sonra deneme grubunda daha düşük serum kortizol düzeyleri izlenirken bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Kontrol ve deneme gruplarında serum kortizol (ng/dL) düzeylerinin sedasyon öncesi (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi.

Kontrol grubunda TOS değerleri ölçüm zamanlarına göre değerlendirildiğinde sedasyon sırasında ölçülen değerlerin sonraki ölçüm zamanlarında yükseldiği ancak bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (Çizelge 3.2.). Deneme grubunda da benzer şekilde sedasyon sırasında ölçülen değerlerin sonraki ölçüm zamanlarında yükseldiği izlendi. Bununla birlikte, en yüksek TOS değerinin operasyon sonrası 1. saatte oluştuğu ($p < 0.05$) ve ilk ölçüm zamanı hariç diğer ölçüm zamanları ile benzerlik oluşturduğu gözlemlendi. Diğer taraftan, 1. saatteki TOS düzeyinin deneme grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu izlendi ($p < 0.05$).

Çizelge 3.2. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2) ve 4. (T4) Total Oksidan Durum (µmol/L) düzeyleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T	2.65 ± 0.21	2.72 ± 0.37 ^b
T 0.	3.77 ± 0.51	4.47 ± 0.72 ^{ab}
T ½.	3.63 ± 0.68	3.54 ± 0.16 ^{ab}
T 1. *	3.13 ± 0.41	4.93 ± 0.61 ^a
T 2.	3.44 ± 0.43	3.42 ± 0.34 ^{ab}
T 4.	3.82 ± 0.69	4.73 ± 0.58 ^{ab}

Üst simgelerde küçük (ab) harfler ile belirtilen değerlerde deneme grubunda istatistiksel olarak fark bulunmaktadır (p<0.05). *Kontrol ve deneme grupları arasında fark bulunmaktadır (p<0.05).

Gruplardaki total antioksidan durum değerlendirildiğinde kontrol ve deneme gruplarında ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak bir fark oluşmadığı, öte yandan gruplar arasında da farklılık oluşmadığı belirlendi.

Çizelge 3.3. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2) ve 4. (T4) Total Antioksidan Durum (mmol/L) düzeyleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T	1.84 ± 0.06	1.83 ± 0.15
T 0.	1.80 ± 0.09	1.85 ± 0.01
T ½.	1.85 ± 0.09	1.86 ± 0.02
T 1.	1.96 ± 0.23	1.78 ± 0.07
T 2.	1.84 ± 0.01	1.86 ± 0.01
T 4.	1.72 ± 0.10	1.80 ± 0.10

3.2. Oksidatif Stres İndeksinin Belirlenmesi

Kontrol grubundaki OSI değerlerinin operasyon sonunda yükseldiği ve sedasyon sırasında belirlenen değerlere göre yüksek seyrettiği izlenmekle birlikte istatistiksel olarak fark belirlenmedi. Deneme grubu da benzer bir seyir göstermekle birlikte 1. ve 4. saatteki değerlerin operasyon sonrası değerlere göre yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak fark oluşmadığı tespit edildi. Diğer taraftan, kontrol ve deneme grupları arasında da istatistiksel olarak bir fark izlenmedi.

Çizelge 3.4. Sedasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2) ve 4. (T4) Oksidatif Stres İndeksi (TOS/TAS) değerleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T	1.74 ± 0.13	1.84 ± 0.44
T 0.	2.09 ± 0.24	2.41 ± 0.39
T ½.	1.88 ± 0.36	1.89 ± 0.09
T 1.	1.76 ± 0.38	2.80 ± 0.36
T 2.	1.87 ± 0.24	1.83 ± 0.18
T 4.	2.27 ± 0.42	2.65 ± 0.28

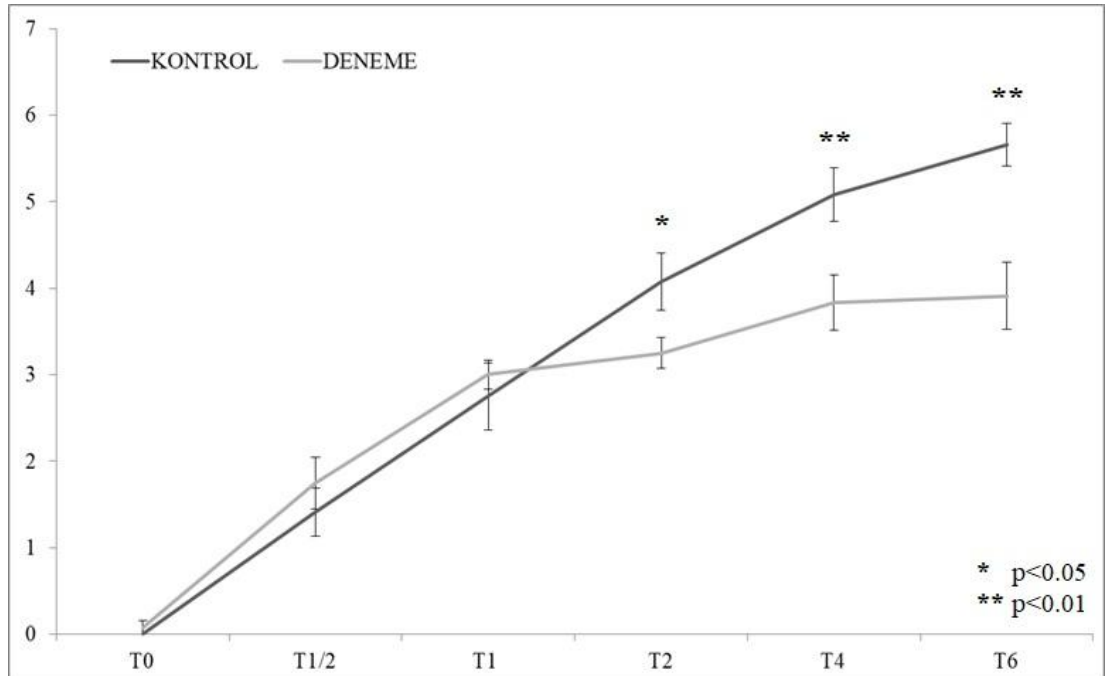
3.3. Ağrı Skorlarının Değerlendirilmesi

Kontrol ve deneme gruplarında operasyon sonrası başlanan ağrı skorlamalarına ait veriler Çizelge 3.5.'te verilmektedir. Kontrol grubundaki ağrı skorlarının 4. saate kadar arttığı ($p<0.000$) ve 6. saatte de bu yüksek ağrı skorunu koruduğu gözlemlendi. Deneme grubundaki ağrı skorunun 1. saate kadar yükseldiği ($p<0.000$) ve takip eden saatlerde aynı kaldığı belirlendi.

Çizelge 3.5. Operasyon bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde Modifiye Melbourne Ağrı Skalası'na göre elde edilen ağrı skorları (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T 0.	0.00 ± 0.00 ^c	0.08 ± 0.08 ^c
T ½.	1.41 ± 0.28 ^d	1.75 ± 0.30 ^b
T 1.	2.75 ± 0.39 ^c	3.00 ± 0.17 ^a
T 2.	4.08 ± 0.33 ^b	3.25 ± 0.18 ^a
T 4.	5.08 ± 0.31 ^{ab}	3.83 ± 0.32 ^a
T 6.	5.66 ± 0.25 ^a	3.91 ± 0.39 ^a

Kontrol ve deneme grupları arasındaki ağrı skorları incelendiğinde 1. saate kadar istatistiksel bir fark oluşmadığı izlenmekle birlikte 2. ($p<0.05$), 4. ($p<0.05$) ve 6. ($p<0.05$) saatlerdeki ağrı skorlarının deneme grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Kontrol ve deneme gruplarında ağrı skorlarının operasyon sonrasında (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi. * $p<0.05$; ** $p<0.01$.

4. TARTIŞMA

Ovariohisterektomi (OHE) köpeklerde yaygın olarak gerçekleştirilen efektif bir cerrahi girişimdir. Bu cerrahi girişim sırasında oluşan doku travması, organ manipülasyonları ve yangı ağrıya neden olmaktadır (Lemke ve ark. 2002). Çoğu çalışmada, OHE geçiren köpeklerin postoperatif 24 saat süresince ağrıya bağlı olarak davranışlarının değiştiği ifade edilmektedir (Hardie ve ark. 1997; Kyles ve ark. 1998; Lemke ve ark. 2002; Tsai ve ark. 2013). Ovariohisterektomi aynı zamanda sağlıklı ve ağrısı bulunmayan hayvanlarda gerçekleştirilen bir cerrahi girişimdir. Bu bakımdan OHE, köpeklerde postoperatif ağrının değerlendirmesinde, analjezik ilaçların etkisinin ortaya konulmasında ve ağrı çalışmalarında yaygın olarak tercih edilen iyi bir model olarak karşımıza çıkmaktadır (Benson ve ark. 2000; Devitt ve ark. 2000; Slingsby ve ark. 2006; Michelsen ve ark. 2012; Tsai ve ark. 2013). Sunulan bu çalışmada, köpeklerde intraperitoneal ve ensizyonal olarak uygulanan lidokainin postoperatif ağrı üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Deneyimli veteriner hekimler (10 yıl ve üzeri çalışan) tarafından gerçekleştirilen OHE operasyonlarının 13-28 dakika (dk) arasında (ortalama 17 dk) değiştiği, bununla birlikte deneyimsiz operatörlerde bu sürenin 55-130 dk (ortalama 87 dk) arasında olduğu ifade edilmektedir (Michelsen ve ark. 2012). Diğer taraftan, standart OHE süresinin ortalama $18,3 \pm 3,9$ dk, laparoskopik OHE süresinin ise $20,8 \pm 4$ dk olduğu bildirilmektedir (Devitt ve ark. 2005). Bu çalışmada, bütün köpeklerde standart OHE uygulanırken, operasyonlar tecrübeli bir veteriner hekim tarafından gerçekleştirildi. Kontrol grubunda gerçekleştirilen operasyonların $25,50 \pm 3,50$ dakikada tamamlandığı belirlenirken, deneme grubundaki operasyonların $26,30 \pm 3,35$ dakikada sonlandırıldığı belirlendi. Aynı zamanda bütün OHE girişimleri yaklaşık olarak 2-3 cm'lik ensizyondan gerçekleştirilmiş olup, operasyon sırasında gereksiz manipülasyonlardan kaçınıldı. Operasyon sürelerinin yukarıda aktarılan literatürveriler ile (Devitt ve ark. 2005; Michelsen ve ark. 2012) benzerlik gösterdiği gözlemlendi.

Lidokain gibi lokal anestezipler veteriner hekimlikte analjezik olarak geniş kullanım alanı bulmakla birlikte diğer analjezik ajanlardan farklı olarak sensorik sinir liflerini tamamen bloke ederler ve sentral sensitizasyonu önleyerek ağrının gelişmesini engellerler (Lemke ve Dawson 2000). Sunulan çalışmada, OHE yapılan köpeklerde analjezik olarak kullanım alanı lidokainin postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

İntraperitoneal analjezi oluşturabilmek için yüksek hacimde lokal anestezi uygulamasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek hacimde kullanılan lokal anesteziplerin de doza bağlı olarak sedasyon, kusma, tremor veya nöbet oluşturmaları gibi bir takım yan etkileri bulunmaktadır (Caprener 2004; Kim 2012). Sunulan çalışmada lidokain uygulamasının kusma, tremor veya nöbet geçirme gibi herhangi bir komplikasyon oluşturmadığı izlendi.

Köpeklerde çevresel değişiklikler, anestezi ve operatif işlemler sırasında hipotalamus- hipofiz-adrenal eksen tarafından bir yanıt oluşmakta ve bu yanıtın da en önemli göstergesinin kortizol olduğu ifade edilmektedir (Church ve ark. 1994). Kortizol, cerrahi stresin belirlenmesinde spesifik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, köpeklerde çeşitli operatif işlemler sırasında kortizol konsantrasyonlarında meydana gelen artışların cerrahi girişimden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Mathews ve ark. 1992; Frank ve ark. 1992; Fox ve ark 1994; Yılmaz ve ark. 2014).

Stres oluşturan şartlarda oluşan prostaglandinler (Bugajski ve ark., 2004; Rettori ve ark., 2009), siklooksijenaz (COX) enzimi inhibisyonu aracılığıyla dolaylı olarak serum kortizol düzeyinin azalmasını sağlayabilmektedirler (Yılmaz ve ark. 2014). Sunulan çalışmada, deneme ve kontrol gruplarına premedikasyon sırasında meloksikam uygulamasının, COX2 enzim inhibisyonu oluşturmaları nedeniyle akut dönemde prostaglandin inhibisyonunu sağlayamadığı düşünülmektedir. Diğer

tarafından, meloksikam enjeksiyonu yapılmış köpeklerde ovariohisterektomi sonrası 2,5 saate kadar serum kortizol seviyelerinin yüksek seyrettiği ifade edilmektedir (Yılmaz ve ark. 2014). Köpeklerde standart OHE ve laparoskopik OHE uygulamalarından sonra postoperatif 1 ve 2. saatlerde kortizol konsantrasyonlarının başlangıç değerlere göre yükseldiği belirtilmektedir (Devitt ve ark. 2005). Öte yandan köpeklerde laparoskopik OHE girişiminde periton içi lokal anestezi uygulamasında kortizol düzeylerinin serum fizyolojik uygulamalarına göre daha hızlı azaldığı aktarılmaktadır (Kim ve ark. 2012). Sunulan bu çalışmada, literatür verilerine (Devitt ve ark. 2005; Kim ve ark. 2012) benzer olarak kontrol ve deneme gruplarında postoperatif süreçte serum kortizol düzeylerinin yükseldiği belirlendi. Diğer taraftan istatistiksel olarak farklılık olmamakla birlikte, deneme grubunda 4. ve 6. saatlerdeki kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu izlendi. Buna ilaveten, deneyimsiz cerrahlar tarafından yapılan OHE girişimlerinde operasyon süresinin uzamasının postoperatif kortizol seviyesini arttırdığı aktarılmaktadır (Michelsen ve ark. 2012). Bu bulgulardan hareketle, çalışmada kullanılan denek sayısı ayrı tutulduğunda; lidokain uygulamasının daha az travma yapılmaya özen gösterilerek yapılmış cerrahi girişimlerde kortizol seviyesini düşürmede etkili olmadığı düşünülmektedir. Dolayısıyla, daha az cerrahi manüplasyon ile makul sürelerde gerçekleştirilen operasyonlarda kortizol seviyesinin kontrol altında tutulabileceği ileri sürülmektedir.

Oksidatif stres, herhangi bir cerrahi girişim sonrası oluşan hücresel yıkıma bağlı olarak meydana gelen (Sies, 1997) ve postoperatif süreci olumsuz etkileyebilecek bir durumdur (Lee ve Kim, 2014). Organizma, antioksidanlar ile organları oksidatif strese karşı korumaya yönelik bir yanıt oluşturmaktadır (Erel 2004). Sunulan çalışmada, sırasıyla total oksidatif ve oksidatif strese karşı oluşan yanıtın değerlendirilmesi için serum TOS ve TAS değerleri ölçüldü. Kontrol grubunda TOS değerleri arasında istatistiksel bir fark olmamakla birlikte, deneme grubunda en yüksek TOS değerinin operasyon sonrası 1. saatte olduğu ($p < 0.05$) ve bu saatteki ölçümün kontrol grubuna göre de yüksek olduğu izlendi. Gruplardaki TAS düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol ve deneme gruplarında ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak bir fark oluşmadığı, öte yandan gruplar arasında da farklılık oluşmadığı

belirlendi. Lidokain temel etki mekanizmasını sodyum kanalları üzerinden göstermekle birlikte, serebrokortikal sinir terminallerinden glutamat salınımını azaltırlar ve nörokininler ile tromboksan A2 üretimini inhibe ederek endojen opioidlerin salınımını sağlarlar (Lauretti 2008). Lidokain diğer lokal anesteziyelere (bupivakain; 180-600 dakika) göre etkisini göstermek için daha hızlı hareket etmekte ve 90-200 dakika arasında orta düzeyde bir analjezi sağlamaktadır (Lumb ve Jones 1996). Öte yandan, mezovaryumlara OHE öncesi lidokain infiltrasyonunun anestezi ihtiyacını azaltmadığı ve yüksek oranda hematomlara neden olduğu aktarılmaktadır (Bubalo ve ark. 2008). Lokal anesteziyelere kas içi ve deri altı olarak ensizyon hattına uygulanması yoğun yangı, dalak laserasyonu ve fitiklaşması gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Fitzpatrick et al. 2010).Sunulan çalışmada, lokal anesteziyelere uygulamasının oksidan aktiviteyi azalması beklenmekteydi. Ne var ki; TOS değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek seyretmesinin nedeninin bu anesteziyelere ajana bağlı olarak şekillenen yangıdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kontrol ve deneme gruplarında ölçüm zamanlarına göre ve birbirleri arasında OSI değerlerinin istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi. Abdominal organlarda gerçekleştirilen cerrahi girişimin özellikle enterositlerdeki oksidatif strese öncülük ettiği ve 24 saat boyunca da devam ettiği ifade edilmektedir (Anup ve ark., 1999). Diğer taraftan, cerrahi girişimin uygulanıp uygulanmamasının total antioksidan değerleri değiştirmediği ifade edilmektedir (Szymczyk ve ark. 2003). Sunulan çalışmada, TOS değerlerinde farklılık olmasına rağmen OSI değerlerinde bir değişiklik oluşmamasından dolayı lidokain uygulamasının oksidatif stres yönetiminde etkili olmadığı ileri sürülmektedir.

Ağrının değerlendirilmesinde öznel bir yaklaşım olmasına rağmen günümüzde ağrı skorlama sistemlerinden yararlanılmaktadır. Bunlar arasında sıklıkla kullanılan ve geçerliliği onaylanan ağrı skorlama sistemleri arasında Glasgow kompozit ağrı skalası ve kısa formu (Reid ve ark. 2000; Mathews ve ark. 2014; Epstein ve ark. 2015), Ontarino Veteriner Koleji ağrı skalası (Mathews, 2000), Melbourne ağrı skalası (UMPS) (Firth ve Haldane 1999; Hansen 2003) ve Modifiye Melbourne ağrı skalalarının yer aldığı ifade edilmektedir (Odete ve Lesley 2013).

Sunulan bu çalışmada, uygulamasının basit ve pratik olması açısından postoperatif süreçte ağrının değerlendirilmesinde Modifiye Melbourne ağrı skalası tercih edildi. Carpenter ve ark (2004), OHE sonrası intraperitoneal ve enzisyonel lidokain ve bupivakain uyguladıkları köpeklerde, postoperatif ağrının bupivakain grubunda kontrol ve lidokain grubuna göre daha düşük olduğunu aktarmaktadırlar. Campagnol ve ark. (2012), OHE yapılan köpeklerde intraperitoneal veya ensizyonel bupivakain uygulamalarının serum fizyolojik uygulamasına göre daha etkili olduğunu tespit ettiklerini belirtmektedirler. Sunulan çalışmada, kontrol grubundaki ağrı skorlarının 4. saate kadar arttığı ($p<0.000$) ve 6. saatte de bu yüksek ağrı skorunu koruduğu gözlemlendi. Deneme grubundaki ağrı skorunun 1. saate kadar yükseldiği ($p<0.000$) ve takip eden saatlerde aynı kaldığı belirlendi. Öte yandan, deneme grubundaki ağrı skorlarının 2. 4. ve 6. saatlerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Çalışmada elde edilen verilerin lokal anestezipler ile yürütülmüş diğer çalışmalarla (Carpenter ve ark. 2000, Campagnol ve ark. 2012) benzerlik gösterdiği izlendi. Bununla birlikte, ağrı skorlama sisteminin palpasyon da dahil olmak üzere pek çok davranış değişikliğini izleme üzerine temel almış olması ve lokal anesteziğe bağlı bölgesel duyunun azalmasına bağlı olarak ağrı düzeyinin yönetiminde lokal anestezi kullanılabileceği ileri sürülebilir.

5. SONUÇ

Sunulan çalışmada, operasyonları optimal sürede ve mümkün olan en az manüplasyon ile gerçekleştirilmesinin postoperatif stres yönetiminde önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Bunun yanı sıra, operasyon sonrası ağrı yönetiminde intraperitoneal ve ensizyonal olarak lidokain uygulamasının etkili olduğu ifade edilmekle birlikte oksidatif stres yanıt açısından post operatif sürecin uzun sürede takip edileceği çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varıldı.

ÖZET

Ovariohisterektomi yapılan köpeklerde lidokainin postoperatif ağrı ve oksidatif stres üzerine etkisi

Sunulan çalışmada, ovariohisterektomi yapılan köpeklerde intraperitoneal ve ensizyonal olarak sprey şeklinde kullanılan lidokainin, operasyon sonrası stres ve oksidatif stres ile ağrı yönetiminde etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada, köpekler rastgele olacak şekilde kontrol grubu (n=12) ve deneme grubu (n=12) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunda ovaryumlara, uterus ligamentleri üzerine, serviks uteri önüne abdominal boşluğun sağına, soluna, kranial ve kaudal kısımları ile ensizyon bölgesine sprey tarzında % 0.9 NaCl, deney grubunda ise % 50 oranında % 0.9 NaCl ile seyreltilmiş lidokain uygulandı. Serum kortizol, total antioksidan durum (TAS) ve total oksidan durum (TOS) ölçümü için sedasyon öncesi, operasyonun bitimi, operasyon sonrası ½. saat ile 1., 2., 4. ve 6. saatlerde venöz kan örnekleri alındı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) TOS/TAS oranları belirlenerek hesaplandı. Ağrının değerlendirilmesi için Modifiye Melbourne (MM) Ağrı Skalası kullanıldı.

Serum kortizol düzeyleri kontrol grubunda fark oluşturmazken deneme grubunda operasyon sonrası 2. saate kadar yükseldiği ve 4. saatten sonra düşmeye başladığı gözlemlendi ($p<0.001$). Çalışmada her bir ölçüm zamanına göre kontrol ve deneme grupları arasında fark izlenmedi. Gruplardaki TAS değerlerinin kontrol ve deneme gruplarında ölçüm zamanlarında ve gruplar arasında farklılık oluşturmadığı belirlendi. Kontrol grubunda TOS değerleri fark oluşturmazken deneme grubunda sedasyon sırasında ölçülen değerlerin sonraki ölçüm zamanlarında yükseldiği ve en yüksek TOS değerinin operasyon sonrası 1. saatte olduğu ($p<0.05$) izlendi. Diğer taraftan, 1. saatteki TOS düzeyinin deneme grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$). Kontrol ve deneme gruplarında ölçüm zamanlarında ve gruplar arasında OSI değerlerinin istatistiksel olarak bir fark izlenmedi.

Kontrol grubundaki ağrı skorlarının 4. saate kadar arttığı ($p<0.000$) ve 6. saatte de bu yüksek ağrı skorunu koruduğu gözlemlendi. Deneme grubundaki ağrı skorunun 1. saate kadar yükseldiği ($p<0.001$) ve takip eden saatlerde aynı kaldığı belirlendi. Deneme grubunda ağrı skorlarının 2. ($p<0.05$), 4. ($p<0.05$) ve 6. ($p<0.05$) saatlerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, operasyon sonrası ağrı yönetiminde intraperitoneal ve ensizyonal olarak lidokain uygulamasının etkili olduğu ifade edilmekle birlikte

oksidatif stres yanıt açısından postoperatif sürecin uzun sürede takip edileceği çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Ağrı, kortizol, lidokain, ovariohisterektomi, postoperatif ağrı.

SUMMARY

Effect of lidocaine on postoperative and oxidative stress and pain in ovariohysterectomized dogs

In the present study, it was aimed to investigate the effect of intraperitoneal and incisional sprayed lidocaine on postoperative stress, oxidative stress and pain in ovariohysterectomized dogs.

Dogs were randomly divided into control (n=12) and experiment (n=12) groups. Control group was received sprayed 0.9 % NaCl to ovaries, uterine broad ligaments, cervix uteri and left, right, cranial and caudal parts of abdominal cavity and finally incision side, whereas lidocaine 50% diluted by 0.9 % NaCl was sprayed in experiment group. Venous blood samples were collected before sedation, end of surgery, ½ , 1, 2, 4 and 6 hours after surgery to measure the concentrations of serum cortisol, total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS). Oxidative stress index (OSI) was calculated by the determination of the rate of TOS/TAS. Modified Melbourne Pain Scale was used to score pain.

The concentrations of cortisol did not differ in control group, whereas it was seen that cortisol increased during 2. hour and decreased after 4. hour in experiment group ($p<0.001$). There was no significant difference between groups. It was observed that TAS did not differ in groups as well as between groups. The concentrations of TOS did not show any significant difference in control group, whereas values were high as compared the values detected before sedation and the highest value was determined at 1 hour after surgery in experiment group ($p<0.05$). Moreover, the TOS detected at 1 hour after surgery was higher in experiment group than those detected in control group ($p<0.05$). The rate of OSI did not differ at all calculated times in groups and between groups. It was found that the pain scores increased until 4 hour after surgery and remained stable ($p<0.001$), whereas it increased until 1 hour after surgery and remained stable in experiment group ($p<0.001$). The pain scores in experiment group were lower than those detected at 2 ($p<0.05$), 4 ($p<0.05$) and 6 ($p<0.05$) hours after surgery in control group.

In conclusion, it was stated that the intraperitoneal and incisional lidocaine treatment was effective on management of postoperative pain, however further studies are needed to observe the oxidative stress during postoperative process.

Key words: Pain, cortisol, lidocaine, ovariohysterectomy, postoperative pain.

KAYNAKLAR

- ALAÇAM E. Üremenin Kontrolü. In: Alaçam E.(ed). Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. 3.Baskı, Medisan, Ankara, 2001: 77–80.
- ALKAN F (1995). Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Semineri.
- ANUP, R., APARNA, V., PULIMOOD, A. BALASUBRAMANIAN, K. A. (1999).Surgical stress and the small intestine: role of oxygen free radicals. *Surgery* 125: 560-569.
- ASPENBERG P (2005). Drugs and fracture repair, *Acta Orthopeda*, 76, 6, 741-748.
- BEDNARSKİ RM (1989). Anesthesia and pain control, *Veterinary Clinics of North America*, 19, 6, 1223-1238.
- BENSON, G.J., GRUBB, T.L., NEFF- DAVIS, C., OLSON, W.A., THURMON, J.C., LINDNER, D. L., VANİO, O. (2000). Perioperative stress response in the dog: effect of preemptive administration of medetomidine. *Veterinary surgery*, 29(1): 85-91.
- BLOOMBERG MS. Surgical neuteringand non surgical alternatives. *Journal of The American Veterinary Medical Association* 1996; 208 (4): 517–519.
- BOOTH NH, MCDONALD LE (1991). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Sixth Edition, Ames, USA, 407-439.
- BROWN DL, MACKEY DC (1993). Management of postoperative pain: Influence of anesthetic and analgesic choice, *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, 68, 768-777.
- BUBALO, V, MOENS, YP, HOLZMANN, A et al. (2008). Anaesthetic sparing effect of local anaesthesia of the ovarian pedicle during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 537– 542.
- BUGAJSKİ J, GADEK-MICHALSKA A, BUGAJSKİ AJ (2004) Nitric oxide and prostaglandin systems in the stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by neurotransmitters and neurohormones. *J Physiol Pharmacol* 55: 679-703.
- BUVANENDRAN A ANDKROIN JS (2007). Useful adjuvants for postoperative pain management, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 21, 1, 31-49.

- CARPENTER, R.E., WILSON, D.V., EVANS, A.T. (2004) Evaluation of intra peritoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Vet Anaesth Analg* 31, 46–52.
- CONCANNON PW. Reproductive endocrinology, contraception and pregnancy termination in dogs. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC (eds.). *Textbook of Veterinary*
- CONCANNON PW, MEYERS-WALLEN VN. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991; 198 (7): 1214–1225.
- CHURCH, D. B., NICHOLSON, A. I., ILKIW. J. E. EMSLIE, D. R. (1994) Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science* 56,129-131.
- DEVITT, C.M., COX, R.E., HAILEY, J.J. (2005). Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), 921-927.
- EREL, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin. Biochem.* 37: 277-285.
- FILOS KS, VAGIANOS CE. (1999). Pre-emptive analgesia: How important is it in clinical reality, *European Surgical Research*, 31, 122-132.
- FITZPATRICK, CL, WEIR, HL, MONNET, E (2010). Effects of infiltration of the incision site with bupivacaine on postoperative pain and incisional healing in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 237, 395– 401.
- FOX, S.M., MELLOW, D. J., FIRTH, E. C., HODGE. H. LAWOKO, C.R.O. (1994) Changes in plasma cortisol concentrations before. During and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Research in Veterinary Science* 57,110-118.
- FRANK, L. A., KUNKLE, G. A. BEALE, K. M. (1992) Comparison of serum cortisol concentrations before and after intradermal testing in sedated and nonsedated dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200,507-510.
- GOBELLO C. (2004). Long term release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction. *EVSSAR Proceedings, IV EVSSAR Congress.* 161–164.
- GURGEL BCV, RIBEIRO FV, JUNIOR FHN, SALLUM AW, SALLUM EA, TOLEDO S AND CESATI MZ (2005). Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects, *Braz Oral Res*, 19, 4, 312-6.

- HANSEN BD (1994). Analgesic therapy, *The Compendium*. 868-875. *Internal Medicine*. Fourth edition. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1995;1625–1636.
- HARDIE, E.M., HANSEN, B.D., CARROLL, G.S. (1997) Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal *Appl Anim Behav Sci* 51, 111–128.
- HINGH IHJT, Goor HV, Man BM, Lome RMLM, Bleichrodt RP and Hendriks T (2006) Selective cyclo-oxygenase 2 inhibition affect ileal but not colonic anastomotic healing in the early postoperative period, *British Journal of Surgery*, 93, 489-497.
- JANSSENS LAA, ROGERS PAM, SCHOEN AM (1988). Acupuncture analgesia: a review, *The Veterinary Record*, 122, 355-358.
- JAVMA, Epidural anesthesia with bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs, 230, 1, 45-51
- JENKINS WL (1987) Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: An overview *JAVMA*, 191, 10, 1231-1240.
- KALKAN C, HOROZ H. (2001). Pubertas ve Seksüel Sikluslar. In: ALAÇAM E.(ed). *Evcil Hayvanlarda Dogum ve İnfertilite*. 3.Baskı, Medisan, Ankara: 23–40.
- KAYAALP SO (1990). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 2. Cilt, 5. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara.
- KIRŞAN İ.(2000). Köpek ve Kedilerde Kontrasepsiyon. *İVHO Dergi*, 1: 41–43.
- KIM, J., LEE, K. S., KONG, S. W., KIM, T., KIM, M. J., PARK, S. B., & LEE, K. H. (2014). Correlations between electrically quantified pain degree, subjective assessed visual analogue scale, and the Mc Gill pain questionnaire: a pilot study. *Animals of rehabilitation medicine*, 38(5), 665.
- KIM, Y.K., LEE, S.S., SUH, E.H., LEE, L., LEE, H. C., LEE, H. J., YEON, S.C. (2012). Sprayed intraperitoneal bupivacaine reduces early postoperative pain behavior and biochemical stress response after laparoscopic ovariohysterectomy in dogs. *The Veterinary Journal*, 191(2), 188-192.
- KUSTRITZ MVR. (1998). Early spay and neuter. *Managing Canine Reproduction*, *Veterinary Learning Systems*: 29–31.
- KYLES, A.E., HARDIE, E.M., HANSEN, B.D., PAPICH, M.G. (1998). Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Research in veterinary science*, 65(3), 245-251.

- LAURETTI GR. (2008). Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*; 58(3): 280–286.
- LEAKE R AND BRODERICK JE (1998). Treatment efficacy of acupuncture: a review of the research literature, *IntMed*, 1, 3, 107-115.
- LEMKE, K.A., RUNYON, C.L., HORNEY, B.S. (2002) Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 221, 1268–1275.
- LEMKE, K.A., DAWSON, S.D. (2000) Local and Regional Anaesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:839-857.
- LOBETTI RG AND JOUBERT KE (2000) Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs, *AJVR*, 61, 12, 1501-1507.
- LUMB, WV AND JONES, EW. in: JC THURMON, WJ TRANQUILLI, GJ BENSON (Eds.) *Veterinary Anesthesia*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; 1996: 330–336
- MATHEWS KA, PALEY DM, FOSTER RA, VALLIANT AE, YOUNG SS (1996) A comparison of Ketorolac with Flunixin, Butorphanol, and Oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs, *Can. Vet. J.*, 37, 557-567.
- MATTHEWS, N. S., HARTSFIELD, S. M., MCDONALD, D. E., HUNTER, J. F., AMOSS, M. S., SLATER, M. R. (1992) Evaluation of pain/stress following ovariohysterectomy in dogs using spectral heart rate analysis and plasma cortisol levels. Proceedings of the 17th Annual Meeting of the American College of Veterinary Anesthesiologists. New Orleans.
- MAX MB, DONOVAN M, MIASKOWSKI CA. (1995) American Pain Society Quality of Care Committee: Quality improved guide lines for the treatment of acute pain and cancer pain: *JAMA*; 274: 1874-80.
- MCENTEE K. (1990). *Reproductive pathology of domestic mammals*. Academic Press, Inc. San Diego, California, USA.; 154.
- MEHENDALE AW, PATRICK D AND GOLDMAN M (2004). Managing Chronic-Pain Patients in the New Millennium: Clinical Basis and Regulatory Viewpoint from Texas, *Pain Practice*, 4, 2, 105-129.
- MICHELSSEN, J., HELLER, J., WILLS, F., NOBLE, G. K. (2012). Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Australian veterinary journal*, 90(12), 474-478.

- MOORJANI N, ZHAO F, TIAN Y, LIANG C, KALUBA J AND MAIWAND MO (2001) Effects of cryoanalgesia on post-thoracotomy pain and on the structure of intercostal nerves: a human prospective randomized trial and a histological study, *European Journal of Cardio Thoracic Surgery*, 20: 502-507.
- MÜLER-DECKER K, HIRSCHNER W, MARKS F AND FÜRSTENBERGER G (2002). The effect of cyclooxygenase isozyme inhibition on incisional wound healing in mouse skin, *The Journal of Investigative Dermatology*, 119, 5, 1189-1195.
- NOYAN, A . (1993). *Fizyoloji Ders Kitabı*, 7. Baskı, Meteksan A.Ş., Ankara.
- NICHOLSON G, BURRIN JM, HALL GM (1998) Perioperative Steroid Supplementation, *Anaesthesia*, 53: 1091-1104.
- OKKENS A, DIELMAN S, VANDERGAAG I. (1981) Gynaecological complications following ovariectomy in dogs, due to partial removal of the ovaries or inflammation of the uterocervical stump. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*; 106 (22): 1142-1158.
- OLSON PN, JOHNSTON SD (2002). New developments in small animal population control. *J Am Med Assoc*, 1993: 904-909.
- PADDLEFORT RR (1999) *Manual of Small Animal Anesthesia*, Second Edition, W.B. Saunders Company.
- POLLARI FL, BONNETT BN, SHEENA CB, MEEK AH, ALLEN DG. (1996). Postoperative complications of elective surgeries in dogs and cats determined by examining electronic and paper medical records. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 208 (11): 1882–1886.
- POWER I, BARRATT S (1999) Analgesic agents for the postoperative period, *Surgical Clinics of North America*, 79, 2, 275-295.
- RAJAGOPAL, M. R. (2006). Pain—basic considerations. *Indian J Anaesth*, 50(5), 331-4.
- READING AE. Testing pain mechanisms in persons in pain: WALL PD, MELZACK R (eds) *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Singapore 1989: 269.
- REIMER-KENT J. (2003). From the orthopractice: Preventing pain after cardiac surgery. *Am J Crit Care*; 12: 136-43.
- RETTORI V, FERNANDEZ-SOLARI J, MOHN C, ZORRILLAZUBILETEMA, DE LA CAL C, PRESTI FILIPPO JP, DE LAURENTIIS A (2009) Nitric oxide at the crossroad of immuno neuroendocrine interactions. *Ann NY Acad Sci* 1153: 35-47.
- SCHAFFER M AND BARBUL A (1998) Lymphocyte function in wound healing and following injury, *British Journal of Surgery*, 85, 444-460.

- SCHECTER WP, BONGARD FS, GAINOR BJ, WELTZ DL, HORN JK (2002). Pain control of out patient surgery, *J. Am. Coll. Surg.*, 195, 1, 95-104.
- SIES, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.* 82: 291-295.
- SLINGSBY, L.S., MURISON, P.J., GOOSSENS, L., ENGELEN, M., WATERMAN-PEARSON, A.E. (2006). A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 33(5): 313-327.
- SMITH LJ, SHIH A, MILETIC G, MILETIC V (2002). Continual systemic lidocaine infusion provides analgesia in an animal model of neuropathic pain, *Pain*, 97: 267-273.
- SMITH LJ, BENTLEY E, SHIH A AND MILLER PE (2004). Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31, 53-63.
- SZYMCZYK, G., BELTOWSKI, J., MARCINIÁK, A., KOTARSKI, J. (2003). Assessment Of Serum Lipid Peroxide Levels And Antioxidant Status in Females Who Had Undergone Total Abdominal Hysterectomy Without Closing of the Peritoneum. *Ginekol Pol*, 74, 1397-403.
- ŞANLI Y AND KAYA S (1994) *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri*, 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.
- TSAI, T.Y., CHANG, S.K., CHOU, P.Y., YEH, L.S. (2013). Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary anesthesia and analgesia*, 40(6), 615-622.
- ÜNAL F. (2003). Postkoital LHRH uygulamasının dişi tavşanlarda kontraseptif etkisinin araştırılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.
- VERSTEGEN J, ONCLIN K. Estrous control in the bitch. *WSAVA Proceedings*, 27 WSAVA Congress, 2002.
- YILMAZ O, KORKMAZ M, JAROSZEWSKI JJ, YAZICI E, ULUTAS E, SARITAS ZK (2014). Comparison of flunixin meglumine and meloxicam influence on postoperative and oxidative stress in ovariohysterectomized bitches. *Polish J Vet Sci* 17 (3), 493-499.
- WEINBROUM AA, WEISENBERG M, RUDICK V et al. (2000) Flumazenil Potentiation of 498 Post operative Morphine Analgesia. *The Clinical Journal of Pain* 16, 193-199.

ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim Ender ÇOLAK, 1991 yılında İzmir'in Bornova ilçesinde doğdu. İlkokula Bornova Suphi Koyuncu İlkokulunda başlayarak ilkokul eğitimini Muğla ili Fethiye İlçesinde Yunus Nadi İlköğretim okulunda tamamladı. Ortaöğretime yine Yunus Nadide başlayan Ender ÇOLAK Ortaöğretimini Muğla Emirbeyazıt Ortaokulunda tamamladı. Lise hayatını Muğla Anadolu lisesinde tamamlayarak 2009 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde üniversite eğitimine başlayarak 2014 yılında mezun oldu. Mezun olup yüksek lisans eğitimine başlarken, tanıştığı meslek büyüğü Veteriner Hekim Volkan Cenk ÖZKAN ile birlikte saha tecrübesi kazanıp Alo Veteriner Kliniğinde klinik sahibi ve klinisyen hekimliğe başlamış bulundu. Sonrasında İzmir ili Torbalı ilçesinde Tepeköy Veteriner Kliniğini açarak klinisyen hekimliğine burada devam etti. Son olarak ise 2018 yılında Muğla Büyükşehir Belediyesi Tarımsal Hizmetler Dairesinde Veteriner Hekim olarak görev aldı ve halende bu görevinde devam etmektedir.