YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI

KÖPEKLERDE OVARİOHİSTEREKTOMİ (OHE) OPERASYONLARINDA BUPİVAKAİN-LİDOKAİN KOMBİNASYONUNUN ENSİZYON HATTINDA ve/veya OVARYUM ÇEVRESİNDE KULLANIMININ POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

Gökhan ULUKAN

Lefkoşa
Nisan, 2023

Gökhan ULUKAN
Köpeklerde ovariohisterektomi (OHE) operasyonlarında bupivakain-lidokain kombinasyonunun ensizyon hattında ve/veya ovaryum çevresinde kullanımının postoperatif analjezik etkileri
DOKTORA TEZİ
2023

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI

KÖPEKLERDE OVARİOHİSTEREKTOMİ (OHE) OPERASYONLARINDA BUPİVAKAİN-LİDOKAİN KOMBİNASYONUNUN ENSİZYON HATTINDA ve /veya OVARYUM ÇEVRESİNDE KULLANIMININ POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

Gökhan ULUKAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma Eser ÖZGENCİL
Eş Danışman
Prof. Dr. Zeynep PEKCAN

Lefkoşa
Nisan, 2023

Onay

Gökhan ULUKAN tarafından hazırlanan **"Köpeklerde Ovariohisterektomi (OHE) Operasyonlarında Bupivikain-Lidokain Kombinasyonunun Ensizyon Hattında ve/veya Ovaryum Çevresinde Kullanımının Postoperatif Analjezik Etkileri"** başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak 06.04.2023 tarihinde kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Juri Başkanı:	Prof. Dr. Zülfükar Kadir Sarıtaş	
Juri Üyesi:	Prof. Dr. A. Perran Gökçe	
Juri Üyesi:	Prof. Dr. Deniz Seyrek-İntaş	
Eş Danışman:	Prof. Dr. Zeynep Pekcan	
Danışman:	Prof. Dr. Fatma Eser Özgencil	

Anabilim/ Anasanat Dalı Başkanı Onayı

06/04./2023

Prof. Dr. F. Eser Özgencil

Anabilim/Anasanat Dalı Başkanı

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

...../..../ 2023

Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer

Enstitü Müdürü

Scanned with CamScanner

Etik İlkelere Uygunluk Beyanı

Bu tezin içinde sunduğum verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kurallar gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Gökhan ULUKAN
06/04/2023

,

Teşekkür

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Fatma Eser Özgencil'e, eş danışmanım Prof. Dr. Zeynep Pekcan'a ve sayın hocam Prof. Dr. Zülfükar Kadir Sarıtaş'a desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen arkadaşım Dr. Gül Çıray Akbaş Güngör ve aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Gökhan ULUKAN

Özet

Köpeklerde Ovariohisterektomi (OHE) Operasyonlarında Bupivakain-Lidokain Kombinasyonunun Ensizyon Hattında ve/veya Ovaryum Çevresinde Kullanımının Postoperatif Analjezik Etkileri

Ulukan, Gökhan
Doktora, Cerrahi Anabilim Dalı
Nisan 2023, 69 Sayfa

Çalışmada farklı ırk ve yaşta 30 adet dişi köpekte orta şiddette ağrı oluşumuna neden olan ovariohisterektomi (OHE) operasyonunun intraoperatif bupivakain-lidokain (BLK) kombinasyonunun nonsteroid antiinflamatuvar olan meloksikam ile birlikte kullanımının erken postoperatif dönemde Glasgow Ağrı Skalası (GAS) ve ağrı mediatörleri üzerine olan etkinliği araştırıldı. Bu amaçla köpekler rastgele 3 eşit gruba ayrıldı (G1, G2 ve G3). Grup 1 ve Grup 2 de ovaryumların alınmasından 10 dakika önce bursa ovarium içine, G1 de ise abdomene girilmeden 10 dakika önce ensizyon hattına linear tarzda BLK uygulaması yapıldı. Grup 3 kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar arası ağrı mediatörleri ile GAS parametrelerinin karşılaştırılmasında, postoperatif 0, 2, 4, 8 ve 24. saatte yapılan GAS sonuçları ile aynı periyotlarda ölçülen kortizol, TNF-α, IL1- β ve NO ölçümleri arasındaki parametreler incelendiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Postoperatif 24. saatte TNF-α ölçümü ile Glasgow ağrı skalasının postoperatif 0. saatte ölçümü arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu belirlendi. Bununla beraber postoperatif 8. saat NO ölçümü ile postoperatif 4. saat Glasgow ağrı skalası arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulundu. Bu bulgular eş zamanlı olmadığı için değerlendirilmeye alınmadı. Üç grupta yapılan karşılaştırmalar postoperatif ağrı ve stres üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiş olmasına rağmen, üç grubun postoperatif kortizol değerleri dikkate alındığında G3 de cerrahi stresin daha fazla olduğu gözlenmiş ve BLK uygulanan iki protokolün öne çıkmasını sağlamıştır. G1 ve G2 protokollerinin kullanımı kortizol stres hormonu değerleri göz önüne alındığında tarafımızca uygulanabilir olarak görülmüştür. Bununla beraber daha geniş popülasyona yönelik çalışmanın tekrar edilmesi gerekliliği düşünülmektedir.

***Anahtar Kelimeler*:** ağrı mediatörleri, bupivakain, glasgow ağrı skalası, lidokain, ovariohisterektomi

Abstract

Assessing the Early Post-Operative Analgesic Effects Of Intra-Operative Bupivacaine-Lidocaine Use at the Incision Line and/or Around the Ovary in Ovariohysterectomy Operations of Dogs on Pain Mediators

Ulukan, Gökhan
PhD, Department of Surgery
April, 2023, 69 Pages

The present study investigated the effectiveness of intra-operative bupivacaine–lidocaine (BLK) combination administration concurrently with meloxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), on the Glasgow Composite Pain Scale Short Form (GCPS-SF) scores and pain mediators in the early postoperative ovariohysterectomy (OHE) period in 30 female dogs of different breeds and ages divided into three equal groups. OHE is reportedly associated with moderate pain. BLK was administered inside the ovarian bursa 10 minutes before ovary removal in Group 1 (G1) and group 2 (G2) and linear to the incision line 10 minutes before entering the abdomen in G1. Group 3 (G3) was the control group. The intergroup comparison of pain mediators and GCPS-SF scores showed no significant difference between the GCPS-SF scores at postoperative 0, 2, 4, 8 and 24 h and the cortisol, TNF-α, IL1- β and NO levels determined at the same timepoints. TNF-α at postoperative 24 h showed a significant positive correlation with the postoperative 0 h GCPS-SF score. NO at postoperative 8 h showed a significant negative correlation with the postoperative 4 h GCPS-SF score. However, since these results were not simultaneous, they were disregarded. Although there was no statistically significant difference in postoperative pain and stress among the three groups, surgical stress was higher in G3, as indicated by high postoperative cortisol levels, which suggested the other two protocols involving BLK to be remarkable. Hence, using G1 and G2 protocols appeared feasible considering the postoperative cortisol stress hormone values. Nevertheless, further studies with larger samples are warranted to confirm these inferences.

Keywords: bupivacaine, glasgow composite pain scale, lidocaine, ovariohysterectomy, pain mediators

İçindekiler

Onay ..... *I*

Etik İlkelere Uygunluk Beyanı ..... *II*

Teşekkür ..... *III*

Özet ..... *IV*

Abstract ..... *V*

İçindekiler ..... *VI*

Tablolar ..... *VIII*

Şekiller ..... *IX*

Kısaltmalar ..... *X*

BÖLÜM I *12*

Giriş *12*

BÖLÜM II *13*

1.Ağrının Tanımı ve Sınıflandırılması **13**

1.1.Ağrı Tipleri 13

2. Hayvanlarda Ağrının Değerlendirilmesi **14**

2.1. Ağrının Fiziksel Parametreleri 15

2.2. Ağrı Mediatörleri 18

3. Ağrının Farmakolojik Tedavisi **22**

3.1. Opioidler 22

3.2. Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar 23

3.3. Lokal Anestezikler 25

3.3.1. Lidokain HCL 26

3.3.2. Bupivakain HCL 27

4. Preemptif ve Multimodal Analjezi **29**

BÖLÜM III *34*

Gereç ve Yöntem *34*

1. Hayvan Materyali ve Etik Kurul Beyanı **34**

2. Deney Grupları **34**

3. Anestezi ve Cerrahi **34**

4. Glasgow Kısa Form Kompozit Ağrı Skalası ve Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi **35**

5. İstatistiksel Analiz **36**

BÖLÜM IV ***37***

Bulgular ***37***

1.Kan Parametrelerinin İstatistiksel Bulguları **37**

2. Fiziksel Ağrı Skorları Bulguları **40**

2.1. Her Grubun Kendi İçinde Glasgow Ağrı Skoruna Göre Karşılaştırma Bulguları 40

2.2. Gruplar Arası Glasgow Ağrı Skoruna Göre Karşılaştırma Bulguları 42

3. Gruplar Arası Ağrı Mediatörleri ile Glasgow Ağrı Skorlarının Karşılaştırma Bulguları **43**

BÖLÜM V ***45***

Tartışma ***45***

BÖLÜM VI ***50***

Sonuç ve Öneriler ***50***

KAYNAKÇA ***51***

EKLER ***64***

Ek 1 ..... **64**

Etik Kurul Onayı **64**

Ek 2 ..... **65**

İntihal Raporu **65**

ÖZGEÇMİŞ ***66***

Tablolar

Tablo 1. Lidokain ve Bupivakainin Doz, Etki Süresi, Etkinliğinin Başlama Süresi. 26
Tablo 2. G1, G2 ve G3 de serum TNF-α ve IL-Iβ Ölçüm Sonuçları. 37
Tablo 3. G1, G2 ve G3 de Serum NO Ölçüm Sonuçları. 38
Tablo 4. G1, G2 ve G3 de Serum Kortizol Ölçüm Sonuçları. 40
Tablo 5. Her bir grupta ayrı ayrı Glasgow skorundaki periyodik değişimin değerlendirme sonuçları. 41
Tablo 6. Gruplar arası Glasgow ağrı skoruna göre karşılaştırma bulguları. 43
Tablo 7. Gruplar arası ağrı mediatörleri ile Glasgow ağrı skorlarının karşılaştırması. 44

Şekiller

Şekil 1: Glasgow Üniversitesi Köpek Ağrı Skalası (Short Form of The Glasgow Composite Pain Scale) 16
Şekil 2: Colorado Üniversitesi Köpek Ağrı Skalası..... 17

Kısaltmalar

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
Alb	Albumin
ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
BLK	Bupivakain-Lidokain Kombinasyonu
CMPS-SF	Glasgow Composite Measure Pain Scale
CGA	Chromogranin A
COX1, 2	Siklooksijenaz1, 2
CRP	C-reaktif protein
CST	Catestatin
DIVAS	Dinamik ve etkileşimli görsel analog skala
dk	Dakika
FENT	Fentanil, lidokain, ketamin, deksmedetomidin
G 1,2,3	Grup 1,2,3
GABA	Gamma aminobutirik asit
GCPS-SF	Glasgow Kompozit Ağrı Skalasının kısa formu
GPS	Glasgow ağrı skoru
HPA	Hipotalamik-hipofiz-adrenal
IL-6	İnterlökin-6
IL-1β	İnterlökin-1β
iv	İntravenöz

ip	İntraperitoneal
kg	Kilogram
LKD	Lidokain-ketamin-deksmedetomidin
MAC	Minimum alveoler konsantrasyon
mg	Miligram
ml	Mililitre
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
Na^+	Sodyum
NGF	Nerve Growth Factor
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Non-Steroid Antiinflamatuvar Ilaç
OHE	Ovariohisterektomi
Postop	Postoperatif
SAM	Sempati-adrenal-medüller
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü **α**
TP	Total Protein
VAS	Görsel analog skala
VS	Vasostatin

BÖLÜM I
Giriş

Veteriner hekimlik alanında sağaltımda önemli yeri olan operasyonların başarısı; anestezik ilaçların ve anestezi yöntemlerinin gelişimi ile birlikte artmış olup bu anestezik ajanlar, hayvanlarda hareketsizliğin sağlanması yanında ağrının da önlemesine neden olmuştur. Yapılan laboratuvar, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar; ağrının hayvanlar için enfeksiyona yatkınlık ve yara iyileşmesini yavaşlatma dahil olmak üzere birçok olumsuz etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda operasyon öncesi, sırası ve sonrasında ağrı duyumunun giderilmesi; iyileşmeye olan olumlu katkısının yanısıra, etik anlamda da ayrıcalık göstermektedir. Hayvanlarda ağrı algısının değerlendirilmesi insan hekimliğine görece daha subjektif olmakla beraber hayvanların da en az insanlar kadar ağrı duydukları öngörülmektedir. Perioperatif dönemde hem subjektif hem de objektif olarak ağrının azaltılmasına ve giderilmesine yönelik çalışmalar son dönemde önem kazanmaya devam etmektedir. Günümüzde ağrı, canlının dördüncü vital parametresi olarak kabul edilmiş olup hayvan türlerine göre ağrının anlaşılması, tedavi seçeneklerinin bilinmesi, analjeziklerin etki mekanizmaları ve süreleri hakkında bilgi sahibi olunması önem arz etmektedir. Analjezi tek bir farmakolojik ajanla veya birkaç ilaç kombinasyonu ile de sağlanabilir. Analjezinin başarısı sadece ilaç kullanılması ile sınırlı olmayıp, iyi bir analjezik etkinin preoperatif süreçte başlaması, intraoperatif ve postoperatif süreçte de devam etmesi ile alakalıdır.

Bu çalışmada, multimodal analjezi protokolü olarak ovariohisterektomi (OHE) gerçekleştirilen köpeklerde intraoperatif lokal anestezik kombinasyonu (Bupivakain-Lidokain: BLK) ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) olan meloksikamın birlikte kullanımının intraoperatif ve postoperatif ağrı ve cerrahi stres üzerine olan etkileri Glasgow ağrı skalası ve ağrı mediatörleri ile birlikte irdelendi. Bu amaçla köpeklerde orta derecede ağrı oluşturan OHE operasyonlarında BLK, ensizyon hattında ve/veya ovaryum çevresinde kullanıldı. Ağrı mediatörleri olarak sitokin kaskadının yukarı regülasyonunda görev alan nitrik oksit (NO), güçlü hiperaljeziye neden olan pro-inflamatuvar sitokinlerden Tümör Nekroz Faktörü α (TNF-α) ve İnterlökin-1β (IL-1β) ile stres markeri olan kortizol hormonu ile çalışıldı.

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller / Kuramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar

1.Ağrının Tanımı ve Sınıflandırılması

Uluslararası Ağrı Teşkilatı ağrıyı "vücudun herhangi bir yerindeki gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan, duyusal ve duygusal deneyim" olarak tanımlamıştır (Lamont vd., 2000). Ağrı; bir hastalık olarak tanımlanmasa da patolojik bir durumdan kaynaklandığı için tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Günümüzde ağrı tedavisi veteriner hekimler için bir seçenek olmaktan çıkarılmış ve zorunluluk haline getirilmiştir. Ağrının faydalı fonksiyonlarının olmadığı buna karşın metabolik olayların akışını çok olumsuz etkilediği hem beşeri hem de veteriner literatürlerde kabul edilmiştir ve uygun analjezik uygulanmasının hastanın konforunu ve cerrahi iyileşmeyi hızlandırdığı barizdir. Genel olarak insanlarda ağrıya neden olan her uyaranın veteriner hekimlikte de ağrıya neden olduğu belirtilmiştir (Grugen vd., 2022; Pekcan & Karslı, 2022).

1.1.Ağrı Tipleri

Her şiddette doku hasarı ağrıya neden olur ve ağrının tedavi edilmesi/önlenmesi için ağrı mekanizmasını anlamak gereklidir. Ağrının oluşumundaki bileşenlerden biri ağrılı (noksius) uyarının iletilmesi için sinir bileşeni (ağrının sensorik kolu), diğeri ise ağrının algılanması için duygusal deneyimdir. Ağrı bu iki bileşen sonucunda hissedilen nosiseptif duyu olup sadece bilinç açıkken hissedilir. Otonom sinir sisteminin sinir yolları ve beynin duygu ve hafıza ile ilgili bölümü de ağrı ile ilgili merkezi sinir sistemi (MSS)'nin merkezleridir. Ağrı çok yönlü tecrübelerin birleşimi olup canlının sadece ne hissettiği değil, kendisinin nasıl hissettiği de o kadar önemlidir. Süresine göre ağrı, akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut ağrı, çoğunlukla inflamasyon, travma ve bunu takip eden iyileşme periodunda hissedilen ani gelişen bir ağrı olup genellikle 3 ay sürelidir. Kronik ağrı ise akut ağrıdan daha uzun süreli olarak hissedilen ağrıdır. Ağrı; oluşum mekanizmasına göre ise nosiseptif, inflamatorik ve patolojik olarak sınıflandırılır. Tedavi edilirken süresine göre değil nedenine (nosiseptif, inflamatorik veya patolojik) göre tedavi edilmelidir. Periferal sinir reseptörleri noksiyus uyarı ile uyarıldığında (cerrahi ensizyon, travma, ısı, soğuk) oluşan ağrıya "nosiseptif ağrı" adı verilir. Doku hasarı ya da inflamasyon karşısında immun sistemin uyarılması ile

oluşan ağrıya “inflamatorik ağrı”; ağrının abartıldığı ve dokuda moleküler, hücresel ve mikroanatomik değişikliklerin oluştuğu ağrıya ise “patolojik ağrı (maladaptif ağrı)” denilmektedir. Patolojik ağrının oluşması için merkezi ve periferik sinir sistemindeki ağrıdan sorumlu reseptörlerin aşırı uyarılması ve bu sinirlerin hipersensitize olması gereklidir. Bu durumda; hiperaljezi (ağrılı uyaranın abartılı hissedilmesi), allodini (normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı bir uyarıymış gibi hissedilmesi) ve ağrıyan bölgenin daha da genişlediği ve süresinin uzadığı görülür. Patolojik ağrı, uzun süreli tedavi edilmeyen ağrılar sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, şiddetli akut ağrılar sonrasında dakikalar içinde de şekillenebilir. Spinal kord hasarı, disk fıtıkları, diyabetik nöropati gibi MSS’indeki patolojik değişikliklerden köken alan ağrıya ise ‘nöropatik ağrı’ adı verilir.

Ağrı tedavisindeki başarı hastanın sürekli takibine, ağrının şiddetinin iyi anlaşılmasına, mekanizmasının iyi bilinmesine, hastanın kullanılan ilaca verdiği yanıta ve tedavinin sürekliliğine, ağrının tedavisindeki başarı oranı ise farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavinin birlikte yapılmasına bağlıdır. Analjezi tedavisi bir bütün olarak düşünülmeli ve farmakolojik olmayan tedaviler de pratiğe sokulmalıdır. Farmakolojik olmayan tedaviler arasında soğuk uygulama, fizik tedavi, akupunktur, miyofasiyel triger nokta ve terapotik lazer uygulamaları sayılabilir (Pekcan & Karslı, 2022). Ağrının yoğunluğu ve süresi; travmanın doğasına, iyileşme yörüngesine ve çeşitli konakçı faktörlere bağlı olarak değişir. Ağrı mediatör salınımı, periferik uyaran ve merkezi yorumlamanın ardından ağrı algılama mekanizması ile gerçekleşir. Bu bağlamda, ağrı aracı agonistlerini veya antagonistlerini incelemek, yalnızca ağrı kontrolü ve etik gerekçelerle değil aynı zamanda yara iyileşmesi gibi inflamatuvar süreçler üzerindeki etkileri de kontrol etmek adına değerlidir (Widgerow & Kalaria, 2012).

2. Hayvanlarda Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrının tedavisi öncelikle ağrının anlaşılması ile başlar ancak hayvan türlerinin farklılığı ve aynı ağrılı uyarana karşı verilen tepkideki farklılıklar nedeniyle analjezinin değerlendirilmesi veteriner hekimlikte zordur. Bundan dolayı veteriner hekimlikte değerlendirmede öncelikle uluslararası kabul görmüş ağrı skalaları (Gleerup vd., 2017) ve daha az sıklıkla da ağrı mediatörlerinden faydalanılmaktadır (Korkmaz vd., 2019; Romano vd., 2019).

2.1. Ağrının Fiziksel Parametreleri

Hayvanlarla sözlü iletişim kurulamadığı için ağrının algılanabilmesi son zamanlarda kabul gören ağrı skorları (nabız sayısı, solunum sayısı ve tansiyon artışı gibi) fiziksel değişimlerden ziyade davranışlardaki değişikliklerin gözlenmesine ve yorumlanmasına dayanmaktadır. Bu skorlamalarda hayvanın normal davranışları ve normalin dışında gelişen ağrıya bağlı davranış değişiklikleri gözlenerek ağrının değerlendirilmesi yapılır. Skorlamanın iyi yapılması için veteriner hekimin kendisini bu konuda eğitmesi ve yapılan tedavinin başarısını değerlendirmesi gereklidir. Günümüzde bu amaçla köpeklerde kullanılan ve kabul görmüş akut ağrı değerlendirme skalaları; Glasgow Üniversitesi Köpek Ağrı Skalası (Şekil 1) ile Kolorado Üniversitesi Köpek Ağrı Skalası (Şekil 2) olarak tanımlanmaktadır.

Bu skalaların hepsinin temelinde; hasta ile temas etmeden önce bulunduğu yerdeki tavır ve davranışlarına bakmak, ilgilenen kişiye gösterdiği tepkiyi değerlendirmek, operasyon bölgesine dokunulduğu zaman gösterdiği tepkiyi değerlendirmek ve bu değerlendirmeler sonunda da hayvanın ağrısına en yüksek ağrı 10, en düşük ağrı 0 olarak puanlayacak şekilde dinamik interaktif bir puan verilmektir. Ağrı bireye özgü olduğu için şiddetini yorumlamak da değerlendiren kişinin yorumuna açıktır. Bir hekim ağrıyı "orta derecede ağrı" olarak değerlendirdiği ağrı, başka bir hekim tarafından "yüksek derecede ağrı" olarak değerlendirebilir. Onay almış ağrı skalaları, ağrıyı değerlendiren hekimler arasındaki farklılığı minimalize etmek ve subjektifliği ortadan kaldırmak amacı ile üzerinde çalışılarak ve yıllarca süren deneyimlerden sonra ortaya çıkarılmıştır. Bu skalalar hayvan türlerine özgü olup farklı türlerde kullanılamaz, dünyaca kabul edilenlere internet üzerinden erişilebilir ve herkesin kullanımına açıktır (Pekcan & Karslı, 2022).

Şekil 1

Glasgow Üniversitesi Köpek Ağrı Skalası (Short Form of The Glasgow Composite Pain Scale)

SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE

Dog's name _____

Hospital Number _____ **Date** / / **Time**

Surgery Yes/No (delete as appropriate)

Procedure or Condition_____

_____

In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.

A. Look at dog in Kennel

Is the dog?

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section **B** and proceed to **C**
Please tick if this is the case ☐ then proceed to C.

B. Put lead on dog and lead out of the kennel.

When the dog rises/walks is it?

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.

Does it?

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

D. Overall

Is the dog? *(v)*		*Is the dog?* *(vi)*	
Happy and content or happy and bouncy	0	Comfortable	0
Quiet	1	Unsettled	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2	Restless	2
Nervous or anxious or fearful	3	Hunched or tense	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4	Rigid	4

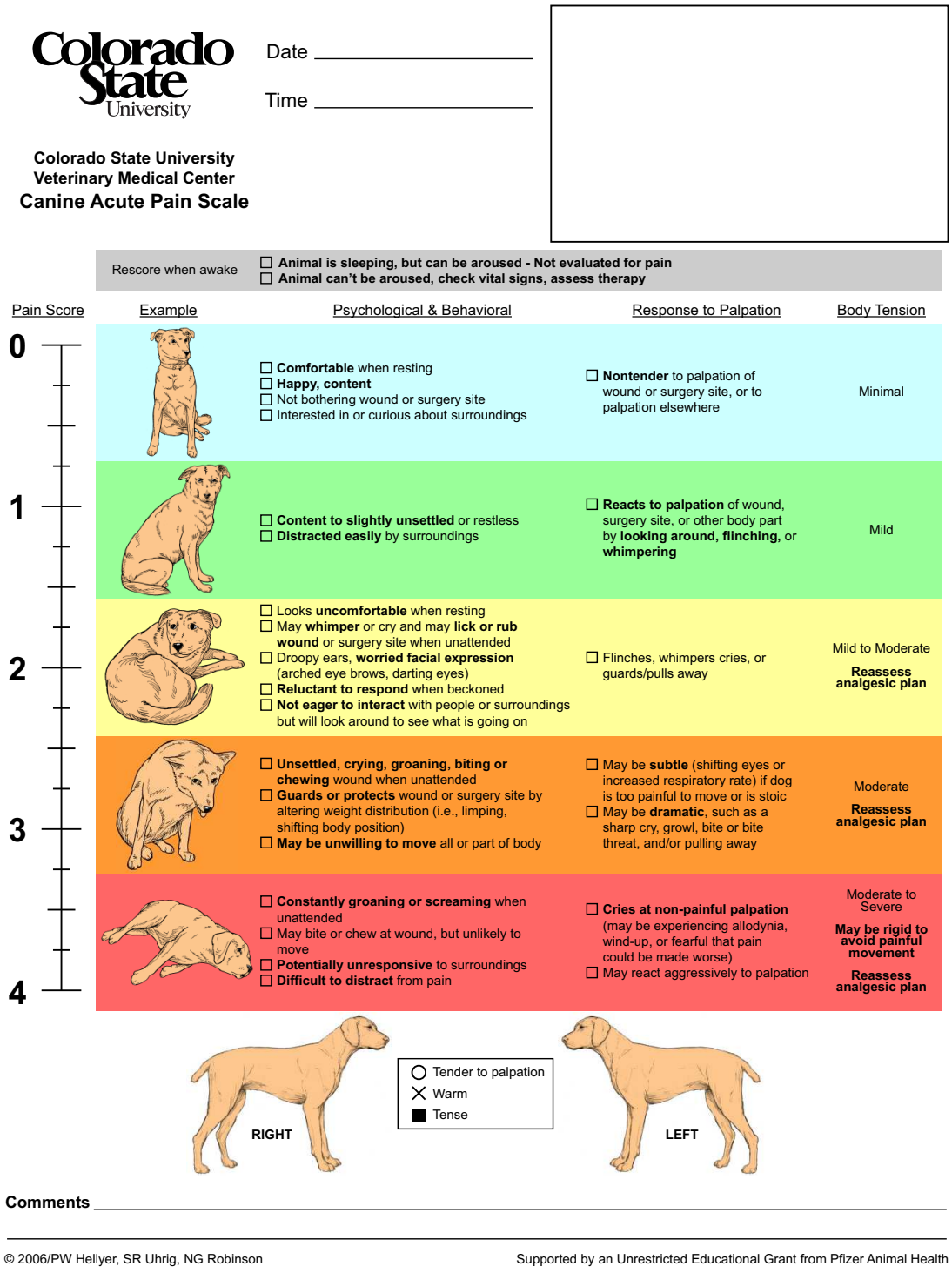
© University of Glasgow

Total Score (i+ii+iii+iv+v+vi) = _____

http://www.isvra.org/PDF/SF-GCPS%20eng%20owner.pdf

Şekil 2

Colorado Üniversitesi Köpek Ağrı Skalası



Colorado State University

Date _____

Time _____

Colorado State University
Veterinary Medical Center
Canine Acute Pain Scale

Rescore when awake
☐ **Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain**
☐ **Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy**

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		☐ **Comfortable** when resting ☐ **Happy, content** ☐ Not bothering wound or surgery site ☐ Interested in or curious about surroundings	☐ **Nontender** to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		☐ **Content to slightly unsettled** or restless ☐ **Distracted easily** by surroundings	☐ **Reacts to palpation** of wound, surgery site, or other body part by **looking around, flinching,** or **whimpering**	Mild
2		☐ Looks **uncomfortable** when resting ☐ May **whimper** or cry and may **lick or rub wound** or surgery site when unattended ☐ Droopy ears, **worried facial expression** (arched eye brows, darting eyes) ☐ **Reluctant to respond** when beckoned ☐ **Not eager to interact** with people or surroundings but will look around to see what is going on	☐ Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate **Reassess analgesic plan**
3		☐ **Unsettled, crying, groaning, biting or chewing** wound when unattended ☐ **Guards or protects** wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) ☐ **May be unwilling to move** all or part of body	☐ May be **subtle** (shifting eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic ☐ May be **dramatic**, such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate **Reassess analgesic plan**
4		☐ **Constantly groaning or screaming** when unattended ☐ May bite or chew at wound, but unlikely to move ☐ **Potentially unresponsive** to surroundings ☐ **Difficult to distract** from pain	☐ **Cries at non-painful palpation** (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) ☐ May react aggressively to palpation	Moderate to Severe **May be rigid to avoid painful movement** **Reassess analgesic plan**

Comments _____

© 2006/PW Hellyer, SR Uhrig, NG Robinson

Supported by an Unrestricted Educational Grant from Pfizer Animal Health

http://csu-cvmbs.colostate.edu/Documents/anesthesia-pain-management-pain-score-canine.pdf

2.2. Ağrı Mediatörleri

Ağrı subjektif etkiye sahip bireysel bir deneyim olsa da ve farklı patolojilerin ağrı yanıtını ortaya çıkarmak için farklı tetikleme mekanizmalarına sahip olmasından bağımsız olarak da meydana geldiği bilinir. Nosiseptörler olarak bilinen ağrıya duyarlı sinir hücreleri normalde ağrılı uyaranlara cevap veren elektriksel hücrelerdir. Bu "ağrı bilgisi" daha sonra ağrının yerini, doğasını ve yoğunluğunu tanımlayarak MSS'ne iletilir. Doku hasarını takiben, ağrı sinyalleri ve inflamatuvar mediatörler periferik afferent duyusal lifler tarafından serbest bırakılır ve nosiseptif nöronların uyarılmasına ve MSS tarafından ağrı algılanmasına neden olmak için postsinaptik zar üzerinde hareket eder. Bu mediatörlerin uzun süreli veya yoğun şekilde salınmasına - yanık hastalarında olduğu gibi- önemli doku hasarı olan hastalarda sıkça karşılaşılır.

Sitokinler; interlökin, interferon, tümör nekroz faktörü, büyüme faktörü ve kemokinler olarak kategorize edilir. Özellikle, hayvan modellerinde TNF–α, IL-1 ve IL-6 çeşitli alanlarda nöropatik ağrının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. TNF-α, sistemik inflamasyonda rol oynayan bir sitokindir. Çeşitli sinir yaralanmalarına dayanan nöropatik ağrılı hayvan modellerinde hem periferik hem de merkezi sensitizasyon seviyelerinde TNF-α kalıcı bir rol oynar. Pro-inflamatuvar sitokin olan IL-1β ve TNF-α seviyelerinin iyileşmeyen yaralarda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. NO, moleküler oksijen ve reaktif oksijen türleriyle kolayca etkileşime girdiği bilinen ve böylece inflamasyon ve immün yanıtlarda rol oynayan serbest bir radikaldir. Yara iyileşmesinin erken evrelerinde NO, bağışıklık düzenleyici hücreler için bir kemoçekici madde olarak görev yapan sitokin kaskadının düzenlenmesine katılır ancak daha sonra inflamatuvar fazdan yara iyileşmesinin proliferatif fazına geçişinde rol alır.

Lokal doku hasarı ve hasarlı endotel hücreleri P maddesi ve Nerve Growth Factor (NGF) ün de aynı anda salınmasına neden olur ki bunlar sırasıyla histamin, sitokinler ve serotonin salgılayan mast hücrelerinin degranülasyonunu arttırır. Ağrı mediatörlerinin sürekli salınması, aşırı inflamasyondan başlayarak aşırı fibrozise ilerleyen hücresel aktivitede bir dengesizlik yaratır. Bu fibrotik sonuç özellikle fazla miktarda P maddesi, bradikinin, histamin ve NO salınımı ile tanımlanmıştır. Bu mediatörlerin uzun süre salınması, yanık hastalarında çok sık görülen hipertrofik skarlara katkıda bulunur. Acıyı ve nosiseptörün uyarılmasını azaltmak için NGF nin nötralizasyonu denenmiştir. NGF nötralizasyonu ile IL-1β ve TNF-α bloğunun bazı inflamatuvar ağrı modellerinde anormal ağrı davranışını önlemede etkili olduğunu

gösteren kanıtlar söz konusudur. Aracının serbest bırakılması ile başlayan ağrı çoğu doku hasarına eşlik eder (Widgerow & Kalaria, 2012).

Veteriner hekimlik alanında anestezi ve ağrı çalışmalarında ağrı ve inflamasyon mediatörlerine yönelik yapılan biyokimyasal çalışmalar sınırlıdır. Buna yönelik olarak insanlarda perkutan nefrolitotominin doku hasarına olan etkisi yangı mediatörleri ölçümü ile değerlendirilmiştir. Bu amaçla tedavi öncesi (0. saatte), tedaviden sonra (2., 6., 24.satlerde) IL-1β, TNF-α, IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) bakılmıştır. IL-1β ve TNF-α ile ilgili herhangi bir değişiklik bulunmazken IL-6 işlem sonrası 2.ve 6. saatlerden sonra iki kez en yüksek noktasına ulaşmış ve 24. saatte CRP en yüksek değerine gelmiştir. IL-6'nın komplikasyon gelişimi için iyi bir öngörü aracı olduğu gösterilmiştir (Pérez-Fentes vd., 2015).

C-reaktif protein akut faz protein olup köpeklerde de insanlardaki gibi kantitatif bir inflamasyon belirtecidir (Bremer vd., 2017). Doku zedelenmesi, ağrı, hiperaljezi ve davranış değişiklikleri ile sıkça ilişkilendirilen, nosiseptif ve inflamatuar yanıtların aktivasyonuna yol açar (Hansen vd., 1997; Beerda vd., 1998; Väisänen vd., 2002; Siracusa vd., 2008).

Bununla beraber şiddetli ağrının endokrin sistem üzerinde de derin fizyolojik etkileri vardır. Akut veya kronik şiddetli ağrı başlangıçta hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) yolun aktivitesini arttırır ve bu da adrenokortikotropin ve kortizol gibi serum hormonlarının yükselmesine yol açar. Bu nedenle serum kortizol seviyeleri ağrıyı izlemek için iyi bir kriter olabilir (Tennant, 2012). Nitekim çoğu çalışmalarda ağrı değerlendirme ölçeklerine ek olarak ağrı değerlendirmek için kortizol konsantrasyonları kullanılmıştır (Devitt vd., 2005; Kongara vd., 2012). Pek çok çalışma ağrı ile beraber kortizol düzeyindeki artışı göstermektedir (Hansen vd., 1997; Väisänen vd., 2002; Devitt vd., 2005; Siracusa vd., 2008; Fantoni vd., 2015). Karprofen kullanılarak ve kullanılmadan yapılan OHE operasyonlarında preoperatif kortizol düzeyi postoperatif kortizol düzeyinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Nenadović vd., 2017).

OHE uygulanan köpeklerle ilgili önceki çalışmalarda, ovaryumların alınmasının aşırı kortizol salgılanmasıyla belirtildiği gibi bir stres tepkisine neden olduğu belirtilmiştir (Väisänen vd., 2002; Höglund vd., 2014). OHE uygulanan köpekler için farklı analjezik protokolleri üzerine yapılan çalışmalar, cerrahi teknik, anestezi ve analjezik protokole bağlı olarak, dolaşımdaki kortizol düzeylerinin anestezi indüksiyonundan 30 dakika sonra ekstübasyondan 60-240. dakika sonrasına

kadar yükseldiğini göstermiştir (Mastrocinque vd., 2003; Devitt vd., 2005; Kim vd., 2012).

Bununla beraber operasyon stresi ve ağrı ile indüklenen stres reaksiyonu hasta iyileşmesi için zararlı olabildiğinden stres seviyesinin en aza indirilmesi gerekliliği bildirilmiştir (Srithunyarat vd., 2016).

İnsanların yanı sıra hayvanlar da sempatik-adrenal-medüller (SAM) ekseni ve HPA ekseninin uyarımı ile strese tepki verebilirler (Moberg & Mench, 2000; Hekman vd., 2014). Bu sistemlerin aktivasyonu kalp hızı, solunum hızı, kortizol, katekolaminler ve nöropeptid sekresyonu gibi fizyolojik parametrelerde değişikliklere neden olur. Stres, vücudun homeostazısı için akut değişiklikler ile başa çıkmak amacıyla gerekli olsa da özellikle uzun süreli stres reaksiyonları zararlı görülmektedir (Sapolsky vd., 2000; Hekman vd., 2014). Akut ve kronik ağrının yanı sıra operasyonlar da bir stres reaksiyonu oluşturur ve operasyonun neden olduğu stres reaksiyonu genellikle doku travmasının derecesi ile orantılıdır (Chernow vd., 1987; Marana vd., 2003; Horta vd., 2015). Postoperatif stres ve ağrı oluşumunun şiddeti; cerrahi beceri, cerrahi teknikler, analjezik protokol ve komplikasyonlar gibi faktörlerden de etkilenebilir (Mastrocinque & Fantoni, 2003; Devitt vd., 2005; Mastrocinque vd., 2012; Michelsen vd., 2012).

Kortizol konsantrasyonları, CMPS-SF ve görsel analog skala (VAS) gibi subjektif skorlama ve fizyolojik parametreler ile beraber köpeklerde OHE tarafından indüklenen stres tepkisi çalışmalarında kullanılmıştır (Giannoudis vd., 2006; Höglund vd., 2014; Horta vd., 2015).

İzofluran kullanılarak köpeklerde yapılan OHE operasyonunu takiben intraperitoneal (ip) morfin uygulanan grupta kontrol grubuna göre kortizol düzeyi, postoperatif 1., 3. ve 6. saatlerde anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. İntraperitoneal morfin uygulamasını takiben kortizol seviyelerinde önemli bir düşüş gözlemlenmesine rağmen, postoperatif analjezinin etkinliğinde kontrol grubuna kıyasla durum ve klinik belirtilerde faydalı bir değişiklik olmadığı, postoperatif ağrı yönetiminde ip morfinin etkinliğini araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Caulkett vd., 2003). Bununla beraber OHE yapılan köpeklerde kortizol konsantrasyonları preoperatif ve ekstübasyon sonrası postoperatif olarak değerlendirilmiş ve dişi köpeklerin %59'unda hiperglisemi gözlenmiş ancak serum kortizol konsantrasyonlarının değişmediği belirtilmiştir (Teixeira vd., 2018).

Altmış dakikalık izofluran anestezisi uygulanmış köpeklerde analjezik dozlarda uygulanan fentanilin serum kortizol veya kan glikoz konsantrasyonlarını artırıp artırmadığının ve postanestezik disfori ile ilişkili olup olmadığının değerlendirildiği çalışmada, anestezi uygulanmış köpeklere analjezik dozlarda uygulanan fentanilin serum kortizol veya glikoz konsantrasyonlarında önemli değişiklikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (Romano vd., 2019).

OHE geçiren köpeklere ip ropivakain ile sürekli yara infüzyonunu ropivakain ve morfinin epidural uygulamasıyla postoperatif analjezi üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada ağrı, anestezi öncesi ve ekstübasyondan 2., 4., 6., 18., 21. ve 24. saatlerde dinamik interaktif görsel analog skala (DIVAS) ve CMPS-SF kullanılarak skorlanmış ve plazma ropivakain ve kortizol konsantrasyonları, sedasyon derecesi, motor blokaj ve interdigital klemplemeye yanıt ölçülerek değerlendirilmiştir. Gruplar arasında DIVAS, CMPS-SF skorları ve kortizol değerlerinde anlamlı fark saptanmamış ve kurtarma analjezisinin her gruptan birer köpeğe gerekli olduğu bildirilmiştir. Epidural ropivakain ve morfin ile karşılaştırıldığında, ip ropivakain ile sürekli yara infüzyonu, motor blokaj olmaksızın OHE uygulanan dişi köpeklerde postoperatif ağrı yönetimi için etkili bir analjezik teknik olarak bildirilmiştir (Simpson vd., 2005).

Kortizoldeki artışın cerrahi stres nedeniyle adrenokortikal stimülasyonundan kaynaklanabilir olduğu bildirilerek bu çalışmada ölçülen kortizol değerleri, spinal anestezi ve periferik sinir bloklarının cerrahiye verilen stres tepkilerini azaltmada etkili olduğu diğer araştırmalarda elde edilenlere benzer bulunmuştur (Kim vd., 2012; Romano vd., 2016; Morgaz vd., 2021).

Srithunyarat vd (2016), OHE öncesi ve sonrası köpeklerde stres ve ağrı davranışı için VAS kullanmışlar ve neuropeptid chromogranin A (CGA) epitopları CST ve VS, kortizol, vücut sıcaklığı, kalp hızı, solunum hızı, CMPS-SF puanları ve görsel analog ölçeklerin konsantrasyonları karşılaştırmışlardır. Plazma CST konsantrasyonlarının operasyon öncesine kıyasla ekstübasyondan 3 saat sonra ve kontrol ziyaretinde önemli ölçüde azaldığı, serum kortizol konsantrasyonunun cerrahi öncesine göre anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada ameliyattan önce görülen daha yüksek kortizol ve CST seviyeleri, köpeklerin hayvan hastanesine alıştığında, başka bir ifade ile beyaz önlüğe alıştığında stresinin ve korkusunun daha az olabileceği öne sürülmüştür.

Sırbistan'da yapılan bir çalışmada OHE operasyonu sonrası karprofen ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen köpeklerde OHE öncesi ve sonrası serum kortizol konsantrasyonu ile postoperatif ağrı ve sedasyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışma, serbest dolaşan köpek kontrolü programı kapsamında toplam 20 dişi köpek üzerinde gerçekleştirilmiş, OHE öncesi ve sonrasında 0.5., 2. ve 24. saatlerde kortizol konsantrasyonları belirlenmiş, ağrı ve sedasyonun değerlendirilmesinde multifaktöriyel ağrı ve sedasyon skalası kullanılmıştır. Her iki grupta da en düşük serum kortizol konsantrasyonu değerleri OHE öncesi elde edilmiştir. Cerrahi müdahaleden 15. ve 30. dakikadan sonra elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmış olup karprofen ile tedavi edilen köpeklerin, tedavi edilmeyenlere kıyasla ağrı ölçeğinde daha düşük ve sedasyon ölçeğinde daha yüksek bir değere sahip olduğu gözlenmiştir (Nenadovic vd., 2017).

3. Ağrının Farmakolojik Tedavisi

Etkin bir analjezi protokolü için; etkin bir analjezik ilaç seçimi, analjezik ilacın etki süresine ve hayvanın durumuna göre ilacın belirli aralıklarla bolus olarak tekrarlanması, sabit hızla infüzyon şeklinde ilacın sürekli olarak verilmesi, fentanil bant gibi uzun etkili formülasyonların kullanılması, multimodal analjezi protokollerinin kombine edilmesi oldukça önem arz eder.

Analjezi amacı ile kullanılan çok çeşitli ilaç grupları vardır. Bunlar; opioidler, NSAİİ, lokal anestezikler, α2-adrenerjik agonist ilaçlar, ketamin, gabapentin ve maropitant olarak sınıflandırılabilir (Pekcan & Karslı, 2022).

3.1. Opioidler

Özellikle akut ağrının engellenmesinde kullanılabilecek, en kuvvetli analjezik ilaç grubu olup tercih edilmesinin nedeni etkinliğinin yüksek olması, yan etkisinin az ve istenmeyen etkilerinin antagonize edilebilir olmasıdır. Bununla beraber operasyon sırasında kullanılan opioidler sayesinde gerekli inhalant ve/veya enjektabl anestezik miktarının azaldığı çalışmalarla ispatlanmıştır. Perioperatif dönemde premedikasyon (neuroleptanaljezi) ve multimodal analjezi protokollerinin bir parçası olarak analjezi ve sedasyon amacı ile kullanılırlar. Opioidlerin intravenöz, intramusküler, subkutan, oral, intraartiküler, epidural, spinal, bant gibi çeşitli uygulama yolları vardır. İntravenöz olarak uygulandığında aralıklı bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde kullanılabilirler (Muir vd., 2003; Kona-Boun vd., 2006; Pekcan & Karslı, 2022).

Anestezi sırasında kullanılan volatil ya da enjektabl anestezik miktarı azalınca kardiyovasküler sistem üzerindeki yan etkilerin azaldığı, anestezi kaynaklı morbidite ve mortalitenin azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle her operasyonda ya da ağrılı müdahalelerde premedikasyonun bir parçası olmalıdır. Sedatif olarak diazepam, midazolam, medetomidin, deksmedetomidin, asepromazin, alfaksalon gibi ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanılmalıdır. Opioid ilaçlar bağlandıkları reseptörlere göre (μ, κ, σ, δ) agonist, kısmi agonist, agonist/antagonist ve antagonist olmak üzere gruplandırılırlar. μ reseptörüne bağlanan opioidlerin etkinliği diğer reseptörlere bağlananlardan daha fazladır. Opioidlerin bağlandıkları reseptörlere olan affinitelerine göre etkinlikleri değişmektedir; morfin, meperidin, metadon, oksimorfon, hidromorfon, fentanil, alfentanil, sufentanil ve remifentanil gibi etken maddeler agonist ilaç sınıfında yer alırken; buprenorfin ve butorfanol etken maddeleri kısmi agonist/antagonist ilaç sınıfında ve nalokson antagonist ilaç sınıfında yer almaktadır.

Başka bir ifade ile μ reseptörüne bağlanan morfin, hidromorfon, meperidin, fentanil gibi etken maddeler; butorfanol ve buprenorfin gibi kismı agonist/antagonist olan opioidlerden daha kuvvetli ağrı kesicilerdir. Opioid grubu ilaçlar etki sürelerine göre kısa, orta ve uzun etkili olarak sınıflandırılmışlardır. Kısa etkili opioidler arasında; fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil sayılabilir ve daha çok intraoperatif analjezi için tercih edilirler. Uzun etkili olanlar arasında morfin, butorfanol, buprenorfin, oksimorfon sayılabilir ve bunlar hem intraoperatif hem de postoperatif analjezi için kullanılırlar. Doğru opioid doğru dozlarda uygulandığında istenen etkisi, yan etkisinden daha fazla olur. Klinik pratikte butorfanol viseral ağrı için morfine oranla daha fazla tercih edilmektedir (Andersen vd., 2006). Opioid kullanımının dezavantajı etki sürelerinin kısa olmasıdır. Butorfanol etki süresi 45-120 dakika, fentanil etki süresi 20 dakika olarak bilinir. Kesintisiz bir etki için tekrarlayan enjeksiyonlarının yapılması ya da sürekli infüzyon şeklinde düşük dozlarda uygulanması önerilir (Pekcan & Karslı, 2022).

3.2. Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Kronik ağrı yönetiminde ilk seçilmesi gereken ilaç grubudur. Yangıya neden olan her durum ağrıya da neden olduğu için NSAİİ da ağrı protokollerinde yerini alması kaçınılmazdır. Her cerrahi prosedürün iyileşme aşamasında bir inflamasyon

periyodu olduğuna göre perioperatif olarak kullanılabileceği de bilinmelidir. NSAİİ periferal ve sentral analjezik etkilerinden dolayı kullanılırlar (Özgencil & Eröksüz, 2022). Hayvanlarda sadece hayvanlar için kullanımı onay almış NSAİİ kullanılır. NSAİİ kullanımında en çok çekinilen yan etkiler; iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, ishal, mide ve bağırsaklarda gastroenteritis, ülser ve kanama gibi gastrointestinal etkilerdir. Gastrointestinal yan etkiler çoğunlukla yanlış dozlamalar, uzun süreli kullanımlar ve kortikosteroidler ile birlikte kullanıldıkları takdirde görülür. Yan etkilerin en çok görüldüğü zaman kullanmaya başladıktan sonraki 2-4 hafta içinde olsa da her an gözlenebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu yan etkiler mide ve bağırsaklardaki prostaglandin salınımının engellenmesi, mukus üretiminin azalması nedeniyle gelişir. NSAİİ kullanımı ile gözlenen bir diğer yan etki ise özellikle hipotansif durumlarda uygulandığında gözlenen nefron hasarına neden olan nefrotoksik etkidir. Bunula beraber NSAİİ, asitesli, kanamalı, karaciğer yetmezliği olan hayvanlarda da kullanılmamalıdır. Fenilbutazon, fluniksin meglumin ve meloksikam uzun etki süreleri dikkate alındığında en çok tercih edilen NSAİİ olarak karşımıza çıkmaktadır (Pekcan & Karslı, 2022).

Meloksikam, siklooksijenaz-1: siklooksijenaz-2 (COX-1: COX-2) seçiciliği olan ve köpeklerde uzun süreli etki gösteren, oksikam grubunun bir NSAİİ ve köpeklerde en yaygın kullanılan analjeziktir (Hawkey, 1999; Mathews vd., 2006).

Fenilbutazon ve meloksikam kas ve iskelet sistemi hastalıklarında tercih edilebilirken, fluniksin meglumin daha çok viseral ağrısı olan atlarda tercih edilmelidir. Bu ilaçlar ağrının hafifletilmesi, ensizyon bölgesinde ve hasarlı dokuda inflamasyonun önlenmesi ve hastanın daha kısa sürede iyileşmesini sağlamaya yardımcı olurlar. Bu konuda yapılan çalışmalarda preoperatif ve postoperatif analjezi uygulamasının sadece postoperatif uygulamaya göre çok daha etkili olduğu belirtilmektedir. NSAİİ kullanımı sırasında oluşabilecek yan etkileri azaltmak amacıyla yapılması gerekenler; etkin olan en düşük doz uygulanmalı, en uzun aralıklarla kullanılmalı, kortikosteroid ve diğer NSAİİ ilaçlarla kombine kullanılmamalı, oral formülasyonlar yemeklerle birlikte alınmalı, belirli aralıklarla kan tahlili (özellikle karaciğer ve böbrek değerlendirmeleri) ve diğer muayeneleri yapılmalı, furosemid ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi ilaç kullananlarda dikkatli kullanılmalı, aminoglikozidler ve sisplatin gibi nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalı, yüksek oranda proteinlere bağlanan ilaçlarla birlikte kullanırken dikkatli olunmalı, farklı NSAİİ dönüşümlü aralıklarla kullanılmalı ve

proton pompa inhibitörleri, Histamin-2 (H_2) reseptör blokörleri ile kombine edilerek kullanılmalıdır (Pekcan & Karslı, 2022)

3.3. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler ağrıyı tamamen kesebilen tek ilaç grubudur. Ensizyon hattına infiltrasyon şeklinde uygulanabileceği gibi, sinir uzamı anestezisi, bölgeye damlatma ya da sistemik uygulama şeklinde kullanılabilirler. Lokal anesteziklerin, anestezik ve analjezik etkileri yanında operasyon sırasında kullanılmasının gereken anestezik madde miktarını azalttığı, antimikrobiyel ve immunomodülatör etkilerinin olduğu, aynı zamanda intraoperatif ve postoperatif maladaptif ağrıyı da engellediği hem insan hem de veteriner hekimliğinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Kona-Baun vd., 2006; Brioschi vd., 2021; Karslı vd., 2021).

Lokal anestezikler, ester veya amid bağı ile bağlanmış lipofilik bir halka ve hidrofilik hidrokarbon kuyrukdan oluşan organik aminlerdir. Nöronal voltaj kapılı sodyum (Na^+) kanallarını, geri dönüşümlü ve konsantrasyona bağlı bir şekilde bloke ederek aksiyon potansiyeli oluşumunu engelleyen maddelerdir. Sinir ileti blokajı; alkoller, toksinler tarafından bloke edilir ancak klinikte istemli olarak blokaj sağlayan ajanlar tersiyer amin yapısındaki lokal anesteziklerdir. Yeterli doz ve konsantrasyonda uygulandıklarında sinir ve kas membranlarının elektriksel uyarı iletimini **"**aksonda aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlayan Na^+ girişini geri dönüşümlü şekilde bloke ederek" önlerler ve uygulamayla vücudun değişik bölgelerinde duyusal fonksiyonları bloke ederler (Grubb & Lobspire, 2020a). Lokal anestezikler; pozitif yüklü katyon (+) ve yüksüz (noniyonize) baz formunda bulunur ve nosiseptif liflerdeki aksiyon potansiyellerini inhibe ederek ağrı impulslarının iletimini bloke eder (Grubb & Lobspire, 2020b). Lokal anestezik ajanın etki gösterme hızı, gücü ve süresi; iyonizasyon sabitine **(**pKa), protein bağlamasına ve lipid çözünürlüğüne bağlıdır (Grubb & Lobspire, 2020a).

Lokal anesteziklerin pKa'sı**;** molekülün %50'sinin lipofilik baz, %50'sinin hidrofilik katyon formunda olduğu pH değeridir. Bütün lokal anesteziklerin pKa >7,4 dür. pKa arttıkça katyonik form artar ve etkisinin başlama süresi gecikir. Örnek verecek olursak; pKa'sı 8,1 olan bupivakain, pKa'sı 7,7 olan lidokainden daha geç etkilidir. Etki süresi açısından ise prokain ve klorprokain kısa; lidokain, mepivakain ve prilokain orta; tetrakain, bupivakain ve etidokain ise uzun etki sürelidir. Normal

vücut pH'sı 7.4 iken aktif enfeksiyon durumunda doku pH'sı 5-6 ya kadar düşer. Lokal anesteziğin pKa'sı ile doku pH'sı arasındaki fark, sinire diffüze olabilen anestezik miktarında ve anestezik etkinin başlaması için geçen sürede belirgin bir artışa neden olur. Lokal anesteziğin yüksüz baz formunu arttırmak ve anestezi başlangıcını hızlandırmak için lokal anestezik solüsyonlara bikarbonat eklenebilir. Lokal anestezilerin proteine bağlanma kuvveti; anestezik etkisini belirleyen başlıca faktördür. En fazla proteine bağlanan bupivacain proteine %95.5 bağlandığından en uzun etkili anesteziktir. Lokal anesteziklerin lipid çözünürlüğü; lokal anesteziğin potensini belirler. Lipid çözünürlüğü yüksek olanlar düşük dozda blok oluştururlar. Böylece sistemik toksisite riski daha az olmaktadır (Rioja Garcia, 2015; Grubb & Lobspire, 2020a).

Başta lidokain ve bupivakain olmak üzere mepivakain, ropivakain, artikain, proparakain gibi birçok lokal anestezik etken madde bulunmaktadır. Veteriner hekimliğinde en sık kullanılan lidokain ve bupivakainin doz, etki süresi, etkinliğinin başlama süresi Tablo1 de verilmiştir (Pekcan & Karslı, 2022).

Tablo 1.

Lidokain ve Bupivakainin Doz, Etki Süresi, Etkinliğinin Başlama Süresi

Lokal Anestezik	**Etkinin Başlaması**	**Etki Süresi**	**Önerilen Dozları**
Lidokain	5-15 dk	1-2 saat	2-4 mg/kg
Bupivakain	15-30 dk	4-6 saat	0.5-1 mg/kg

3.3.1. Lidokain HCL

Veteriner hekimliğinde en sık kullanılan lokal anesteziktir. Lidokainin etkisini göstermesi yaklaşık 5 dakikadır ve etki süresi yaklaşık 60–120 dakika sürer (Rioja Garcia, 2015; Grubb & Lobspire, 2020a). Ancak, bu sayılar ajanın bir sinire yakınlığı, katkı maddeleri ve pH'ı gibi diğer faktörler ile kolayca etkilenebilir. Lokal infiltrasyon için lidokain dozu genellikle köpeklerde 1–10 mg/kg ve kedilerde 1–5 mg/kg'dır. Olumsuz ilaç reaksiyonları, lidokain lokal anestezik olarak kullanıldığında nadirdir. Köpeklerde, iv dozda lidokainin 22±6,7 mg/kg uygulanması, konvülsiyonlar, kas titremeleri ve salivasyon gibi MSS toksikozunun diğer belirtilerini indükler. Bu sonuçlara dayanarak, köpeklerde 12 mg/kg iv dozu

aşılmamalıdır. Epinefrinli lidokain vazokonstriksiyon ve potansiyel doku nekrozu nedeniyle ekstremitelerde kullanılmamalıdır (Liu vd., 1983; Sarıtaş vd., 2014)

3.3.2. Bupivakain HCL

Aynı şekilde amino amid grubuna ait olan ve veteriner hekimliğinde sık kullanılan uzun etkili bir lokal anesteziktir. Bupivakainin ilk etki başlangıcı yaklaşık 5 dakikadır ancak geniş/kalın çaplı sinirlere etki etmesi 20 dakika kadar sürebilir. Bupivakain tipik etki süresi 240–360 dakika olarak bildirilmektedir (Rioja Garcia, 2015). Bilinci yerinde köpeklerde MSS toksik dozu 4.3mg/kg'dır. Epinefrinli bupivakain vazokonstrüktif özelliklerinin uzun sürmesi ve doku ölümü potansiyeli nedeniyle periferik ekstremitelerde kullanılması önerilmez (Feldman vd., 1989).

Yara alanına lokal ininfiltrasyon anestezisi, elektif cerrahi olan OHE'lerde beşeri hekimlikte de önerilmektedir. Lidokain ve bupivakainin tek veya kombine olarak operasyon yarasına topikal anestezik ajan olarak uygulanması preemptif analjeziye katkı sağlar. Farklı jinekolojik prosedürlerde yara alanına infiltrasyonel olarak kullanılan bupivakainin (genel anestezi, NSAİİ'ler/parasetamol ve opioidler dahil) standart analjezik tedaviye ek olarak postoperatif analjezik gereksinim ve ağrı yoğunluğunu azalttığı belirtilmiştir (Korkmaz vd., 2013; Stamenkovic vd., 2021).

Lidokain ve bupivakain ticari olarak temin edilebilen çözeltileri asidiktir ve enjeksiyon sırasında yanma hissine neden olur. Lidokain in sınırlı bir etki süresi vardır ki bunun bazen bir lokal anestezik olarak kullanımı idealden daha azdır. Bupivakainin etki süresi çok daha uzundur; ancak yavaş başlaması nedeniyle çoğu durumda prosedürel analjezi için ideal tek ajan değildir. Yavaş başlangıç aynı zamanda tek ajan olarak kullanıldığında daha acı verici bir enjeksiyonla da sonuçlanabilir. Lidokaine benzer bupivakain, özellikle epinefrin ile hazırlananlar olmak üzere ticari olarak asidik bir çözelti olarak sağlanır; asitlik enjeksiyon ağrısına katkıda bulunur. Bununla birlikte, bu iki amid lokal anestezik ajanı bir enjektörde birleştirmek klinisyene ve hastaya her iki ilacın en iyi etkilerini sunar. Lidokainin etkisinin çok hızlı başlaması ve bupivakainin de uzun süreli etkisi bu kombinasyonun kullanım avantajı olarak görülür (Best vd., 2015). Lokal anesteziklerin komplikasyonları ise; sınırlı bir alanda aşırı sıvının yaptığı basınç, iğne veya kateter ile sinir liflerinin veya destek dokuda mekanik hasar, enjeksiyon yerinde oluşan hematomun sinire basısı ve enjeksiyon yerinde oluşan enfeksiyonun sinirde oluşturduğu inflamatuar reaksiyon olarak sayılabilir (Feldman vd., 1989).

Lokal anestezikler önerilen doz aralığında kalındığı sürece çok güvenli ilaçlar olup toksikasyon belirtileri çoğunlukla istenmeden yapılan intravenöz (iv) enjeksiyonlar sonrasında meydana gelir. Toksisitesinin tedavisinde iv lipid uygulaması ile birlikte destek tedavisi (iv sıvı uygulaması, oksijen verilmesi, mekanik ventilasyon, inotrop ve vazopressör kullanımı) yapılmalıdır. Uygulama sırasında enjeksiyon bölgesinde yanma hissi oluşturduğu için bazen hayvanlarda huzursuzluk görülebilir. İlacın içine uygulama sırasında sodyum bikarbonat (1 mEq/ml) katılması yanma hissinin oluşmasını engeller. Bu amaçla 8-9 kısım lidokainin içine 1-2 kısım sodyum bikarbonat veya 29 kısım bupivakain içine 1 kısım sodyum bikarbonat katılması yeterli olacaktır (Quandt, 2013; Pekcan & Yağcı, 2020).

Nosiseptif ağrıyı kontrol etmek için en etkili yöntem, Na^+ kanal blokerleri (lidokain, mepivakain, bupivakain) ile lokal veya bölgesel bloklar kullanarak yaralanma bölgesi yakınında nörotransmisyonun kesilmesidir. Cerrahi hastalarda sinir blokları ve lokal anestezi uygulamaları sedasyon ve/veya genel anestezi ile birlikte yapılabilir. Lokal anestezi preparatlarının pek çoğunun içerisinde adrenalin (epinefrin) bulunmaktadır. Adrenalinin vazokonstrüktör etkisi olduğu için kullanıldıkları yara veya operasyon bölgesinde iskemi nedeniyle lokal nekrozun gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle içerisinde epinefrin bulunmayan preperatların seçilmesinde fayda vardır. Lidokain hidroklorür (%2), düşük maliyeti ve düşük toksisite riski nedeniyle en sık kullanılan lokal anestezik ilaçtır. Bununla birlikte, lidokainin etki süresi 60-90 dakika; bupivakainin ise 360 dakikadır. Köpeklerde ve atlarda yapılan bu çalışmalar lidokainin sistemik olarak uygulanması ile abdominal cerrahi sonrasında hayvanların daha çabuk ayaklandıkları, gastrointestinal motilitenin erken kazanıldığı ve postoperatif ağrının çok daha az olduğu gösterilmiştir (Muir vd., 2003; Smith vd., 2004; McCarthy vd., 2010; Steagall & Monteiro-Steagall, 2013). Bu amaçla 2 mg/kg bolus lidokain, iv uygulamasından sonra 2 mg/kg/saat hızında sürekli infüzyon şeklinde verilmesi iyi analjezik etki gösterir (Pekcan & Karslı, 2022). OHE yapılan köpeklerde ip ve ensizyonel bupivakain püskürtülmesinin postoperatif ağrının önlenmesinde çok etkili olduğu da belirtilmiştir (Korkmaz vd., 2019). Köpeklerde, bupivakainin, uygulama yöntemine ve analjeziyi değerlendirme araçlarına bağlı olarak 3 ile 15 saat arasında bildirilen bir terapötik etkisi vardır (Reader vd., 2020; Koç vd., 2021).

4. Preemptif ve Multimodal Analjezi

Operasyona alınacak olan hayvana, analjezi amacıyla preopereratif, intraoperatif ve postoperatif dönemleri kapsayacak şekilde (perioperatif) bir analjezi planı yapılmalıdır ve bu amaçla preemptif analjezi sağlanmalıdır. Preemptif analjezi, ağrılı uyarandan önce hayvanı ağrıdan korumak veya oluşabilecek ağrıyı azaltmak amacıyla bir ya da birkaç analjezik ilaç/ilaçların uygulanması durumudur. Bu amaçla multimodal bir analjezi protokolü çizilebilir.

Multimodal analjezi, farklı analjeziklerin birlikte kullanılarak birbiriyle aditif ve sinerjik etki yaratarak ağrının kontrol altına alınmasını içermektedir. Bu sayede tek bir ilacın yüksek doz kullanımından ve olası yan etkilerinden kaçınılması da sağlanır. Preemptif ve multimodal analjezinin avantajları; ağrılı işlemlerden dolayı meydana gelen uyarıların beyine giden yoğunluğunu azaltmak, operasyon sonrası hayvanın konfor seviyesini arttırmak, ağrıyı engelleyerek cerrahi işlemler için gereken anestezi miktarını azaltmak, anesteziden daha rahat uyanma sağlamak, çoklu/kombine analjezi ile farklı etki mekanizmalarına sahip birden fazla ilaç kullanarak mümkün olan en iyi analjeziyi gerçekleştirmektir (Pekcan & Karslı, 2022).

Köpeklerde genel anestezi altında yapılan en yaygın elektif cerrahi OHE operasyonu olup operasyonda orta şidette ağrı oluşumu cerrahi ensizyondan, abdominal vissera manipülasyonundan ve ovaryum ligamentlerinin gerilmesinden kaynaklanır (Hardie vd., 1997; Otto, 2001; Carpenter vd., 2004; Deschamps, 2010; Gaynor & Muir, 2014). OHE sonucunda ilk 24 saat boyunca inflamasyon ve ağrının geliştiği bilinir ve postoperatif analjezinin; sadece refah uygulamaları nedeniyle değil aynı zamanda kontrolsüz ağrının kardiyovasküler stres, immünsupresyon, yara iyileşmesinde gecikme ve anoreksi gibi komplikasyonlara, ameliyat sonrası kendi kendini sakatlanma veya hastanede kalış süresini artıran davranışsal değişikliklere ve olumsuz maliyetlere neden olduğu için gerekli olduğu da bilinir (Bonnet & Marret , 2005; Hancock vd., 2005; Wagner vd., 2008).

Bu amaçla, multimodal bir analjezik protokol içerisinde farklı etki mekanizmalarına sahip ilaç kombinasyonlarının kullanımı veteriner hekimlikte yaygındır (Lamont, 2008). OHE operasyonunun tekniği ovaryum pedikülünün ligatürasyonu ve alınmasıdır. Ovaryum ligamentlerinin traksiyonu ve ligatürü nosiseptif uyaran olarak kabul edilir ve anestezi derinliği ve/veya analjezik tedavi bu aşamada yeterli olmadığında ise farklı şekil ve derecelerde uyarım meydana gelerek

kendini kalp ve solunum hızındaki artışlardan belirgin karın gerginliği ve hareketine kadar değişen derecelerde semptomlarla gösterir (Deschamps, 2010).

Bir çalışmada köpeklerde OHE operasyonu sırasında ovaryum ligamentinin fazla çekilmesi ve keskin transeksiyonun nosiseptif etkisi ölçülmüş ve ligamentin manipülasyonu sırasındaki kalp atımındaki artış hızı değerlendirilmiştir. Ağrı ölçümleri preoperatif ve postoperatif ağrı skorları ile CMPS-SF kullanılarak değerlendirilmiş ve keskin transeksiyonun daha hızlı olduğu ve kalp atım oranında daha az etki oluşturduğu gözlenmiştir (Shivley vd., 2019).

Anestezik ajanın konsantrasyonunun artırılması ile tek başına bu uyarımın üstesinden gelme; hipotansiyon, hipotermi ve eşliğinde uzun süreli kendine gelememe ile sonuçlanan inhalasyon ajan konsantrasyonları gerektirir. Bu nedenle genel bir kural olarak, farklı özelliklere sahip farklı ilaçların kullanılmasını içeren dengeli bir anestezi protokolü tercih edilmelidir. Bu ilaçların kombinasyonu, her bir maddenin daha düşük konsantrasyonlarının kullanılmasına ve yan etkilerde bir azalmaya izin verir (Wenger vd., 2005).

NSAİİ ve opioidler köpeklerde en sık kullanılan analjezikler olup (Cardozo vd., 2014), çoğu klinisyenin direnmesine rağmen postoperatif ağrıyı kontrol etmek için OHE'lerde kuvvetli analjezik kullanımında bir artış da gözlenmektedir (Hewson vd., 2006). Küçük hayvanlarda kullanılan çoğu NSAİİ, tercihli olarak COX-2 izoformunu inhibe ederek etkir. NSAİİ'in analjezik etkisi, çoğunlukla COX-2 izoformunun inhibisyonundan kaynaklıdır. Bu seçicilik, analjezinin sağlanmasında önemlidir; aynı zamanda gastrointestinal sistem, böbrek ve trombosit fonksiyonlarına da minimal yan etkileri vardır.

Meloksikam köpeklerde en yaygın kullanılan bir NSAİ ilaçtır (Hawkey, 1999; Mathews vd., 2001). Meloksikamın köpek popülasyonunda ağrıyı kontrol etmede robenacoksib'den daha etkili olduğu (Bendinelli vd., 2019); kaprofen ve meloksikamın OHE sonrası köpeklerde 72 saat süreyle tatmin edici analjezi sağladığı bildirilmiştir (Leece vd., 2005). Meloksikam preemptif olarak uygulandığında butorfanol'e göre daha iyi postoperatif analjezi sağladığı bildirilmiştir (Caulkett vd., 2003).

İntramusküler morfin, subkutan kaprofen ve ip ropivakain veya bupivakain kombinasyonunun postoperatif 6 saat analjezi sağladığı bildirilmiş ancak hayvanların %41'inde kurtarma analjezisine ihtiyaç duyulmuştur (Lambertini vd., 2018).

Kombine laparoskopik ovariektomi ve laparoskopik yardımlı gastropeksi sonrası kısa süreli postoperatif ağrı yönetimi için meloksikam ve robenacoxib karşılaştırılmış ve anestezi indüksiyonundan önce 13 köpeğe meloksikam (subkutan olarak 0,2 mg/kg) ve 13 köpeğe robenacoxib (subkutan olarak 2 mg/kg) verilmiştir. Ağrı, ameliyattan önce ve ekstübasyondan 1., 6., 12., 18. ve 24. saatlerde CMPS-SF ile skorlanmış ve Glasgow ağrı skoru (GPS) ≥5 olan köpeklere kurtarma analjezisi tramadol ile gerçekleştirilmiştir. GPS ağrı skorları, robenacoxib ile tedavi edilen köpeklerde ameliyattan 24 saat sonra (2,18± 0.29) meloksikam ile tedavi edilenlere göre (0,68 ± 0,41, p = 0,04) daha yüksek bulunmuştur. Meloksikam ile tedavi edilen iki köpek ve robenacoxib ile tedavi edilen 7 köpek, kurtarma analjezisi gerektirmiştir. Meloksikamın rebenacoxibden daha etkin olduğu bildirilmiştir (Bendinelli vd., 2019).

Ağrı tedavisinde kullanılan opioidlerin antipiretik veya antiinflamatuvar etkilerinin olmadığı ve analjezik etkilerinin tamamen MSS üzerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Butorfanol, sentetik opioidler grubundan, köpeklerde kullanılan bir analjezik olup hem agonist hem de antagonist etkisinin olduğu bilinmektedir (Pascoe, 2000).

Bir çalışmada köpeklere OHE operasyonundan 24 saat önce transdermal fentanil bantları uygulanmış ve epidural morfin ile analjezik etkileri kıyaslanmış ve epidural morfinin daha iyi analjezi sağladı ve köpeklerde OHE sonrası fentanil bantlarından daha fazla olumsuz etki alındığı bildirilmiştir (Pekcan & Koç, 2010).

Simicoksib, buprenorfin ile karşılaştırılmış ve her iki ilacın da OHE uygulanan köpeklerde postoperatif ağrının kontrolünde benzer analjezik etkileri olduğu gözlenmiştir (Bustamante vd., 2018). Preoperatif kaprofen ile buprenorfin uygulaması, ciddi yan etki olmaksızın OHE uygulanan köpeklerin çoğunluğu için yeterli postoperatif analjezi sağlamıştır. Kurtarma analjezi sıklığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Watanabe vd., 2018).

Lokal anestezikler ve teknikleri postoperatif ağrı yönetiminde multimodal yaklaşımın bir parçasıdır (Gurney, 2012). Ameliyat sonrası ağrının giderilmesinde lokal anestezi ile yara bölgesinin infiltrasyon anestezisi, kullanım basitliği ve düşük maliyeti nedeniyle cazip bir yöntemdir (Moiniche vd., 1998). Bu amaçla lokal anesteziklerden lidokain, veteriner pratikte bölgesel (Jones, 2001; Almeida vd., 2010) ve iv kullanılan en yaygın anestezik olmuştur (Valverde vd., 2004; Columbano vd., 2012; Tsai vd., 2013).

Lokal anestezikler Na^+ kanalının geri dönüşülebilir blokajına neden olarak sinirlerde iletim potansiyelini önler (Ramsey, 2008). Lidokain gibi lokal anestezikler, dengeli anestezinin olası bir bileşeni olup topikal veya infiltratif uygulamalarından sonra sinirlerin Na^+ kanallarını bloke ederek etki eder ve artan zararlı uyaranların işlenmesini engeller. Atlarda ayakta yapılan laparoskopik OHE'lerde, mezovaryum ve ovaryum içinin direkt lidokain infiltrasyonunun analjezi sağladığı bildirilmiştir (Farstvedt & Hendrickson, 2005).

Bunun yanında köpek OHE ameliyatı sırasında mezovaryum lokal anestezisinin, end-tidal izofluran konsantrasyonu ve vital parametreler üzerine olan etkisi değerlendirilmiş ve ovaryum pedikülüne 0.5ml (10mg) lidokain uygulaması ile uygulanmayan grup arasında otonomik bir cevap farklılığının olmadığı ve mezovaryum lokal anestezisinden asgari fayda sağlandığı bildirilmiştir (Bubalo vd., 2008).

Beşeride bupivakain ile ip uygulanan lokal anesteziklerin erken postoperatif ağrı skorlarını azalttığı bildirilmiştir (Arden vd., 2013; Perniola vd., 2014; Roy vd., 2014). İP ve ensizyonel bupivakain uygulaması 30 köpekte OHE operasyonlarında uygulanmış ve ip bupivakainin postoperatif dönemin ilk bir saatte daha düşük ağrı skorlarına neden olduğu ve analjeziye olan ihtiyacı azalttığı belirtilmiştir (Campagnol vd., 2012).

Köpeklerde OHE operasyonlarında da ip bupivakainin postoperatif ağrı skorlarını azalttığı (Carpenter vd., 2004; Campagnol vd., 2012; Kim vd., 2012), kedilerde ip bupivakainin OHE'den sonra analjezi sağladığı belirtilmiştir (Benito vd.2016). Başka araştırmalarda (Carpenter vd., 2004; Campagnol vd., 2012), OHE de ip bupivakain uygulamasının plasebo grubuna göre daha efektif analjezi sağladığı bildirilmiştir.

İntraperitoneal bupivakainin ensizyonel bupivakain ile beraber kullanımı ip bupivakainin tek kullanımına göre daha fazla analjezi sağladığı ve ip bupivakain kullanımının iç organların manipülasyonundan kaynaklanan ağrıyı tedavi etmeyi hedeflediği varsayılmıştır (Guerrero vd., 2016).

Diğer bir çalışmada OHE sonrası parietal peritona 2 mg/kg/saat dozunda sürekli lidokain ip infüzyonunun etkin analjezi sağladığı; preoperatif dinamik ve etkileşimli DIVAS, CMPS-SF, mekanik yara eşikleri, kalp atım hızı, solunum hızı ve kan basıncı değerleri ile belirlenmiştir (McKune vd., 2014).

Gutierrez-Blanco vd. (2015)'nın yaptığı çalışmada fentanil, lidokain, ketamin, deksmedetomidin (FENT) veya lidokain-ketamin-deksmedetomidin (LKD) kombinasyonunun sabit oranlı infüzyonunun postoperatif analjezik etkileri değerlendirilmiş ve LKD ve FENT in postoperatif analjezi açısından yeterli sonuç verdiği bildirilmiştir.

Farmakokinetik çalışmalar doğrultusunda lidokain güvenliğini araştrmak adına köpeklerde toksisiteyi önlemek için koruyucu dozlar geliştirilmiştir. OHE operasyonunda köpeklerde 1:400 000 oranında epinefrinli lidokain ip 8 mg/kg dozda ve 1:200 000 oranında epinefrinli lidokain ensizyonel alana 2 mg/kg dozda verilmiş ve bu dozda verilen lidokainin toksik seviyelerin altında kan değerlerine sahip güvenli dozlar olduğu (Wilson vd., 2004), lidokainin yara bölgesinden infüzyon tarzında sürekli verilmesi gereken doz aralığının 1-3 mg/kg/saat olduğu bildirilmiştir (Abelson vd., 2009).

Ovariohisterektomi için anestezi uygulanan köpeklerde nalbuphine, butorfanol ve morfinin asepromazin ile birlikte intraoperatif ve erken postoperatif ağrı yönetimi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada premedikasyon öncesi ve ekstübasyondan 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. saat sonra ağrıyı değerlendirmek için üç fazda (DIVAS I, II ve III) uygulanan DIVAS ve modifiye Glasgow ağrı skalası kullanılmıştır. Kullanılan dozlarda, tüm premedikasyon protokollerinin gruplar arasında minimal klinik farklılıklarla birlikte yetersiz intraoperatif analjezi sağladığı belirtilmiştir. Postoperatif ilk 6 saatte hiçbir premedikasyonun da tatmin edici bir analjezi sağlamadığı bildirilmiştir (Gomes vd., 2020).

Çalışmada orta derecede ağrı oluşumuna neden olduğu bilinen OHE operasyonlarında, multimodal analjezi protokolü olarak lokal anestezik ajan kombinasyonu ile NSAİİ ajan kullanıldı. Bu amaçla preoperatif meloksikam ile birlikte genel anestezi altında yapılan OHE operasyonlarında, bupivakain ve lidokain kombinasyonunun ovaryum çevresine ve /veya ensizyon hattına uygulanmasının postoperatif akut dönem Glasgow ağrı skalası ve ağrı mediatörleri ile beraber istatistiksel değerlendirmesi yapıldı. Çalışmada multimodal analjezi prosedürünün önemini vurgulamak ve kombinasyonları daha önce aynı çalışma içerisinde karşılaştırılmamış olan parametreler (Glasgow ağrı skalası, NO, TNF-α, IL-1β ve kortizol) irdelenerek lokal anestezik kombinasyonu (Bupivakain ve lidokain) ve NSAİİ olan meloksikamın birlikte kullanımının etkisini ortaya koymak amaçlandı.

BÖLÜM III
Gereç ve Yöntem

1. Hayvan Materyali ve Etik Kurul Beyanı

Çalışma, Yakın Doğu Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Komisyonu tarafından (NO: SBE/2019-148-21) onaylanmıştır. Çalışmada farklı ırklarda, ortalama 3 yaşlı (6 ay-7 yaş) ve ortalama 14,65 kg ağırlığında (5-31kg) toplam 30 adet dişi köpekte elektif OHE planlandı ve onam belgeleri alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya herhangi bir kökenden klinik ağrı belirtileri göstermeyenler ile genel sağlık durumu ve anesteziye alınabilirliği hakkında bize bilgi verecek testlerden hemogram parametreleri, Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalen fosfataz (ALP), Total protein (TP), Albumin (Alb.), Üre ve Kreatinin normal sınırlarda olduğu olgular dahil edildi.

2. Deney Grupları

Köpekler rastgele 3 gruba ayrıldı. İlgili gruplara uygulanacak BLK, her mililitresinde eşit miktarda bupivakain (Buvicaine, %0,5 mg/ml POLİFARMA, Tekirdağ, Türkiye) ve lidokain (Jetokain, 20 mg/ml, ADEKA, Samsun, Türkiye) içerecek şekilde hazırlandı. Bu amaçla 1 birim lidokain ve 4 birim bupivakain ile karıştırıldı ve bu karışımından 0,5 ml/kg olacak şekilde ilgili bölgeye uygulandı. Grup 1 (G1) ve Grup 2 (G2) de ovaryumların alınmasından 10 dakika önce mezoovariumun uzantısı olan bursa ovarium içine damarlardan ve ligamentlerden uzak alana (Bubalo vd., 2008); G1 de ise abdomene girilmeden 10 dakika önce ensizyon hattına linear tarzda BLK uygulandı. Grup 3 (G3) ise kontrol grubunu oluşturdu ve BLK uygulanmadı.

3. Anestezi ve Cerrahi

Operasyondan önce köpeklerde vena cephalica antebrahii'ye katater yerleştirildi ve profilaktik amaçla 20 mg/kg sefalosporin (Sefazol, Mustafa Nevzat; İstanbul, Türkiye) iv olarak verildi. OHE operasyonu için tüm gruplarda; çift vaporizatörlü, yarı açık/kapalı devre sistemle çalışan, üzerinde çift bölmeli karbondioksit tutucu kanisterleri bulunan anestezi cihazı (Neptün otomatik ventilatörlü Hasvet AM852, Hamburg, Germany) kullanıldı. Preanestezik olarak midazolam (0,1 mg/kg) ve butorfanol (0,2 mg/kg)'un iv enjeksiyonunu takiben

anestezi indüksiyonu 3-4 mg/kg dozda iv propofol (Propofol, Fresenius, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile, anestezi idamesi ise sevoflorane (Sevorane Likid, Abbot, Türkiye) %3-5 inhalasyonu ile sağlandı. Tüm olgularda 0,2 mg/kg subkutan meloksikam operasyondan 5 dakika önce uygulandı. Olgular orotrakeal yolla entübe edildi ve entübasyon amacıyla hayvanın büyüklüğüne göre 4,5-9 mm iç çap genişliğinde balonlu tip, uç kısmında Murphy gözü bulunan endotrakeal tüplerden yararlanıldı. Operasyon boyunca 5 ml/kg/saat dozda ringer laktat infüzyonu yapıldı. Tüm operasyonlar ve BLK uygulamaları aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Tüm olgularda standart OHE operasyonu yapıldı (Tobias, 2010). Tüm gruplarda cerrahi müdahele süresi ortalama 30 dakika sürmüştür buna ek olarak da BLK uygulamaları sonrasındaki bekleme süreleri ile değişkenlik göstermiştir. G1'de abdominal kaviteye girilmeden 10 dakika önce ensizyon hattına linear tarzda ve ovaryumun ligasyonundan 10 dakika önce bursa ovariuma BLK verilirken G2'de BLK sadece bursa ovariuma verildi. Postopertif dönemde Glasgow skorunun 11 ve üzeri olacağı olgularda kurtarma analjezi uygulama kararı alındı.

4. Glasgow Kısa Form Kompozit Ağrı Skalası ve Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bu skalada davranış, vücut duruş pozisyonları, vokalizasyon, çevreye ve bakıcıya ilgi, defekasyon, salivasyon, kusma, iştah durumu gibi klinik belirtiler kriter alındı ve 0 ile 24 arasında aynı kişi tarafından uygulandı ve skorlandı. Tüm cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra sevofloran vaporizatörü kapatılarak yutkunma refleksi gelene kadar köpeklerin oksijen soluması sağlandıktan sonra postoperatif 0., 0,5., 1., 1,5., 2., 2,5., 3., 4., 5., 6., 8., 12. ve 24. saatlerde GCPS-SF değerlendirildi.

Hayvanlardan kan örnekleri vena cephalica antebrachii'den alındı. Hemogram; K_2EDTA örnekleri kullanılarak hematoloji analizöründe (Mindray, Shenzen, China); ALT, ALP, TP, Alb., Üre ve Kreatinin analizleri ise serum örneklerinden kullanıma hazır ticari test kitleri kullanılarak BS-120 otomatik analizöründe (Mindray, Shenzen, China) çalışıldı.

Bu testler neticesinde anesteziye alınacak olan hayvanlarda kortizol, TNF-α, IL-1β ve NO testleri yapılması amacı ile kanları alınarak saklandı. Stres indikatörü olarak da değerlendirilen kortizol hormonu (Kingo vd., 2018) ELISA tekniği ile ticari test kiti (DEH3388, Demeditec Diagnostics, Kiel, Germany) kullanılarak

çalışıldı. Güçlü hiperaljeziye neden olan pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF-α ve IL-1β (Dray, 1995) konsantrasyonları köpek spesifik ticari kullanıma hazır ELISA test kitleri (sırası ile SEA133CA, SEA563CA, USCN, Wuhan, China) ile ölçüldü. Sitokin kaskadının yukarı regülasyonunda görev alan NO konsantrasyonu (Widgerow & Kalaria, 2012), kolorimetrik prensibe dayalı kullanıma hazır test kiti (E-BC-K036, Elabscience, Houston, USA) ile ölçüldü. Kortizol, TNF-α, IL-1β ve NO analizlerinde; MW-12A mikroplaka yıkayıcı ve MR-96 mikroplaka okuyucu (Mindray, Shenzen, China) kullanıldı.

Çalışmaya alınan olguların tümünde preoperatif kortizol, TNF-α, IL-1β ve NO test analizleri, ekstübasyon sonrası köpeklerin başını kaldırması 0. saat olarak değerlendirilerek, postoperatif 0., 2., 4., 8. ve 24. saatlerde tekrar edildi.

5. İstatistiksel Analiz

Grup içi periyodik karşılaştırmalarda Friedman testi kullanıldı ve farklı olan periyotlar post-hoc Conover testi ile belirlendi. Her bir ölçüm periyodunda ise 3 grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlı düzeyde farklı olan gruplar ise Conover post-hoc testi ile belirlendi. İstatistik anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS (ver.23) programı kullanıldı. Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler, median (ortanca değer), 25. ve 75. persentiller, minimum, maksimum değerler ve ortalama sıra numaraları olarak hesaplandı ve tablolar halinde özetlendi.

BÖLÜM IV
Bulgular

1.Kan Parametrelerinin İstatistiksel Bulguları

Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif 0., 2., 4., 8., 24. saatlerde alınan kan numunelerinde ağrı mediatörlerinden TNF-α ve IL-1β nin istatistiksel olarak karşılaştırılmasına hiçbir grupta anlamlı bir değer elde edilmedi (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2.

G1, G2 ve G3 de serum TNF-α ve IL-Iβ Ölçüm Sonuçları

Test	G	N	Saat	Min.	Maks.	Mean±SD	P
TNF-α	1	10	Preop	25,6100	659,5799	214,7470±204,8758	
			Postop0	18,9800	566,8000	198,0973±178,3681	
			Postop2	27,1000	641,4900	211,3720±197,6905	P>0,05
			Postop4	18,0800	612,4100	215,7590±199,8002	
			Postop8	33,2100	597,1200	223,7160±194,4442	
			Postop24	18,9800	589,3900	192,5700±193,5714	
	2	10	Preop	36,3700	696,9200	217,0330±223,2680	
			Postop0	33,2100	673,1600	203,5320±209,2958	
			Postop2	51,2400	661,7099	209,2260±213,0023	P>0,05
			Postop4	43,9600	603,4399	194,5210±195,2005	
			Postop8	52,9500	646,2600	241,1740±246,1017	
			Postop24	46,1800	732,9399	222,6450±249,4497	
	3	10	Preop	35,3100	872,5600	168,5950±249,7183	
			Postop0	34,7900	787,5100	155,5900±226,1913	
			Postop2	48,9800	858,6700	169,6390±244,2524	P>0,05
			Postop4	47,8600	838,1500	154,4530±242,3025	
			Postop8	48,4200	873,2500	167,7780±251,7735	
			Postop24	41,2200	786,7600	151,2140±227,1675	

Tablo 2 (Devamı).

IL-1β	1	10	Preop	5,1600	13,4900	8,0830±2,8779	
			Postop0	4,6400	7,3300	5,5900±0,9620	
			Postop2	4,7200	12,0900	7,8030±2,5621	P>0,05
			Postop4	4,4700	16,5300	7,0520±4,0390	
			Postop8	4,7200	239,6300	30,6310±73,4718	
			Postop24	4,8100	17,4900	8,5080±4,6260	
	2	10	Preop	4,5500	15,5900	7,2980±3,8831	
			Postop0	3,9000	8,1000	5,2600±1,2605	
			Postop2	4,3800	12,5000	6,2870±2,3861	P>0,05
			Postop4	4,1400	16,6800	6,9900±4,2892	
			Postop8	4,1400	10,1200	6,1990±1,9932	
			Postop24	4,3000	14,6700	6,8890±3,3939	
	3	10	Preop	4,3800	12,3600	6,9510±2,8430	
			Postop0	4,4700	16,5300	7,3580±4,0192	
			Postop2	4,3800	16,6800	8,0380±3,7630	P>0,05
			Postop4	4,2200	19,5000	7,7830±4,7218	
			Postop8	4,4700	17,9800	8,7830±4,7230	
			Postop24	4,4700	17,4900	7,6050±4,1258	

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif; G: grup; Min: minimum; Maks: maksimum; SD: standart sapma

Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif 0., 2., 4., 8., 24. saatlerde alınan kan numunelerinde ağrı mediatörlerinden serum NO değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında hiçbir grupta anlamlı bir değer elde edilmedi (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3.

G1, G2 ve G3 de Serum NO Ölçüm Sonuçları

Test	G	N	Saat	Min.	Maks.	Mean±SD	P
NO	G1	10	Preop	8,3200	20,1100	13,2500±3,9568	
			Postop0	8,6400	30,1100	18,9664±7,4498	
			Postop2	9,3900	227,6099	42,8560±65,6643	P>0,05
			Postop4	8,3200	33,6800	18,8570±9,2173	
			Postop8	10,8200	30,7100	20,4890±6,4627	
			Postop24	8,3200	206,1799	34,8920±60,3648	

Tablo 3 (Devamı).

NO	G2	10	Preop	7,6100	26,5400	17,1790±5,6065	
			Postop0	10,8200	45,1100	21,6080±12,1772	
			Postop2	11,8900	23,3200	17,1790±3,7148	P>0,05
			Postop4	8,3200	26,8900	17,1770±5,5323	
			Postop8	12,9600	35,1100	20,3110±8,3996	
			Postop24	12,2500	27,2500	18,0720±4,1755	
	G3	10	Preop	14,3900	35,4600	21,0350±6,9165	
			Postop0	13,3200	34,3900	19,9270±6,2860	
			Postop2	10,8200	20,8200	16,3930±2,9702	P>0,05
			Postop4	11,8900	80,8200	28,7850±22,0692	
			Postop8	8,3200	28,6800	16,9290±6,4007	
			Postop24	11,8900	45,1100	21,0010±10,8460	

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif; G: grup; Min: minimum; Maks: maksimum; SD: standart sapma

Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif 0., 2., 4., 8., 24. saatlerde alınan kan numunelerinde istatistiksel olarak stres hormonu olan serum kortizol değerlerinin karşılaştırılmasında;

Preoperatif G1 ile G2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (3,240± 2,2431, 4,390± 3,8351), (p<0,001).

Postoperatif 0. saatte gruplar arasında sırasıyla; 9,3091± 2,8105, 9,330± 2,2524, 10,200± 2,851 olarak ölçülen kortizol değeri G1 ile G2 arasında anlamsız olarak belirlendi ve G3'te ise istatistiksel olarak önemli olacak şekilde yüksek bulundu (p<0,001).

Postoperatif 2. saatte 3 grupta sırasıyla, 8,760± 4,5685, 5,750± 3,6004, 8,170± 3,2517 olarak ölçüldü. G2'de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu (p<0,001).

Postoperatif 4. saatte sırasıyla; 3,900± 2,289, 3,630± 1,7988, 5,160±2,6158 olarak ölçülen değerler arasında G3'te istatistiksel olarak önemli olacak şekilde yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 4).

Tablo 4.

G1, G2 ve G3 de Serum Kortizol Ölçüm Sonuçları

Test	G	N	Saat	Min.	Maks.	Mean±SD	P
Kortizol	G1	10	Preop	,4000	6,3000	3,240±2,2431[e]	P<0,001
			Postop0	5,2000	14,2000	9,3091±2,8105[ab]	
			Postop2	,9000	13,8000	8,760±4,5685[abc]	
			Postop4	1,1000	7,8000	3,900±2,289[e]	
			Postop8	,1000	6,9000	2,140±2,0705[e]	
			Postop24	,4000	6,3000	2,130±1,6385[e]	
	G2	10	Preop	1,4000	12,9000	4,390±3,8351[de]	P<0,001
			Postop0	6,2000	14,3000	9,330±2,2524[ab]	
			Postop2	1,7000	12,9000	5,750±3,6004[bcde]	
			Postop4	,6000	6,2000	3,630±1,7988[e]	
			Postop8	,5000	4,8000	2,680±1,604[e]	
			Postop24	,8000	4,1000	2,130±1,0678[e]	
	G3	10	Preop	2,2000	9,3000	4,490±2,6295[de]	P<0,001
			Postop0	4,2000	13,4000	10,200±2,8515[a]	
			Postop2	3,7000	13,9000	8,170±3,2517[abcd]	
			Postop4	2,0000	11,3000	5,160±2,6158[cde]	
			Postop8	1,8000	6,1000	3,920±1,3742[e]	
			Postop24	1,0000	4,2000	2,800±1,1916[e]	

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif; G: grup; Min: minimum; Maks: maksimum; SD: standart sapma

2. Fiziksel Ağrı Skorları Bulguları

Fiziksel ağrı skorlaması ve değerlendirmesi için Glasgow ağrı skalası kullanılmıştır.

2.1. Her Grubun Kendi İçinde Glasgow Ağrı Skoruna Göre Karşılaştırma Bulguları

G1'de ortalama postoperatif 0. saat Glasgow skoru diğer ölçüm periyotlarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001). Bunu postoperatif 0,5. saat periyodu takip ederek postoperatif 1. saatte elde edilen veriler ile benzerlik

gösterdi, ancak sonraki periyotlardan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Bunun dışında kalan periyotlar arasında anlamlı farka rastlanmadı.

G2'de ortalama postoperatif 0. saat Glasgow skoru diğer ölçüm periyotlarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001) ve bunu postoperatif 0,5. ve postoperatif 1. saat verileri takip etti. Bu iki periyot arasında anlamlı farka rastlanmadı. Postoperatif 1,5. saat ve sonrası aralıklarda anlamlı değişim gözlenmedi ve ilk uyanışda en yüksek değer elde edildi.

G3'te ortalama postoperatif 0. saatte elde edilen Glasgow skoru diğer ölçüm periyotlarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunu postoperatif 0,5. ve 1. saat periyodu takip etti ve bu iki periyot arasında anlamlı farka rastlanmadı. Postoperatif 1,5. saatte postoperatif hem 1. hem de 2. saatler ve sonrasındaki periyotlardan anlamlı farklılık gözlenmedi. Postoperatif 2. ve sonrasındaki periyotlarda da anlamlı bir değişim olmadığı görüldü (Tablo 5).

Tablo 5.

Her bir grupta ayrı ayrı Glasgow skorundaki periyodik değişimin değerlendirme sonuçları

G	**Saat**	**N**	**Ortanca**	**%25**	**%75**	**Min.**	**Maks.**	**Ortalama Sıra Numarası****	**P***
G1	GlasgowPostop0	10	6,00	3,75	7,25	2,00	8,00	12,70[a]	<0,001
	GlasgowPostop0.5	10	2,00	0	4,25	0	10,00	10,35[b]	
	GlasgowPostop1	10	,50	0	3,00	0	7,00	8,60[bc]	
	GlasgowPostop1.5	10	0	0	1,00	0	13,00	7,55[c]	
	GlasgowPostop2	10	0	0	,25	0	2,00	6,45[c]	
	GlasgowPostop2.5	10	0	0	0	0	2,00	5,95[c]	
	GlasgowPostop3	10	0	0	0	0	2,00	5,95[c]	
	GlasgowPostop4	10	0	0	0	0	2,00	5,95[c]	
	GlasgowPostop5	10	0	0	0	0	0	5,45[c]	
	GlasgowPostop6	10	0	0	0	0	1,00	5,70[c]	
	GlasgowPostop8	10	0	0	0	0	0	5,45[c]	
	GlasgowPostop12	10	0	0	0	0	0	5,45[c]	
	GlasgowPostop24	10	0	0	0	0	0	5,45[c]	

Tablo 5 (Devamı).

G2	GlasgowPostop0	10	5,00	2,75	7,50	2,00	12,00	12,95[a]	<0,001
	GlasgowPostop0.5	10	1,50	1,00	4,50	0	10,00	11,40[b]	
	GlasgowPostop1	10	1,00	0	1,25	0	4,00	9,15[b]	
	GlasgowPostop1.5	10	0	0	0	0	1,00	6,20[c]	
	GlasgowPostop2	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostop2.5	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostop3	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostop4	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostop5	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostop6	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostop8	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostop12	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
	GlasgowPostp24	10	0	0	0	0	0	5,70[c]	
G3	GlasgowPostop0	10	5,50	3,75	8,50	2,00	10,00	12,90[a]	<0,001
	GlasgowPostop0.5	10	3,00	2,00	4,00	0	5,00	11,35[b]	
	GlasgowPostop1	10	2,00	1,50	3,25	0	4,00	10,25[bc]	
	GlasgowPostop1.5	10	0	0	1,00	0	3,00	7,30[cd]	
	GlasgowPostop2	10	0	0	0	0	3,00	5,80[d]	
	GlasgowPostop2.5	10	0	0	0	0	3,00	5,80[d]	
	GlasgowPostop3	10	0	0	0	0	3,00	5,80[d]	
	GlasgowPostop4	10	0	0	0	0	2,00	5,50[d]	
	GlasgowPostop5	10	0	0	0	0	2,00	5,50[d]	
	GlasgowPostop6	10	0	0	0	0	0	5,20[d]	
	GlasgowPostop8	10	0	0	0	0	0	5,20[d]	
	GlasgowPostop12	10	0	0	0	0	0	5,20[d]	
	GlasgowPostop24	10	0	0	0	0	0	5,20[d]	

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif; G: grup; Min: minimum; Maks: maksimum; SD: standart sapma*: Friedman testi, Conover post hoc test, **: Anlamlı düzeyde farklı olan periyotlar farklı harf taşımaktadır.

2.2. Gruplar Arası Glasgow Ağrı Skoruna Göre Karşılaştırma Bulguları

Her bir ölçüm periyodunda ayrı ayrı 3 grup karşılaştırıldığında hiçbir periyotta gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 6). Bununla birlikte

sadece postoperatif 0. saatte G2 olgu üçte Glasgow ağrı skalası en yüksek değeri 12 olarak belirlendi ancak buna rağmen postoperatif 0,5. saatteki değer 10 olarak belirlendiği için kurtarma analjezisi uygulanmadı.

Tablo 6.

Gruplar arası Glasgow ağrı skoruna göre karşılaştırma bulguları

Saat	**P**
GlasgowPostop0	0,863
GlasgowPostop0,5	0,531
GlasgowPostop1	0,177
GlasgowPostop1,5	0,306
GlasgowPostop2	0,366
GlasgowPostop2,5	0,595
GlasgowPostop3	0,595
GlasgowPostop4	0,596
GlasgowPostop5	0,368
GlasgowPostop6	0,368
GlasgowPostop8	1,000
GlasgowPostop12	1,000
GlasgowPostop24	1,000

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif

3. Gruplar Arası Ağrı Mediatörleri ile Glasgow Ağrı Skorlarının Karşılaştırma Bulguları

Glasgow ağrı skorunun postoperatif 0., 2., 4., 8. ve 24. saat ölçümleri ile yine aynı periyotlarda ölçülen kortizol, TNF-α, IL-1β ve NO ölçümleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 7).

TNF-α'nın postoperatif 24. saat ölçümü ile Glasgow ağrı skalasının postoperatif 0. saatteki ölçümü arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu gözlendi. Bununla beraber ayrıca NO'nun postoperatif 8. saatteki değeri ile Glasgow ağrı skalasının postoperatif 4. saatteki değeri arasında da anlamlı negatif bir korelasyon gözlenmesine rağmen eş zamanlı olmadığı için değerlendirilmeye alınmadı.

Tablo 7.

Gruplar arası ağrı mediatörleri ile Glasgow ağrı skorlarının karşılaştırması

		GlasgowPostop0			**GlasgowPostop2**			**GlasgowPostop4**		
		R	**P**	**N**	**R**	**P**	**N**	**R**	**P**	**N**
Spearman's rho	KortizolPostop0	-,027	,888	30	,264	,159	30	,124	,515	30
	KortizolPostop2	-,135	,477	30	,012	,948	30	-,046	,808	30
	KortizolPostop4	-,147	,439	30	-,074	,698	30	-,108	,569	30
	KortizolPostop8	-,001	,994	29	-,076	,693	29	,065	,737	29
	KortizolPostop24	-,310	,095	30	-,195	,303	30	-,108	,569	30
	TNF-αPostop0	,274	,143	30	-,116	,542	30	,046	,808	30
	TNF-αPostop2	,228	,226	30	-,021	,913	30	,154	,415	30
	TNF-αPostop4	,230	,221	30	-,023	,905	30	,154	,415	30
	TNF-αPostop8	,251	,189	29	-,105	,588	29	,081	,675	29
	TNF-αPostop24	,360	,050	30	-,036	,849	30	,124	,515	30
	IL1-βPostop0	,256	,173	30	,164	,386	30	,077	,685	30
	IL1-βPostop2	,033	,861	30	,344	,063	30	,263	,161	30
	IL1-βPostop4	-,098	,605	30	,308	,098	30	,247	,188	30
	IL1-βPostop8	,171	,375	29	,163	,399	29	,212	,271	29
	IL1-βPostop24	,056	,767	30	,321	,084	30	,278	,137	30
	NOPostop0	-,305	,101	30	-,009	,961	30	,162	,392	30
	NOPostop2	-,052	,785	30	,103	,588	30	,325	,080	30
	NOPostop4	-,106	,577	30	,089	,639	30	,201	,287	30
	NOPostop8	,062	,750	29	-,274	,151	29	-,407	,029	29
	NOPostop24	-,179	,343	30	-,203	,282	30	-,046	,808	30

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif

BÖLÜM V
Tartışma

Bu araştırmada, OHE gerçekleştirilen 3 grupta (n=10), farklı lokal anestezik uygulamalarının aynı genel anestezi protokolünde intraoperatif ve postoperatif ağrı, cerrahi stres ve ağrı/inflamasyon mediatörlerine etkileri yönünden incelenmesi amaçlanmıştır. OHE sonucunda ilk 24 saat boyunca inflamasyon ve ağrının geliştiği bilinir ve postoperatif analjezinin; sadece refah uygulamaları nedeniyle değil aynı zamanda kontrolsüz ağrının kardiyovasküler stres, immünsupresyon, yara iyileşmesinde gecikme ve anoreksi gibi komplikasyonlara, ameliyat sonrası kendi kendini sakatlama veya hastanede kalış süresini artıran davranışsal değişikliklere ve olumsuz maliyetlere neden olduğu için gerekli olduğu da bilinir. Bir canlının vital bulguları içine vücut sıcaklığı, nabız sayısı, solunum sayısı, kan basıncı yanında ağrı da girmiştir (Bonnet & Marret, 2005; Hancock vd., 2005; Wagner vd., 2008). Bu amaçla, multimodal bir analjezik protokol içerisinde farklı etki mekanizmalarına sahip ilaç kombinasyonlarının kullanımı veteriner hekimlikte yaygındır (Lamont, 2008). Araştırmada glasgow ağrı skorlaması kullanılmış ve postoperatif 24. saat içinde yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$). Üç grupta ağrı skorlarında fark olmaması ve ağrının kullanılan skalaya göre en düşük seviyede olması gerek anestezi protokolünün uygunluğundan gerekse uygulanan lokal anestezinin postopepartif ağrıyı azaltığı yönünde değerlendirlmiştir.

OHE operasyonunun tekniği ovaryum pedikülünün ligatürasyonu ve uzaklaştırılmasıdır. Ovaryum ligamentlerinin traksiyonu ve ligatürü nosiseptif (ağrılı) uyaran olarak kabul edilir ve anestezi derinliği ve/veya analjezik tedavi bu aşamada yeterli olmadığında farklı şekilde ve derecelerde uyarım meydana gelerek kendini kalp ve solunum hızındaki artışlardan belirgin karın gerginliği ve hareketine kadar değişen derecelerde semptomlarla gösterir (Deschamps, 2010). Bu araştımada, postoperatif dönemde uyanma sürecinden başlayarak, 24. saate kadar hastaların şiddetli ağrı belirtisi olarak değerlendirilebilecek bulgulara rastlanılmaması üç protokolün de postoperatif ağrı kontrolünde başarılı olduğuna kanıt olacağı düşünülmüştür. Bununla beraber üç protokolde de postoperatif 0. saat ile diğer postoperatif ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında isitatistiksel olarak anlamlı bir

azalmanın oluşu (p<0,001) kullanılan protokollerin ağrı kontrolünde başarılı olduğu yönünde değerlendirilmiştir.

Bir çalışmada köpeklerde OHE operasyonu sırasında ovaryum ligamentinin fazla çekilmesi ve keskin transeksiyonun nosiseptif etkisi ölçülmüş ve ligamentin manipülasyonu sırasındaki kalp atımındaki artış hızı değerlendirilmiştir. Ağrı ölçümleri preoperatif ve postoperatif ağrı skorları ile kısa form Glasgow Kompozit Ağrı Skalası kullanılarak değerlendirilmiş ve keskin transeksiyonun daha hızlı olduğu ve kalp atım oranında daha az etki oluşturduğu gözlenmiştir (Shivley vd., 2019). Araştırmamızda kullandığımız genel anestezi protokolü ve iki gupta uygulanan lokal anestezik uygulamaları sırasında diseksiyona bağlı olarak üç grupta da kan basıncı ve nabız frekansında istatistiksel önemi olacak düzeyde değişim görülmemiş olup bunun da literatür bilgi ile paralellik gösterdiği düşünülmüştür.

Anestezik ajanın konsantrasyonunun artırılması ile tek başına bu uyarımın üstesinden gelme; hipotansiyon, hipotermi ve eşliğinde uzun süreli kendine gelememe ile sonuçlanan inhalasyon ajan konsantrasyonları gerektirir. Bu nedenle genel bir kural olarak, farklı özelliklere sahip farklı ilaçların kullanılmasını içeren dengeli bir anestezi protokolü tercih edilmelidir. Bu ilaçların kombinasyonu, her bir maddenin daha düşük konsantrasyonlarının kullanılmasına ve yan etkilerde bir azalmaya izin verir (Wenger vd., 2005).

Başka bir çalışmada, köpeklere operasyondan 24 saat önce transdermal fentanil bantları uygulanmış ve epidural morfin ile analjezik etkileri kıyaslandığında OHE'den sonra epidural morfinin daha iyi analjezi sağladığı ve köpeklerde OHE sonrası fentanil bantlarından daha fazla olumsuz etki alındığı bildirilmiştir (Pekcan & Koç, 2010). Araştırmada kullandığımız genel anestezi protokolü ve iki grupta uygulanan lokal anestezik uygulamaları sırasında diseksiyona bağlı olarak üç grupta da kan basıncı ve nabız frekansında istatistiksel önemi olacak düzeyde değişim görülmemiş olup, bunun da literatür bilgi ile paralellik gösterdiği düşünülmüştür.

NSAİİ’lar ve opioidler köpeklerde en sık kullanılan analjeziklerdir (Cardozo vd., 2014). Çoğu klinisyenin direnmesine rağmen postoperatif ağrıyı kontrol etmek için OHE'lerde kuvvetli analjezik kullanımında artış gözlenmektedir (Hewson vd., 2006). Halen küçük hayvanlarda kullanılan çoğu NSAİİ tercihli olarak COX-2 izoformunu inhibe ederek etkir. NSAİİ'ın analjezik etkisi, çoğunlukla COX-2 izoformunun inhibisyonundan kaynaklanır. Bu seçicilik, analjezi üretmek için önemlidir. Mide, böbrek ve trombosit fonksiyonlarına minimal yan etkileri vardır.

Meloksikam, COX-1: COX-2 seçiciliği olan ve köpeklerde uzun süreli etki gösteren, oksikam grubunun bir NSAİİ olup köpeklerde en yaygın kullanılan analjeziktir (Hawkey, 1999; Mathews vd., 2001). Meloksikamın köpek popülasyonunda ağrıyı kontrol etmede robenacoksib'den daha etkili olduğu (Bendinelli vd., 2019); Caprofen ve meloksikamın OHE sonrası köpeklerde 72 saat süreyle tatmin edici analjezi sağladığı (Leece vd., 2005) bildirilmiştir.

Araştırmamızda meloksikamın preoperatif dönemde uygulanması ile istenilen düzeyde intraoperatif ve postoperatif dönemde ağrı kontrolü sağlanmasına yardımcı olmuş ve preemtif olarak uygulanması perioperatif ağrı kontrolünde başarılı olmuştur.

Lokal anestezikler ve teknikleri postoperatif ağrı yönetiminde multimodal yaklaşımın bir parçasıdır (Gurney, 2012). Operasyon sonrası ağrının giderilmesinde lokal anestezi ile yara bölgesinin infiltrasyon anestezisi kullanım basitliği ve düşük maliyeti nedeniyle cazip bir yöntemdir (Moiniche vd., 1998). Bu amaçla lokal anesteziklerden lidokain, veteriner pratikte bölgesel (Jones, 2001; Almeida vd., 2010) ve iv kullanılan en yaygın anesteziktir (Valverde vd., 2004; Columbano vd., 2012; Tsai vd., 2013). Lokal anestezikler Na+ kanalının geri dönüşümlü blokajına neden olarak sinirlerde iletim potansiyelini önler (Ramsey, 2008).

Lidokain gibi lokal anestezikler, dengeli anestezinin olası bir bileşeni olup topikal veya infiltratif uygulamalarından sonra sinirlerde Na^+ kanallarını bloke ederek etki eder ve artan zararlı uyaranların işlenmesini engeller. Beşeride bupivakain gibi ip lokal anesteziklerin erken postoperatif ağrı skorlarını azalttığı bildirilmiştir (Arden vd., 2013; Perniola vd., 2014; Roy vd., 2014). Köpeklerde OHE operasyonlarında da ip bupivakainin postoperatif ağrı skorlarını azalttığı bildirilmiştir (Carpenter vd., 2004; Campagnol vd., 2012; Kim vd., 2012). OHE de ip bupivakain plasebo grubuna göre daha efektif analjezi sağlamıştır (Carpenter vd., 2004; Campagnol vd., 2012).

Başka bir çalışmada OHE uygulanan köpeklerde postoperatif sürekli lidokain uygulamasındaki analjezik etki intramuskuler metadon ile karşılaştırılmış ve dinamik ve etkileşimli görsel analog skala (DIVAS), Glasgow Kompoze Ölçümü (CMPS-SF), mekanik yara eşikleri, kalp atım hızı, solunum hızı ve kan basıncı; preoperatif ve postoperatif 2., 4., 6., 18., 24. saatlerde değerlendirilmiş ve periton ile karın kasları arasına bir yara kateteriyle verilen sürekli lidokainin, köpeklerde etkin analjezi

sağladığı ve veteriner cerrahide umut verici bir analjezik seçenek olarak görüldüğü bildirilmiştir (Morgaz vd., 2014).

Doku yaralanması ağrı, hiperaljezi ve davranış değişiklikleri ile sıkça ilişkilendirilen nosiseptif ve inflamatuvar yanıtların aktivasyonuna yol açar (Hansen vd., 1997; Beerda vd., 1998; Väisänen vd., 2002; Siracusa vd., 2008). Araştırmamızda gruplar arasında postoperatif ölçüm zamanlarında TNF-α, IL-1β düzeylerinde 24. saate kadar yapılan ölçümlerde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Bu önemli bulgu da postoperatif dönemde 24. saate kadar yapılan ölçümlerle cerrahi travmanın üç grupta da aynı düzeyde gerçekleştiği ve ağrı duyumunun üç grupta da benzer olarak yansıdığı şeklinde değerlendirilmiştir. Bununla beraber bursa ovaryuma yapılan BLK uygulamalarında hematom olayı ile karşılaşılmadı.

Operasyon ve buna bağlı ağrı ile indüklenen stres reaksiyonu hasta iyileşmesi için zararlı olabilir ve en aza indirilmelidir. İnsanların yanı sıra hayvanlar da sempati-adrenal-medüller (SAM) ekseni ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin uyarımı ile strese tepki verebilirler (Moberg & Mench 2000, Hekman vd., 2014). Bu sistemlerin aktivasyonu kalp, solunum hızı, kortizol, katekolaminler ve nöropeptid sekresyonu gibi fizyolojik parametrelerde değişikliklere neden olur. Vücudun homeostazındaki akut değişikliklerle başa çıkmak için gerekli olsa da stres ve özellikle uzun süreli stres reaksiyonları zararlı olabilir. Operasyonun neden olduğu stres reaksiyonu genellikle doku travmasının derecesi ile orantılıdır (Chernow vd., 1987; Marana vd., 2003; Horta vd., 2015) ve postoperatif stres ve ağrı, agresif cerrahi, cerrahi beceri/teknikler, analjezik protokol ile komplikasyonlar gibi diğer faktörlerden de etkilenebilir (Mastrocinque & Fantoni, 2003; Devitt vd., 2005; Mastrocinque vd., 2012; Michelsen vd., 2012). Köpeklerde ip ve ensizyonel bupivakain püskürtülmesi OHE de postoperatif ağrının önlenmesinde çok etkili olduğu bildirilmiştir (Korkmaz vd., 2019).

Araştırmamızda serum kortizol seviyesi gruplar arası ölçüm zamanlarında karşılaştırıldığında postoperatif 0., 2. ve 4. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya konmuştur. Postoperatif 8. ve 24. saatte gruplar arasında istatistiksel anlam belirlenmemiş ($p>0,001$) ancak düşüş kaydedilmiştir. Ölçüm sonuçları göstermiştir ki; postoperatif 0., 2.ve 4. saatte G1ve G2 de daha düşük seviyede kortizol düzeyi kaydedilmiştir. G1 ve G2 de diğer verilerle paralel olarak

cerrahi stres daha az seviyede gelişmiştir. Lokal anestezi uygulanmayan G3'te diğer gruplara göre yüksek çıkmıştır. Bu veri de tarafımızca önemli olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda yara iyileşmesinin erken döneminde sitokin kaskadının yukarı regülasyonunda görev alan NO (Widgerow & Kalaria, 2012) konsantrasyonu, güçlü hiperaljeziye neden olan pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF-α ve IL-1β (Dray, 1995) ile stres markeri olan kortizol hormonu (Kingo vd.; 2018) bakılması çalışmanın önemli detayını oluşturmuştur. Elde edilen veriler göstermiştir ki üç grup arasında da ölçüm zamanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu veri de yukarıda değindiğimiz gibi stres belirteçlerinin ve bu üç protokolde eşit düzeyde olduğu ve ağrının önemli ölçüde postoperatif kontrolünü sağladığının göstergesi olarak kabul edilmiştir.

BÖLÜM VI
Sonuç ve Öneriler

Çalışma sonucunda her ne kadar üç protokolün de postoperatif ağrı ve stres üzerine eşit olarak etki ettiği gözlemlense de postoperatif kortizol değerleri dikkate alındığında G3-kontrol grubunda cerrahi stresin fazla oluşu; diğer iki protokolün (G1 ve G2 deki BLK'nın tek başına ovaryum pedikülüne veya ovaryum pedikülü ve ensizyon hattına uygulanması) öne çıkmasına neden olmuş ve multimodal analjezi protokolü olarak meloksikam eşliğinde, genel anestezi altında, intraoperatif bupivakain ve lidokain uygulamaları tarafımızdan kabul görmüştür. Bununla beraber daha geniş popülasyon ile çalışmanın tekrar edilmesi gerekliliği sonucuna da varılmıştır. Bu kombinasyonlarda kullanılan multimodal analjezi protokolünün ağrı mediatörleri ile beraber değerlendirilmesi çalışmanın orijinalliğini oluşturduğu gibi hayvan refahı çalışmalarında ileriye yönelik araştırmalara da katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

KAYNAKÇA

Abelson, A. L., McCobb, E. C., Shaw, S., Armitage-Chan, E., Wetmore, L. A., Karas, A. Z., & Blaze, C. (2009). Use of wound soaker catheters for the administration of local anesthetic for post-operative analgesia: 56 cases. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *36*(6), 597-602.

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. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *37*(6), 542-549.

Andersen, M. S., Clark, L., Dyson, S. J., & Newton, J. R. (2006). Risk factors for colic in horses after general anaesthesia for MRI or nonabdominal surgery: absence of evidence of effect from perianaesthetic morphine. *Equine veterinary journal*, *38*(4), 368-374. DOI:10.2746/042516406777749263

Arden, D., Seifert, E., Donnellan, N., Guido, R., Lee, T., & Mansuria, S. (2013). Intraperitoneal instillation of bupivacaine for reduction of postoperative pain after laparoscopic hysterectomy: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of minimally invasive gynecology*, *20*(5), 620-626.

Beerda, B., Schilder, M. B., Van Hooff, J. A., De Vries, H. W., & Mol, J. A. (1998). Behavioural, saliva cortisol and heart rate responses to different types of stimuli in dogs. *Applied animal behaviour science*, *58*(3-4), 365-381.

Bendinelli, C., Properzi, R., Boschi, P., Bresciani, C., Rocca, E., Sabbioni, A., & Leonardi, F. (2019). Meloxicam vs robenacoxib for postoperative pain management in dogs undergoing combined laparoscopic ovariectomy and laparoscopic-assisted gastropexy. *Veterinary Surgery*, *48*(4), 578-583.

Benito, J., Monteiro, B., Lavoie, A. M., Beauchamp, G., Lascelles, B. D. X., & Steagall, P. V. (2016). Analgesic efficacy of intraperitoneal administration of bupivacaine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *18*(11), 906-912.

Best, C. A., Best, A. A., Best, T. J., & Hamilton, D. A. (2015). Buffered lidocaine and bupivacaine mixture-the ideal local anesthetic solution?. Plastic Surgery, 23(2), 87-90.

Bonnet, F., & Marret, E. (2005). Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *British journal of anaesthesia*, *95*(1), 52-58.

Bradbrook, C., & Clark, L. (2018). State of the art analgesia—Recent developments pharmacological approaches to acute pain management in dogs and cats: Part 2. *The Veterinary Journal*, *236*, 62-67. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.04.009

Bremer, H. D., Hillström, A., Kånåhols, M., Hagman, R., & Hansson-Hamlin, H. (2017). Serum C-reactive protein concentrations in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers with immune mediated rheumatic disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *59*(1), 1-4.

Brioschi, F. A., Gioeni, D., Lazzarini, E., Del Prete, G., Bronzo, V., Jacchetti, A., & Carotenuto, A. M. (2021). Clinical effects of preemptive intra-articular lidocaine, dexmedetomidine and lidocaine-dexmedetomidine administration in dogs undergoing arthroscopy. *The Veterinary Journal*, *276*, 105730. DOI:10.1016/j.tvjl.2021.105730

Bubalo, V., Moens, Y. P., Holzmann, A., & Coppens, P. (2008). Anaesthetic sparing effect of local anaesthesia of the ovarian pedicle during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *35*(6), 537-542.

Bustamante, R., Daza, M. A., Canfrán, S., García, P., Suárez, M., Trobo, I., & de Segura, I. A. G. (2018). Comparison of the postoperative analgesic effects of cimicoxib, buprenorphine and their combination in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *45*(4), 545-556.

Campagnol, D., Teixeira-Neto, F. J., Monteiro, E. R., Restitutti, F., & Minto, B. W. (2012). Effect of intraperitoneal or incisional bupivacaine on pain and the analgesic requirement after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *39*(4), 426-430.

Cardozo, L. B., Cotes, L. C., Kahvegian, M. A., Rizzo, M. F. C., Otsuki, D. A., Ferrigno, C. R., & Fantoni, D. T. (2014). Evaluation of the effects of

methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC Veterinary Research*, *10*, 1-7.

Carpenter, R. E., Wilson, D. V., & Evans, A. T. (2004). Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *31*(1), 46-52.

Caulkett, N., Read, M., Fowler, D., & Waldner, C. (2003). A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *The canadian veterinary journal*, *44*(7), 565.

Chernow, B., Alexander, H. R., Smallridge, R. C., Thompson, W. R., Cook, D., Beardsley, D., ... & Fletcher, J. R. (1987). Hormonal responses to graded, surgical stress. *Archives of internal medicine*, *147*(7), 1273-1278.

Columbano, N., Secci, F., Careddu, G. M., Sotgiu, G., Rossi, G., & Driessen, B. (2012). Effects of lidocaine constant rate infusion on sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovariectomy under opioid-based balanced anesthesia. *The Veterinary Journal*, *193*(2), 448-455.

Deschamps, J. Y. (2010). Vade-mecum de gestion de la douleur chez le chien et le chat. Éd. Med'com.

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.

Dray, A. (1995). Inflammatory mediators of pain. *British journal of anaesthesia*, *75*(2), 125-131.

Fantoni, D. T., Ida, K. K., de Almeida, T. I., & Ambrósio, A. M. (2015). A comparison of pre and post-operative vedaprofen with ketoprofen for pain control in dogs. *BMC veterinary Research*, *11*, 1-8.

Farstvedt, E. G., & Hendrickson, D. A. (2005). Intraoperative pain responses following intraovarian versus mesovarian injection of lidocaine in mares

undergoing laparoscopic ovariectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *227*(4), 593-596.

Feldman, H. S., Arthur, G. R., & Covino, B. G. (1989). Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. Anesthesia & Analgesia, 69(6), 794-801.

Gaynor JS, Muir WWI (2014) Acute pain management: a case-based approach. In: Handbook of Veterinary Pain Management (3rd edn). Gaynor JS, Muir WWI (eds). Elsevier, USA. pp. 444–446.

Giannoudis, P. V., Dinopoulos, H., Chalidis, B., & Hall, G. M. (2006). Surgical stress response. *Injury*, *37*, S3-S9.

Gleerup, K. B., Forkman, B., Otten, N. D., Munksgaard, L., & Andersen, P. H. (2017). Identifying pain behaviors in dairy cattle. WCDS Adv. Dairy Technol, 29, 231-239.

Gomes, V. H., Barbosa, D. D. J., Motta, A. S., Corrêa, C. G., Moreno, D. J., & da Silva, M. F. (2020). Evaluation of nalbuphine, butorphanol and morphine in dogs during ovariohysterectomy and on early postoperative pain. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *47*(6), 803-809.

Grubb, T., & Lobprise, H. (2020a). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). Veterinary medicine and science, 6(2), 209-217.

Grubb, T., & Lobprise, H. (2020b). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (Part 2). Veterinary medicine and science, 6(2), 218-234.

Gruen, M. E., Lascelles, B. D. X., Colleran, E., Gottlieb, A., Johnson, J., Lotsikas, P., & Wright, B. (2022). 2022 AAHA pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *58*(2), 55-76. DOI: 10.5326/JAAHAMS-7292

Guerrero, K. S. K., Campagna, I., Bruhl-Day, R., Hegamin-Younger, C., & Guerrero, T. G. (2016). Intraperitoneal bupivacaine with or without incisional

bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *43*(5), 571-578.

Gurney, M. A. (2012). Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update. *Journal of Small Animal Practice*, *53*(7), 377-386.

Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J. M., Ibancovichi-Camarillo, J. A., Sauri Arceo, C. H., Bolio-González, M. E., Acevedo-Arcique, C. M., ... & Steagall, P. V. (2015). Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *42*(3), 309-318.

Hancock, R. B., Lanz, O. I., Waldron, D. R., Duncan, R. B., Broadstone, R. V., & Hendrix, P. K. (2005). Comparison of postoperative pain after ovariohysterectomy by harmonic scalpel-assisted laparoscopy compared with median celiotomy and ligation in dogs. *Veterinary Surgery*, *34*(3), 273-282.

Hansen, B. D., Hardie, E. M., & Carroll, G. S. (1997). Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal?. *Applied Animal Behaviour Science*, *51*(1-2), 101-109.

Hardie, E. M., Hansen, B. D., & Carroll, G. S. (1997). Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal?. *Applied Animal Behaviour Science*, *51*(1-2), 111-128.

Hawkey, C. J. (1999). COX-2 inhibitors. *The lancet*, *353*(9149), 307-314.

Hekman, J. P., Karas, A. Z., & Sharp, C. R. (2014). Psychogenic stress in hospitalized dogs: cross species comparisons, implications for health care, and the challenges of evaluation. *Animals*, *4*(2), 331-347.

Hewson, C. J., Dohoo, I. R., & Lemke, K. A. (2006). Perioperative use of analgesics in dogsand cats by Canadian veterinarians in 2001. *The Canadian Veterinary Journal*, *47*(4), 352.

Horta, R. S., Figueiredo, M. S., Lavalle, G. E., Costa, M. P., Cunha, R., & Araújo, R. B. (2015). Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta veterinaria scandinavica*, *57*(1), 1-10.

Höglund, O. V., Hagman, R., Olsson, K., Olsson, U., & Lagerstedt, A. S. (2014). Intraoperative changes in blood pressure, heart rate, plasma vasopressin, and urinary noradrenalin during elective ovariohysterectomy in dogs: repeatability at removal of the 1st and 2nd ovary. *Veterinary Surgery*, *43*(7), 852-859.

Jones, R. S. (2001). Epidural analgesia in the dog and cat. *The Veterinary Journal*, *161*(2), 123-131.

Karsli, B., Pekcan, Z., Kumandaş, A., Kürüm, B., & Cinar, M. (2021). Effects of epidural bupivacaine, bupivacaine-butorphanol and bupivacaine-morphine on postoperative analgesia for hind limb and pelvic orthopedic operations in dogs [Köpeklerde arka ekstremite ve pelvisin ortopedik operasyonlarında epidural bupivakain, bupivakain butorfanol ve bupivakain-morfin uygulamasının postoperatif analjezi üzerine etkisi].

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.

Kingo, P. S., Rasmussen, T. M., Jakobsen, L. K., Palmfeldt, J., Nørregaard, R., Borre, M., & Jensen, J. B. (2018). Robot-assisted laparoscopic cystectomy with intracorporeal urinary diversion vs. open mini-laparotomy cystectomy: evaluation of surgical inflammatory response and immunosuppressive ability of CO_2 pneumoperitoneum in an experimental porcine study. *Scandinavian Journal of Urology*, *52*(4), 249-255.

Koç, B., Sarıtaş, Z.K., Şenel O.O. (2021). Lokal ve Regional Anestezi. Veteriner Anesteziyoloji (213-254)

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. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *229*(7), 1103-1112. DOI:10.2460/javma.229.7.1103

Kongara, K., Chambers, J. P., & Johnson, C. B. (2012). Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy on

peri-operative electroencephalographic responses and post-operative pain. *New Zealand Veterinary Journal*, *60*(2), 129-135.

Korkmaz, M., & Saritas, Z. K. (2013). Comparison of the Eff ects of Epidurally Administered Bupivacaine and Levobupivacaine in Conscious Dogs. Acta Scientiae Veterinariae, 41(1), 1-9.

Korkmaz, M., Yilmaz, O., Saritas, Z. K., Demirkan, I., & Jaroszewski, J. (2019). Evaluation of intraperitoneal and incisional bupivacaine or levobupivacaine for postoperative analgesia in ovariohysterectomized dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*, *47*.

Lambertini, C., Kluge, K., Lanza-Perea, M., Bruhl-Day, R., & Guerrero, K. S. K. (2018).Comparison of intraperitoneal ropivacaine and bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *45*(6), 865-870.

Lamont, L. A. (2008). Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *38*(6), 1173-1186.

Lamont, L. A., Tranquilli, W. J., & Grimm, K. A. (2000). Physiology of pain. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *30*(4), 703-728. DOI:10.1016/s0195-5616(08)70003-2

Leece, E. A., Brearley, J. C., & Harding, E. F. (2005). Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *32*(4), 184-192.

Liu, P. L., Feldman, H. S., Giasi, R., Patterson, M. K., & Covino, B. G. (1983). Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. Anesthesia & Analgesia, 62(4), 375-379.

Marana, E., Annetta, M. G., Meo, F., Parpaglioni, R., Galeone, M., Maussier, M. L., & Marana, R. (2003). Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Canadian Journal of Anesthesia*, *50*(4), 348.

Mastrocinque, S., & Fantoni, D. T. (2003). A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *30*(4), 220-228.

Mastrocinque, S., Almeida, T. F., Tatarunas, A. C., Imagawa, V. H., Otsuki, D. A., Matera, J. M., & Fantoni, D. T. (2012). Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *48*(5), 310-319.

Mathews, K. A., Pettifer, G., Foster, R., & McDonell, W. (2001). Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *American journal of veterinary research*, *62*(6), 882-888.

Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Wright, B., & Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *Journal of Small Animal Practice*, *55*(6).

McCarthy, G. C., Megalla, S. A., & Habib, A. S. (2010). Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*, *70*, 1149-1163. DOI:10.2165/10898560-000000000-00000

McKune, C. M., Pascoe, P. J., Lascelles, B. D. X., & Kass, P. H. (2014). The challenge of evaluating pain and a pre-incisional local anesthetic block. *PeerJ*, *2*, e341.

Michelsen, 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), 474a-478.

Moberg, G. P., & Mench, J. A. (Eds.). (2000). *The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare*. CABI publishing.

Møiniche, S., Mikkelsen, S., Wetterslev, J., & Dahl, J. B. (1998). A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *British journal of anaesthesia*, *81*(3), 377-383.

Morgaz, J., Latorre, D. F., Serrano-Rodríguez, J. M., Granados, M. M., Domínguez, J. M., Fernández-Sarmiento, J. A., ... & Navarrete Calvo, R. (2021). Preperitoneal ropivacaine infusion versus epidural ropivacaine–morphine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized clinical trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *48*(6), 935-942.

Muir III, W. W., Wiese, A. J., & March, P. A. (2003). Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketaminedrug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research*, *64*(9), 1155-1160. DOI:10.2460/ajvr.2003.64.1155

Nenadović, K., Vučinić, M., Radenković-Damnjanović, B., Janković, L., Teodorović, R., Voslarova, E., & Becskei, Z. (2017). Cortisol concentration, pain and sedation scale in free roaming dogs treated with carprofen after ovariohysterectomy. *Veterinary World*, *10*(8), 888.

Otto, K. (2001). *Schmerztherapie bei Klein-, Heim-und Versuchstieren*. Parey.

Özgencil, F.E. & Eröksüz, Y. (2022). İnflamatuar yanıt. Özaydın, İ. (Ed.), Veteriner Genel Cerrahi (12-42).

Pascoe, P. J. (2000). Opioid analgesics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *30*(4), 757-772.

Pekcan, Z., & Karslı, B. (2022). Cerrahi Hastlarda Ağrı Yönetimi. Özaydın, İ. (Ed.), Veteriner Genel Cerrahi (478-489).

Pekcan, Z., & Koc, B. (2010). The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *37*(6), 557-565.

Pekcan, Z., & Yağcı, B.B. (2022) Kritik Hastalıklı Kedi ve Köpeklerde Akut Ağrı Yönetimi ve Sağaltımın Yan Etkileri. Paşa S (Ed.), Kritik Hastalıklı Kedi ve Köpeklerde Çoklu Organ Yetmezliğine Yaklaşım (74-79).

Pérez-Fentes, D., Gude, F., Blanco-Parra, M., Morón, E., Ulloa, B., & García, C. (2015). Evaluación del daño tisular producido por la nefrolitotomía

percutánea mediante la determinación sérica de mediadores inflamatorios. *Actas Urológicas Españolas*, *39*(5), 283-290.

Perniola, A., Fant, F., Magnuson, A., Axelsson, K., & Gupta, A. (2014). Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double blind, controlled trial comparing continuous infusion vs patient-controlled intraperitoneal injection of local anaesthetic. *British journal of anaesthesia*, *112*(2), 328-336.

Quandt J: Updates in pain management. In, NAVC Conference Proceedings. 2013. https://www.vetfolio.com/learn/article/updates-in-pain-management; *Access date:* 13.03.2023.

Ramsey, I. (2008). *BSAVA small animal formulary* (No. Ed. 6). British Small Animal Veterinary Association.

Reader, R. C., McCarthy, R. J., Schultz, K. L., Volturo, A. R., Barton, B. A., O'Hara, M. J., & Abelson, A. L. (2020). Comparison of liposomal bupivacaine and 0.5% bupivacaine hydrochloride for control of postoperative pain in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *256*(9), 1011-1019.

Rioja Garcia, E. (2015). Local anesthetics. Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones, 332-354.

Romano, M., Portela, D. A., Verdier, N., & Otero, P. E. (2019). Changes in serum cortisol and blood glucose concentrations in anesthetized, pain-free dogs administered fentanyl. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *46*(4), 488-491.

Roy, K. K., Subbaiah, M., Naha, M., Kumar, S., Sharma, J. B., & Jahagirdar, N. (2014). Intraperitoneal bupivacaine for pain relief after minilaparoscopy in patients with infertility. *Archives of gynecology and obstetrics*, *289*, 337-340.

Ruel, H. L., & Steagall, P. V. (2019). Adjuvant analgesics in acute pain management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *49*(6), 1127-1141.

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine reviews*, *21*(1), 55-89.

Saritas, Z. K., Saritas, T. B., Pamuk, K., Korkmaz, M., Demirkan, I., Yaprakci, M. V., & Sivaci, R. G. (2014). Comparison of the effects of lidocaine and fentanyl in epidural anesthesia in dogs. Bratislavske lekarske listy, 115(8), 508-513.

Shivley, J. M., Richardson, J. M., Woodruff, K. A., Brookshire, W. C., Meyer, R. E., & Smith, D. R. (2019). Sharp transection of the suspensory ligament as an alternative to digital strumming during canine ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, *48*(2), 216-221.

Simpson, D., Curran, M. P., Oldfield, V., & Keating, G. M. (2005). Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs*, *65*, 2675-2717.

Siracusa, C., Manteca, X., Cerón, J., Martínez-Subiela, S., Cuenca, R., Lavín, S., ... & Pastor, J. (2008). Perioperative stress response in dogs undergoing elective surgery: variations in behavioural, neuroendocrine, immune and acute phase responses. *Animal welfare*, *17*(3), 259-273.

Smith, L. J., Bentley, E., Shih, A., & Miller, P. E. (2004). Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *31*(1), 53-63. DOI:10.1111/j.1467-2995.2004.00142.x

Srithunyarat, T., Höglund, O. V., Hagman, R., Olsson, U., Stridsberg, M., Lagerstedt, A. S., & Pettersson, A. (2016). Catestatin, vasostatin, cortisol, temperature, heart rate, respiratory rate, scores of the short form of the Glasgow composite measure pain scale and visual analog scale for stress and pain behavior in dogs before and after ovariohysterectomy. *BMC Research Notes*, *9*(1), 1-9.

Stamenkovic, D. M., Bezmarevic, M., Bojic, S., Unic-Stojanovic, D., Stojkovic, D., Slavkovic, D. Z., ... & Karanikolas, M. (2021). Updates on wound infiltration use for postoperative pain management: a narrative review. Journal of Clinical Medicine, 10(20), 4659.

Steagall, P. V., & Monteiro-Steagall, B. P. (2013). Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. *Journal of feline medicine and surgery*, *15*(8), 737-743. DOI:10.1177/1098612X13476033

Teixeira, L. G., Martins, L. R., Schimites, P. I., de Oliveira, R. B., Bonella, J., Campos, R. V., ... & Soares, A. V. (2018). Peripheral perfusion index does not accurately reflect hypoperfusion in healthy dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, *240*, 27-30. DOI:10.1016/j.tvjl.2018.09.003

Tennant, F. (2012). Sudden, Unexpected Death in Chronic Pain Patients Severe pain, independent of medical therapy, may cause sudden, unexpected death. Cardiac arrest is the cause, and practitioners need to know how to spot a high risk patient. CITE THIS ARTICLE. *Forest*.

Tobias, K.M. (2010). Cryptorchid Castration. Tobias K.M. (Ed.) Manual of Small Animal Soft Tissue Surgery (241-254).

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 Anaesthesia and Analgesia*, *40*(6), 615-622.

Väisänen, M., Raekallio, M., Kuusela, E., Huttunen, P., Leppäluoto, J., Kirves, P., & Vainio, O. (2002). Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. *AmericanJournal of Veterinary Research*, *63*(7), 969-975.

Valverde, A., & Skelding, A. M. (2019). Alternatives to opioid analgesia in small animal anesthesia: alpha-2 agonists. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *49*(6), 1013-1027. DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.07.010

Valverde, A., Doherty, T. J., Hernández, J., & Davies, W. (2004). Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *31*(4), 264-271.

Wagner, A. E., Mich, P. M., Uhrig, S. R., & Hellyer, P. W. (2010). Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *236*(7), 751-756. DOI:10.2460/javma.236.7.751

Wagner, A. E., Worland, G. A., Glawe, J. C., & Hellyer, P. W. (2008). Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *233*(1), 109-115.

Watanabe, R., Monteiro, B. P., Evangelista, M. C., Castonguay, A., Edge, D., & Steagall, P. V. (2018). The analgesic effects of buprenorphine (Vetergesic or Simbadol) in combination with carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized, blinded, clinical trial. *BMC Veterinary Research*, *14*, 1-7.

Wenger, S., Moens, Y., Jäggin, N., & Schatzmann, U. (2005). Evaluation of the analgesic effect of lidocaine and bupivacaine used to provide a brachial plexus block for forelimb surgery in 10 dogs. *Veterinary record*, *156*(20), 639-642.

Widgerow, A. D., & Kalaria, S. (2012). Pain mediators and wound healing establishing the connection. *Burns*, *38*(7), 951-959.

Wilson, D. V., Barnes, K. S., & Hauptman, J. G. (2004). Pharmacokinetics of combined intraperitoneal and incisional lidocaine in the dog following ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *27*(2), 105-109.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi :17/ 10/2019
Toplantı No : 2019/90
Proje Başvuru No : 90

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Hekimliği Fakültesi'nden, sorumlu araştırmacı Prof Dr. Eser Özgencil tarafından hazırlanan "Köpeklerde ovariohisterektomie operasyonlarında lidokain-bupivikain kombinasyonunun ensizyon hattında ve /veya ovarium çevresinde kullanımının postoperatif aneljezik etkileri." başlıklı araştırma önerisi Kurulumuzca uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Emine KOÇ (BAŞKAN)
2. Prof. Dr. Tamer YILMAZ (ÜYE)
3. Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIGİL (ÜYE)
4. Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT (ÜYE)
5. Prof. Dr. Aysel Kükner (ÜYE)
6. Doç. Dr. Dilek ARSOY (ÜYE)
7. Yrd. Doç. Dr. Savaş Volkan GENÇ (ÜYE)
8. Vet. Hek. Umut SAYILI (ÜYE)
9. Avukat Burak NOLAN (ÜYE)
10. Vet. Hek. Meliha TEMİZEL (ÜYE)

Ek 2. İntihal Raporu

Turnitin Originality Report

Processed on: 27-Mar-2023 14:37 EEST
ID: 2047885274
Word Count: 15387
Submitted: 1

Gökhan Ulukan Tez By Gökhan Ulukan

Similarity Index	Similarity by Source	
14%	Internet Sources:	14%
	Publications:	4%
	Student Papers:	N/A

2% match (Internet from 05-Oct-2022)
http://docs.neu.edu.tr/library/9412963614.pdf

2% match (Internet from 03-Nov-2021)
https://vcahospitals.com/northwest-veterinary-specialists/-/media/vca/documents/hospitals/oregon/northwest-veterinary-specialists/anesthesia-essentials_info.pdf?hash=307096BCF2522385316B226A2FCD2939&la=en

1% match (Internet from 04-Sep-2022)
http://docs.neu.edu.tr/library/9174555530.pdf

1% match (Internet from 05-Oct-2022)
http://docs.neu.edu.tr/library/9326367955.pdf

1% match (Internet from 02-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/74938/yokAcikBilim_444845.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

1% match (Internet from 09-Dec-2022)
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/94164/mod_resource/content/0/5_LOKA%E2%99%A5%20%20feyhan%20ANESTEZ%C4%B0

< 1% match (Internet from 05-Oct-2022)
http://docs.neu.edu.tr/library/9453038234.pdf

< 1% match (Internet from 04-Sep-2022)
http://docs.neu.edu.tr/library/9433784416.pdf

< 1% match (Internet from 05-Oct-2022)
http://docs.neu.edu.tr/library/9329665957.pdf

< 1% match (Internet from 19-Aug-2022)
http://docs.neu.edu.tr/library//6723848852.pdf

< 1% match (Internet from 14-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/129886/yokAcikBilim_10042258.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 25-Sep-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/401290/yokAcikBilim_337810.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 12-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/582241/yokAcikBilim_10336489.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 23-Sep-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/289947/yokAcikBilim_452161.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 25-Feb-2023)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/705987/yokAcikBilim_10180005.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 24-Sep-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/287842/yokAcikBilim_10323976.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 01-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/645445/yokAcikBilim_10054232.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 02-Jun-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/271897/yokAcikBilim_424423.pdf?sequence=-1

< 1% match (Internet from 14-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/152684/yokAcikBilim_443777.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 01-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/407137/yokAcikBilim_10085734.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (Internet from 12-Aug-2022)
https://docplayer.biz.tr/105436336-Gazi-universitesi-program-acma-kapatma-mufredat-olusturma-ve-guncelleme-yonergesi-birinci-bolum-amac-kapsam-dayanak-ve-tanimlar.html

< 1% match (Internet from 23-Sep-2022)
https://docplayer.biz.tr/104966082-Ozgecmis-derece-bolum-program-universite-yil.html

< 1% match (Internet from 01-Aug-2016)

ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı** : Gökhan Ulukan
2. **Doğum Tarihi** : 19/07/1991
3. **Unvanı** : Arş. Gör.
4. **Öğrenim Durumu** : Doktora
5. **Çalıştığı Kurum** : Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Hekimliği Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Veteriner Fakültesi-Veteriner Hekimliği	Yakın Doğu Üniversitesi	2009-2015
Y. Lisans			
Doktora	Cerrahi Anabilim Dalı	Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Hekimliği Fakültesi	2015-

6. **Akademik Unvanlar**

Yardımcı Doçentlik Tarihi :
Doçentlik Tarihi :
Profesörlük Tarihi :

7. **Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri**

7.1. Yüksek Lisans Tezleri

7.2. Doktora Tezleri

Köpeklerde Ovariohisterektomi (OHE) Operasyonlarında Bupivakain-Lidokain Kombinasyonunun Ensizyon Hattında ve/veya Ovaryum Çevresinde Kullanımının Postoperatif Analjezik Etkileri

8. **Yayınlar**

8.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI, SSCI, Arts and Humanities)

Ozgencil E, Gültekin Ç, **Ulukan G** (2017): Transient Horner's syndrome as a result of nasopharyngeal polyp traction-avulsion in a cat, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 23(4):669-671

Gültekin, Ç., **Ulukan, G**., Özdemir, S., İnce, M. E., & Özgencil, F. E. (2020). Treatment of a Full-Thickness Skin Wound in Gluteal Region of the Vervet Monkey with Topical Insulin. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 26(2).

8.2. Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

8.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

Ozgencil E, Gultekin Ç, **Ulukan G** (2016): Bir Köpekte Dakriosistitis ve Kronik Konjuktivitise Neden Olan Yabancı Cisme Bağlı Nazolakrimal Kanal Obstrüksiyonu, 15. Ulusal/1. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 11-14 Mayıs 2016, Erzurum(poster)

Ozgencil E, Gültekin Ç, **Ulukan G**, Yeşilovali G, Özdemir S (2017): Bir Kedide Nasofarengeal Polip Traksiyon-Avülziyonu Sonucu Gelişen Geçici Horner Sendromu, Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya(poster)

Ozgencil E, Gülmez N, Gültekin Ç, Sayıner S, **Ulukan G**, Akbaş GÇ (2017): Corneal Impressıon Cytology for the Diagnosis of Limbal Stem Cell Deficiency (Bir Köpekte Limbal Kök Hücre Yetmezliğinin Tanısında Korneal İmpresyon Sitolojisi), Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya(poster)

Seyrek-İntaş D, Gültekin Ç, Pilli M, Akbaş GÇ, Yeşilovalı G, **Ulukan G**, Güvenç T, Özdemir S, Özgencil EF (2018): Jack Russel Terrier Irkı Köpekte Çetrefilli Tanılar: Fayda ve Risk Arasındaki Denge, XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II nd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs(poster)

Seyrek-İntaş D, Gültekin Ç, Özdemir S, **Ulukan G**, Yeşilovalı G, Akbaş GÇ (2018): Friesian Irkı Bir Atta Travmatik Koksigeal Kırığın Kaudotomi ve Kuyruk Kılı Kaynağı ile Fonksiyonel ve Görsel Onarımı, XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II nd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs(poster)

Ulukan G, Çağatay S, Özdemir S, Pilli M, Güvenç T, Özgencil FE (2018): Holstein Melezi Bir Buzağıda Meningoensefalosellik Krania Bifida, XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II nd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs(poster)

Özgencil FE, Gökçe P, Gültekin Ç, **Ulukan G** (2018): BİR KÖPEK VE KEDİDE KISMİ AFFERENT PUPİLLAR DEFEKT: MARCUS GUNN PUPİLLA, XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II nd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs (Sözlü)

Çürükoğlu A, Akbaş GÇ, **Ulukan G**, Öznur N, Özgencil FE (2018): OKÜLER SQUAMOUS CELL KARSİNOMALI BİR İNEKTE 3. GÖZ KAPAĞINI İÇEREN KONJUNKTİVAL REZEKSİYON, XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II nd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs(poster)

Ulukan G, Tatlıcıoğlu G, Çürükoğlu A, Seyrek-İntaş D (2018) PUG IRKI BİR KÖPEK YAVRUSUNDA PECTUS CARİNATUM XVI. Ulusal

Veteriner Cerrahi Kongresi & II nd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, 20-23 Eylül 2018, Kıbrıs(poster)

Seyrek-İntaş D, Gültekin Ç, Özdemir S, **Ulukan G**, Yeşilovalı G, Akbaş GÇ (2019): Friesian Irkı Bir Atta Travmatik Koksigeal Kırığın Kaudotomi ve Kuyruk Kılı Kaynağı ile Fonksiyonel ve Görsel Onarımı, I. International Equine Medicine & Training Congress, 21-24 March 2019, Samsun(poster)

Seyrek-İntaş D, **Ulukan G**, Özdemir S, Aner E, Çürükoğlu A, Özgencil FE (2019): Bir Atta Topallık Nedeni Olarak Olası Peroneal Kompartman Sendromu, I. International Equine Medicine & Training Congress, 21-24 March 2019, Samsun(poster)

Ozgencil FE, Çürükoğlu A, Gültekin Ç, **Ulukan G**, Akbaş GÇ, Yeşilovalı G, Petin A, Aktaş RS (2022): Kliniklerde Yara ve Fistül Tedavisinde Soğuk Atmosferik Nitrik Oksit (No) Uygulamaları: Klinik-Pilot Çalışma, XVII. Ulusal ve III. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 15-17 Eylül 2022, Samsun(poster)

8.4. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

8.5. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

Akbaş G.Ç., Çürükoğlu A., **Ulukan G.,** Özgencil F. (2021) Marginal Resection Of Ocular Squamous Cell Carcinoma In Hereford Cattle. Acta Veterinar Eurosia, 47,51-55.

8.6. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

8.7. Diğer yayınlar

9. Projeler

10. İdari Görevler
Yakın Doğu Üniversitesi Tiyatro Kulüp Danışmanı

11. Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler
Veteriner Cerrahi Derneği

12. Ödüller

13. Son iki yılda verdiğiniz lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler için aşağıdaki tabloyu doldurunuz.