

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

OVARYOHİSTEREKTOMİ YAPILAN KEDİLERDE
PREEMPTİF BUTORFANOL VE KARPROFEN
UYGULAMALARININ KORTİZOL, C- REAKTİF PROTEİN
VE YAŞAMSAL VERİLER ÜZERİNE ETKİLERİ

İZEL ER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bayazıt MUSAL

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde İzel ER tarafından hazırlanan “Ovaryohistektomi Yapılan Kedilerde Preemptif Butorfanol ve Karprofen Uygulamalarının Kortizol, C-Reaktif Protein ve Yaşamsal Veriler Üzerine Etkileri” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/07/2019

Üye (T.D.) :Prof. Dr. Bayazıt MUSAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye :Prof. Dr. Hakan KALENDER	Kırıkkale Üniversitesi
Üye :Prof. Dr. Hakkı B. BECERİKLİSOY	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benimle bilgilerini ve zamanını paylaşan başta danışmanım Prof. Dr. Bayazıt MUSAL olmak üzere Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN, Prof. Dr. Güneş ERDOĞAN, Prof. Dr. Hakkı Bülent BECERİKLİSOY, Dr. Öğr. Üyesi Bilginer TUNA, Arş. Gör. Dr. Eyüp Hakan UÇAR ve Arş. Gör. Dr. Cevdet PEKER'e,

Elde edilen bulguların istatistiksel analizlerindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Erbay BARDAKÇIOĞLU'na,

Tez çalışma sürecim boyunca bana her konuda destek olan Vet. Hek. Berkay TURNA'ya ve Vet. Hek. Burak AKBAŐ'a,

Son olarak tüm hayatım boyunca olduğu gibi yüksek lisans eğitimim sürecinde de yanımda olan ve bıkmadan sabır gösterdiği için annem Zühal MUMCU'ya ve eşim Vet. Hek. Berk ER'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ovaryohistektomi.....	3
2.2. Ağrı.....	4
2.2.1. Ağrının Tanımı.....	4
2.2.2. Ağrı Reseptörleri ve Oluşum Mekanizması.....	4
2.2.3. Ağrının Sınıflandırılması.....	5
2.2.4. Ovariyo histektomi Sonrası Ağrı ve Şiddetinin Belirlenmesi.....	7
2.3. Postoperatif Stres.....	9
2.3.1. C- Reaktif Protein	10
2.3.2. Kortizol.....	12
2.4. Postoperatif Ağrı ve Stresin Önlenmesi.....	13
2.4.1. Opioidler.....	14
2.4.1.1. Butorfanol.....	16
2.4.2. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar	17
2.4.2.1. Karprofen.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırılması.....	22
3.2. Operasyona Hazırlık.....	22
3.3. Ovariyo histektomi Operasyonu.....	23
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması.....	23

3.5. Ağrı Ölçeği ve Yaşamsal Fonksiyonların Ölçülmesi.....	24
3.6. Kortizol ve CRP'nin Ölçülmesi.....	26
3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Stres Parametreleri.....	27
4.1.1. C-reaktif protein.....	27
4.1.2. Kortizol.....	27
4.2. Yaşamsal Fonksiyonlar.....	29
4.2.1. Kalp Atım Sayısı.....	29
4.2.2. Solunum Sayısı.....	31
4.2.3. Vücut Sıcaklığı.....	33
4.3. Ağrı Ölçeği Değerlendirmesi.....	35
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR.....	47
EKLER.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
CMPS	: Glasgow kompozit ağrı ölçeği
CMPS-SF	: Kısa formlu Glasgow kompozit ağrı ölçeği
COX	: Siklooksijenaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C Reaktif Protein
ECLIA	: Elektrokemilüminesans immünolojik testi
HCl	: Hidroklorik asit
HPA	: Hipotalamik -Pituiter - Adrenal Sistem
IASP	: International Association for the Study of Pain
NRS	: Numerical Rating Scale
NSAİ	: Non-steroid antiinflamatuvar
OHE	: Ovaryohisterektomi
PG	: Prostaglandin
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PGI₂	: Prostaglandin I ₂
SAM	: Sempat - Adrenal - Medullar Sistem
SDS	: Simple Descriptive Scale
TxA₂	: Tromboksan A ₂
VAS	: Visual Analogue Scale
δ	: Delta
ε	: Epsilon
κ	: Kappa
μ	: Mü

σ : Sigma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tek boyutlu ağrı ölçeklerinin kullanımı.....	8
Şekil 2: Akut faz proteinlerinin üretim şeması.....	11
Şekil 3: Kortizolün moleküler formülü.....	12
Şekil 4: Butorfanolün moleküler formülü.....	17
Şekil 5: Karprofenin moleküler formülü.....	20
Şekil 6: Çalışmada kullanılan Colorado Üniversitesi kedi akut ağrı ölçeği.....	25

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Kedide OHE operasyonu sonrası çıkarılan ovaryumlar ve uterus.....	4
---	---

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Ağrı reseptörleri ve duyarlı oldukları uyarımlar	5
Tablo 2: Ağrının sınıflandırılması.....	6
Tablo 3: Veteriner hekimlikte sık kullanılan opioid maddeler	15
Tablo 4: μ reseptörlerine bağlanan opioidlerin yan etki profili	16
Tablo 5: Veteriner hekimlikte sık kullanılan NSAİ ilaçlar.....	18
Tablo 6: Serum CRP düzeylerinin (mg/L) gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi.....	27
Tablo 7: Kortizol düzeylerinin ($\mu\text{g/dL}$) gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi.....	28
Tablo 8: Kalp atım sayılarının gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi (Kalp atım sayısı/Dakika)	30
Tablo 9: Solunum sayılarının gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi (Solunum sayısı/Dakika)	32
Tablo 10: Vücut sıcaklıklarının gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi ($^{\circ}\text{C}$)	34
Tablo 11: Ağrı ölçeğinin gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi.....	36

ÖZET

OVARYOHİSTEREKTOMİ YAPILAN KEDİLERDE PREEMPTİF BUTORFANOL VE KARPROFEN UYGULAMALARININ KORTİZOL, C- REAKTİF PROTEİN VE YAŞAMSAL VERİLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Er İ. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019.

Bu çalışmanın amacı rutin ovaryohisterektomi (OHE) operasyonu geçiren sağlıklı kedilerde farklı analjezik ilaçların preemptif uygulamalarının postoperatif ağrı ve stres düzeyine olan etkilerinin araştırılmasıydı. Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne OHE talebiyle getirilen 21 adet dişi kedi üzerinde gerçekleştirildi. Kediler rastgele 3 eşit gruba [Karprofen Grubu (n=7), Butorfanol Grubu (n=7), Kontrol Grubu (n=7)] ayrıldı. Anestezi protokolü öncesinde preemptif analjezik uygulamaları [Karprofen Grubu (karprofen 4 mg/kg), Butorfanol Grubu (butorfanol 0,4 mg/kg)] yapıldı. Kontrol Grubu'na ise sadece serum fizyolojik (0,5 ml deri altı) uygulandı. Daha sonra genel anestezi ve benzer çevresel koşullar altında OHE operasyonları gerçekleştirildi. Ağrı ve stres değerlerini belirlemek amacıyla preoperatif dönemde, postoperatif 2, 4 ve 6. saatlerde kan örnekleri alındı. Bu örneklerden kortizol ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü. Preoperatif dönemde, postoperatif 0, 30, 60, 90. dakikalarda, 4 ve 6. saatlerde kalp atım sayısı, solunum sayısı ve vücut sıcaklığını içeren yaşamsal fonksiyonlar kaydedildi. Postoperatif 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. saatlerde kedilerin ağrı ölçekleri değerlendirildi. Serum CRP ve kortizol düzeylerinde gruplar arasında önemli bir farklılık görülmedi. Grup içinde yapılan tekrarlı ölçümlerde, CRP düzeyleri tüm gruplarda benzerken, kortizol düzeylerinin Butorfanol ve Kontrol gruplarında postoperatif 4. Saatten sonra önemli ölçüde yükseldiği görüldü. Kalp atım ve solunum sayılarında anesteziye bağlı olarak tüm gruplarda anlamlı düşüşler görülürken, bu bulguların ağrı değerlendirmesi ile ilişkilendirilemeyeceği düşünüldü. Vücut sıcaklıklarında anestezi ve muhtemelen analjezik madde ile ilişkilendirilebilecek değişimler tespit edildi. Ağrı ölçeği tüm ölçüm zamanlarında Kontrol Grubu'nda diğer iki gruptan yüksekti ve postoperatif 2 ve 4. saatlerde istatistiksel farklılığın ortaya çıktığı gözlemlendi. Postoperatif 5 ve 6. saatlerde ise

Karprofen Grubu'nun ağrı ölçeğinin diğer iki gruptan önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi. Postoperatif dönem boyunca, Karprofen Grubu'ndaki analjezik etkinliğin Butorfanol Grubu'ndan daha uzun süreli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Butorfanol, C-reaktif protein, karprofen, kortizol, ovaryohisterektomi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF PREEMPTIVE BUTORPHANOL AND CARPROFEN ADMINISTRATIONS ON CORTISOL, C-REACTIVE PROTEIN AND VITAL DATA IN CATS UNDERGOING OVARIOHYSTERECTOMY

Er I. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology (Veterinary), Postgraduate Thesis, Aydın, 2019.

The aim of this study was to investigate the effects of preemptive administration of different analgesic drugs on postoperative pain and stress levels in healthy cats undergoing routine ovariohysterectomy (OHE). The study was performed on 21 female cats which are brought to Aydın Adnan Menderes University Veterinary Faculty for OHE submission. Cats were randomly divided into 3 equal groups [Carprofen Group (n = 7), Butorphanol Group (n = 7), Control Group (n = 7)]. Preemptive analgesic drugs [Carprofen Group (carprofen 4 mg/kg), Butorphanol Group (butorphanol 0,4 mg/kg)] were administered before anesthesia protocol. Saline injection (0,5 ml subcutaneously) was administered to the Control Group. Afterwards, OHE operations were performed under general anesthesia and similar environmental conditions. Blood samples were collected to determine pain and stress levels during preoperative period and postoperative 2nd, 4th and 6th hours. Cortisol and C-reactive protein (CRP) levels were measured from these samples. Vital functions including heart rate, respiratory rate and body temperature were recorded at preoperatively and postoperative 0, 30, 60, 90 minutes and also at 4th and 6th hours. Pain scores of the animals were evaluated at postoperative 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th hours. No significant differences were observed at serum CRP and cortisol levels between groups. In the repeated measurements of the same groups, CRP levels were similar between all groups, but cortisol levels were significantly higher than Butorphanol and Control groups beginning from postoperative 4th hour. Significant decreases in heart rates and respiratory rates in all groups were observed due to anesthesia, but it was thought that these findings could not be associated with pain assessment. Changes were determined in body temperatures in relation to anesthesia and possibly to analgesic substance. Pain scores were higher at all measurement points in the Control Group than two other groups and statistical differences were observed at

postoperative 2nd and 4th hours. The pain scores of the Carprofen Group was significantly lower than two other groups at postoperative 5th and 6th hours. It was thought that, the analgesic activity in the Carprofen Group was longer than the Butorphanol Group during the postoperative period.

Keywords: Butorphanol, C-reactive protein, carprofen, cortisol, ovariohysterectomy.

1. GİRİŞ

Yaşamımızın önemli bir bölümünde rol oynayan evcil hayvanlar ile fiziksel ve duygusal bir bağ içinde bulunmaktayız. Hasta sahipleri, ailelerinden biri gibi gördükleri kedi ve köpeklerinin sağlığı ve refahı için her geçen gün daha duyarlı terapötik yaklaşımların beklentisinde olmaktadır. Hayvan sağlığı ile ilgili operatif teknikler ve ilaç çeşitliliği de gün geçtikçe artmaktadır. Uygulanan sağaltım girişimlerinde başarılı sonuç alabilmek ve hayvan refahını sağlayabilmek adına en uygun yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (Oliveira ve ark, 2014). Tüm veteriner hekimler de hasta sahipleri ile ortak kaygılar taşımasına rağmen, müdahale edilen hayvanların refahı amacıyla ağrının önlenmesi veya azaltılması her zaman etkin bir şekilde kullanılan bir yöntem olamamaktadır. Bu alanın uzun bir süre gelişmemesinin en büyük sebebi ise hayvanlarda ağrı şiddetinin net bir şekilde ölçülememesinden kaynaklanmaktadır.

Günümüz itibariyle kedi ve köpeklerin duyduğu ağrının şiddeti ölçülebilmektedir. Bilim insanları tarafından geliştirilen çeşitli skalalar aracılığıyla ağrının şiddeti belirli bir standarda getirilmeye çalışılmaktadır. Çeşitli durumlar (travma, operasyon, iç organ ağrıları vb.) sonucu duyulan ağrı bir çok farmakolojik ve farmakolojik olmayan ajanlarla kontrol altına alınabilmektedir.

Kedi ve köpeklerde en sık uygulanan operasyonlardan biri olarak kabul edilen ovariohisterektomi operasyonu orta şiddette ağrı duyulan bir işlem olarak bilinmektedir (Campagnol ve ark, 2012). Ağrının kesilmemesi, hayvanda iyileşmenin gecikmesi, agresiflik ve stresin artması gibi sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Flecknell, 1999). Günümüzde kolaylıkla ulaşılabilen iki ana analjezik ilaç grubundan [opiyoid veya non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)] seçilecek uygun analjezik ajanlar kullanılarak ağrı ortadan kaldırılabilmektedir. Bu yolla postoperatif dönemin oldukça rahat geçmesi sağlanmaktadır.

Bu tez çalışmasında, kedilerde OHE operasyonlarında postoperatif ağrı ve stres yönetiminde preemtif analjezinin kullanımının önemi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla OHE operasyonu geçiren dişi kedilere preemtif olarak opiyoid grubunda bulunan butorfanol ve NSAİİ ilaç grubunda bulunan karprofen uygulanmıştır. Uygulanan bu analjeziklerin ağrı kesici etkinliklerinin değerlendirilebilmesi ve bu iki etken madde arasındaki farklılıkların ortaya koyulması amacıyla C-reaktif protein (CRP) ve kortizol

düzeyleri belirlenmiş, Colorado Üniversitesi kedi akut ağrı ölçeği değerlendirmeleri yapılmıştır. Yine bu iki etken maddenin yaşamsal fonksiyonlar (kalp atım ve solunum sayısı, vücut sıcaklığı) üzerine etkileri de kaydedilmiştir. Bu şekilde, veteriner pratiğinde NSAİ ya da opiyoid gruptan analjezik maddeler arasında seçim yapma konusunda hekimlere ışık tutacak bilgiler elde edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ovaryohisterektomi

Ovaryohisterektomi operasyonu, kedi ve köpeklere uygulanan en yaygın cerrahi işlemlerden biri olarak kabul edilmektedir (Fox ve ark, 1994; 1998; Baştan ve ark, 2015). Özellikle ev kedilerinde östrus döneminde artan bağrımalar, yerde yuvarlanma ve iki östrus aralığının çok kısa sürmesi gibi östrus belirtileri kedi ve sahibi arasındaki ilişkiyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Sonuç olarak kedi sahipleri çözümü hem bu belirtilerin yok olması hem de üreme kontrolünü sağlamak amacıyla OHE yaptırmakta bulmaktadır. Bunun dışında toplum, medya ve çevrenin etkisi ile evcil hayvan nüfusunun kontrolü konusunda gün geçtikçe daha katılımcı hale gelmektedir ve yapılan OHE sayısı da aynı oranda artış göstermektedir. Nüfus kontrolünün sağlamanın hayvan refahını da olumlu yönde etkileyeceği unutulmaması gereken bir gerçektir (Oliveira ve ark, 2014). Ovaryohisterektomi üreme kontrolünün sağlamanın dışında, pyometra, metritis vb. durumlarda endike bir operasyon olarak kabul edilmektedir (Oliveira ve ark, 2014).

Ovaryohisterektomi operasyonu kedilerde median hatta göbek bağının hemen altından veya sol fossa paralumbal bölgeden yapılan küçük bir kesi ile gerçekleştirilmektedir. Her iki ovaryum ve uterus birlikte (Resim 1) tamamen çıkarıldıktan sonra yapılan kesi birkaç kat dikiş atılarak kapatılmakta ve işlem tamamlanmaktadır.

Tüm operasyonları takiben olduğu gibi OHE operasyonundan sonra da hasta ağrı ve stres durumlarıyla karşı karşıya kalmaktadır. Analjezik maddelerin doğru kullanımı ile bu durumlar minimuma indirilerek hem hasta refahının sağlanacağı hem de iyileşme üzerine olumlu etkide bulunulacağı düşünülmektedir.



Resim 1. Kedide OHE operasyonu sonrası çıkarılan ovaryumlar ve uterus.

2.2. Ağrı

2.2.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na (International Association for the Study of Pain=IASP) göre ağrı; "Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasarın ölçütlerinde değerlendirilen hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir" (Lepori, 2005).

Ağrı her zaman kişiseldir. Tüm bireyler hayatlarının erken dönemlerinde, hasarın eşlik ettiği deneyimlerle bu kelimenin anlamını öğrenmektedir (Lepori, 2005).

2.2.2. Ağrı Reseptörleri ve Oluşum Mekanizması

Vücutta her biri farklı uyarana cevap veren ve tüm vücuda dağılmış halde beş temel duyuşsal reseptör bulunmaktadır (Tablo 1) (Lepori, 2005).

Tablo 1:Ağrı reseptörleri ve duyarlı oldukları uyarımlar (Babacan ve Akçalı, 1999; Lepori, 2005).

Reseptör Türü	Duyarlı Oldukları Uyarım
Mekanoreseptör	Basınç-temas veya kas gerginliği gibi mekanik uyarımlara karşı
Termoreseptör	Isı değişikliklerine (soğuk, sıcak) karşı
Nosiseptör	Fiziksel veya kimyasal uyarımlara karşı oluşan doku hasarı sonucu
Fotoreseptör	Işığa karşı
Kemoreseptör	Kimyasal maddelere karşı

Ağrı reseptörleri tüm vücutta bulunmasına karşı homojen bir dağılım göstermemektedir. Dişin dentin tabakası, kulak zarı, kornea, periost, pankreas ve idrar yolları gibi vücudun belli bölgelerinde daha fazla sayıda sinir sonlanmaları bulunmaktadır. Doku hasarı sonucu ortaya çıkan maddeler nosiseptörleri aktive etmektedir. Bu aktivasyona bağlı olarak mast hücrelerinden P maddesi, histamin ve trombositlerden de serotonin sentezlenmekte ve salınmaktadır. Bunun sonucunda lokal ödem ve inflamasyon ile komşu nosiseptörlerin duyarlılaştığı görülmektedir. Nosiseptörlerden gelen bilgi, spinotalamik yol üzerinden duyu korteksine iletilmektedir. Bu yol termal uyarımlar ile gıdıklanma ve kaşıntı gibi duyuları da taşımaktadır. Diensefalonun bir bölümü olan talamus, nosiseptif yol için bir röle istasyonu olarak işlev göstermekte ve nosiseptif uyarımların beynin gerekli bölgelerine iletimini sağlamaktadır (Lepori, 2005).

2.2.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı, üç ana başlık altında sınıflandırılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Ağrının sınıflandırılması.

Fizyolojik-Klinik Ağrı	
Vücutta meydana gelen yangı veya tahribat sonucu periferdeki ağrılı uyarıların nosiseptörleri uyarması, beyin tarafından bu uyarımın ağrılı ve zararlı bir durum olarak algılanmasıyla oluşmaktadır (Korkmaz Gürel, 2009).	
Zamana Göre Ağrı	
a) Akut Ağrı	Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı tablosudur (Babacan ve Akçalı, 1999). Postoperatif ağrı ise operasyon sonrasındaki ağrılardır. Cerrahi travma ile başlayıp giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan bir akut ağrı biçimidir (Coşgun, 2015).
b) Kronik Ağrı	Kronik ağrı, akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden çok daha uzun süren ve aylar, yıllar boyu aralıklarla devam eden ağrı olarak tanımlanmaktadır (Coşgun, 2015).
Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı	
a) Nosiseptif Ağrı	Nosiseptif ağrılar, sağlam bir sinir sistemindeki özel reseptörlerin (nosiseptörlerin) uyarılması sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaktadır (Korkmaz Gürel, 2009). - Somatik Ağrı Somatik ağrı, sinir lifleriyle taşınan ağrı anlamına gelmektedir. Deri, kaslar, bağlar, eklemler ve kemiklerde hissedilen ağrı olarak tanımlanmaktadır (Lepori, 2005; Korkmaz Gürel, 2009; Coşgun, 2015). - Viseral Ağrı İç organlardan kaynaklanan ağrıdır ve ilgili organlardan farklı bir yerde hissedilen ağrı olarak tanımlanmaktadır (Lepori, 2005).
b) Nöropatik Ağrı	Sinir liflerinin yapısındaki değişiklikler ve periferik veya santral sinir sistemi hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu tür ağrılar diyabet, zona ve kanser hastalarında görülebilmektedir (Babacan ve Akçalı, 1999; Lepori, 2005).

2.2.4. Ovariyohisterektomi Sonrası Ağrı ve Şiddetinin Belirlenmesi

Ağrının derecesi, doku travmasının şiddeti ve hayvanın ağrı eşiğine göre değişiklik gösterebildiği gibi operasyon tekniğinden de etkilenmektedir (Caulkett ve ark 2003; Oliveira ve ark, 2014). Bu amaçla veteriner hekimler son yıllarda postoperatif ağrıyı en aza indirebilmek adına daha az invaziv olan operasyon yöntemlerini tercih etmektedirler. Çünkü postoperatif ağrının daha az olması iyileşme sürecini de olumlu etkilemektedir (Oliveira ve ark, 2014).

Kedilerde OHE operasyonu sonrası hissedilen ağrı hafif-orta şiddette kabul edilmekte ve tıpkı ortopedik operasyonlardaki gibi analjezik kullanımına ihtiyaç duyulacak düzeyde belirgin bir ağrı yaratmaktadır (Fox ve ark, 1998; Al-Gizawiy ve Rude, 2004; Campagnol ve ark, 2012).

Yaşamımıza çok fazla olumsuz etkileri olan ağrının ortak bir dil kullanılarak ölçülebilmesi; hem ağrının kendisi hem de uygulanan ağrı giderme yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle ağrı yönetiminde ilk ve en önemli adım ağrının değerlendirilmesidir (Eti-Aslan, 2002).

Ağrılı uyarana karşı hayvanın verdiği yanıt; fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal olmak üzere üç genel kategoride değerlendirilmektedir. Vücut sıcaklığı, kalp ritmi, solunum sayısı ve vücut ağırlığındaki değişimler fizyolojik parametreler olarak bilinmektedir. Biyokimyasal parametreler, kortikosteroid ve katekolamin gibi çeşitli hormonların değişimleridir. Ağrıyı belirlemede en çok tercih edilen kategori ise davranışsal değişiklikler olarak kabul edilmektedir. Davranışsal değişikliklerin değerlendirmesi, ağrı şekillenmeden önce ve şekillendikten sonraki değişiklikler karşılaştırılarak yapılmaktadır (preoperatif ve postoperatif). Yem tüketiminde azalma meydana gelmesi, hayvanın vücudunu nasıl tuttuğu, hareket ve davranış değişiklikleri ağrının değerlendirilmesinde kullanılan davranışsal değişimlerin başında gelmektedir. Operasyon hattına yapılan palpasyona karşı verilen tepki de davranışsal değişiklik açısından önemli kabul edilmektedir (Flecknell, 1999).

Akut ağrının yönetiminde kedi ya da köpeğin ağrı durumu hakkında bir yargıda bulunabilmek için en önemli adım düzenli olarak ağrı belirtilerinin değerlendirilmesidir (Mathews ve ark, 2014). Ağrısı olan hastaların değerlendirilmesindeki en önemli noktalar ise anamnez ve fiziksel muayenedir (Babacan ve Akçalı, 1999). Eğer hastaya postoperatif ağrının engellenmesi adına herhangi bir uygulama yapılmamış ise, yapılan muayene sonucu fizyolojik ağrının belirtileri olan taşipne, taşikardi, hipertansiyon, midriyazis, salivasyon artışı ve ensizyon hattı palpe edildiğinde şiddetli tepki alınması gibi bulguların görülme olasılığı çok

yüksektir. Bu belirtiler bize ağrının şiddeti hakkında bilgiler vermekte ve ağrı yönetimini gözden geçirmemizi sağlamaktadır (Evangelista ve ark, 2014).

Ağrının hem tespiti zordur hem de optimal şekilde yönetilmesi gereken bir süreç olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle bu süreçte meydana gelen davranışsal değişikliklerin doğru olarak değerlendirilebilmesi için ölçüm yöntemleri geliştirilmesi kritik önem arz etmektedir. Kedi ve köpekler için çok sayıda ağrı ölçeği bulunmaktadır. Tercih edilecek olan ağrı ölçeğinin duyarlı ve güvenilir olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir (Oliveira ve ark, 2014).

Ağrının ölçümünde basit tek boyutlu ölçekler ve kompozit ölçekler olmak üzere farklı ölçü skalaları tanımlanmaktadır (Fox, 2014). Bunlar içerisinde gözlem ve davranış değerlendirmelerini içeren ölçeklerin daha güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Ağrı bu yolla daha detaylı olarak tanımlanabildiği için, analjezi protokolü daha güvenli bir şekilde uygulanmaktadır (Evangelista ve ark, 2014).

Basit tek boyutlu ağrı ölçeklerinden genellikle Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numerical Rating Scale = NRS), Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale= VAS) ve Basit Açıklayıcı Ölçek (Simple Descriptive Scale= SDS) (Şekil 1) kullanılmaktadır (Holton ve ark, 1998).

i) Basit Açıklayıcı Ölçek (Simple Descriptive Scale= SDS)

Ağrı yok, hafif ağrı, orta şiddette ağrı, şiddetli ağrı

Kategorilere veri toplama amaçlı numaralar konulabilmektedir ancak bu değerler sayısal değer olmamaktadır.

ii) Sayısal Değerlendirme Ölçeği (Numerical Rating Scale= NRS)

0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

0: Ağrı yok; 10: Olabilecek maksimum ağrı

iii) Görsel Analoglu Skala (Visual Analogue Scale= VAS)

|-----x-----|

Ağrı yok Olabilecek maksimum ağrı

Skalaların kullanımı: Bir gözlemci hasta ile etkileşime girerek hastayı gözlemler ve bulgulara göre ağrı miktarı hakkında bir değerlendirme yapar. Bu değerlendirmeyi yansıtmak için bir kategori (SDS), sayı (NRS) veya çizgi üzerine yapılan işaretleme (VAS) yollarından birini seçer.

Şekil 1. Tek boyutlu ağrı ölçeklerinin kullanımı (Mathews ve ark, 2014).

Kompozit (karma) skalalar arasında ise Glasgow kompozit ağrı ölçeği (CMPS), kısa formlu Glasgow kompozit ağrı ölçeği (CMPS-SF), Fransız hayvan derneği anestezi ve analjezi ağrı skorlama sistemi ve Colorado Üniversitesi akut ağrı ölçeği gibi ölçekler bulunmaktadır (Reid ve ark, 2007).

2.3. Postoperatif Stres

Steadman's Medical Dictionary'e göre stres;

- I. Vücudun normal psikolojik dengesini bozan ve çeşitli anormal durumlara karşı vücudun gösterdiği tepki,
- II. Dışarıdan uygulanan herhangi bir etkinin sonucu olarak vücudun gösterdiği direnme,
- III. Bireyde gerilim ve dengesizliğin ortaya çıkmasında etkili olan fiziksel ya da psikolojik uyarıcı, olarak tanımlanmaktadır (Çetinkaya, 2006).

Postoperatif stres ise, yaralanma ya da travmayı takip eden dönemde meydana gelen hormonal ve metabolik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (Desborough, 2000). Postoperatif stresi en aza indirilmesi, hem beşeri hekimlikte hem de veteriner hekimliğinde uzun zamandır hedef alınan konulardan birini oluşturmaktadır (Cray ve ark, 2009).

Stresin üç dönemli bir süreç olarak ortaya çıktığı belirtilmemiştir. İlk dönem, "alarm tepkisi" olarak adlandırılmakta ve bu dönemde otonom sinir sistemi faal bir duruma geçmektedir (Çetinkaya, 2006). Hayvanlar ve insanlar strese karşı bu dönemde sempato-adrenal-medullar (SAM) sistemi ve hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) sistemi birlikte aktive ederek reaksiyon göstermektedir. Bu sistemlerin aktivasyonu sonucu kalp atım sayısı, solunum sayısı, kortizol düzeyleri, katekolaminlerin düzeyleri ve nöropeptidler gibi parametrelerde değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Srithunyarat ve ark, 2016). Salgıların etkisi altındaki vücut ise alarm durumuna geçerek ortaya çıkacak acil duruma karşı hazırlanmaktadır (Çetinkaya, 2006). Vücut dengesindeki akut değişikliklerle baş etmek için gerekli olmasına karşın, stresin uzun süreli olması vücut için zararlı etkiler oluşturabilmektedir (Srithunyarat ve ark, 2016).

Stres veren uyarıcı ortam devam ettiği takdirde ikinci dönem ortaya çıkmaktadır. İkinci basamağa "direnç dönemi" adı verilmektedir. Bu dönemde, organizma oluşturmuş olduğu alarm durumunu ortadan kaldırmaktadır. Stresli ortama uyum sağlamak ve kandaki biyokimyasal maddeleri geri çekmektedir. Organizma sanki normal koşullar altında

işliyormuş izlenimi vermektedir. Buna karşın gerçekte organizmanın yorulduğu ve içten içe direncini kaybettiği belirtilmektedir (Çetinkaya, 2006).

Üçüncü basamak ise “tükenme dönemi” olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde vücut artık stresin oluşturduğu baskıya dayanamamakta ve direncini kaybetmektedir. Bunu takiben alarm dönemindeki bazı belirtiler yeniden şekillenmekte, çeşitli semptomlar ve hastalıklar ortaya çıkmaya başlamakta ve bu hastalıklardan bazıları ölümle sonuçlanabilmektedir (Çetinkaya, 2006).

Hem akut ve kronik ağrılar hem de cerrahi müdahaleler stres oluşumuna neden olabilmektedir. Postoperatif stres genellikle doku travmasının büyüklüğüyle orantılı göstermektedir. Bunun dışında stres düzeyi, cerrahi beceri ve uygulanan teknik, uygulanan analjezi protokolü ve gelişecek komplikasyonlardan da etkilenebilmektedir. Bu nedenle operasyon geçiren hastalarda ağrı ve stres değerlerinin belirlenmesinin, hayvan refahı ve optimal iyileşme için gerekli olduğu belirtilmektedir (Srithunyarat ve ark, 2016).

Stresten etkilenen bireylerde tıpkı ağrıda olduğu gibi kalp atım sayısı, kan basıncı, solunum sayısı ve kan şekerinde artış gözlemlenmektedir. Bunun dışında pupillar dilatasyon, kaslarda seyirmeler ve agresiflik de ortaya çıkabilmektedir (Çetinkaya, 2006).

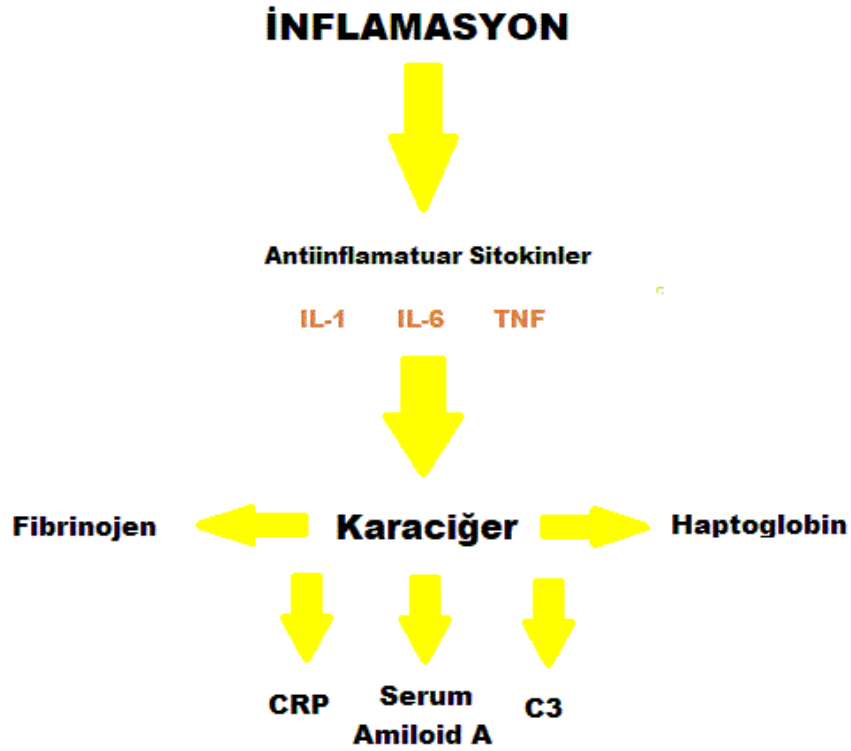
Stres, postoperatif ya da intraoperatif dönemde toplanan kan örneklerinde çeşitli parametrelerin karşılaştırılmasıyla değerlendirilebilmektedir. Örneğin köpekler ve insanlarda cerrahi işlem sırasında kan basıncının artması ile plazma vazopressin ve katekolamin konsantrasyonlarının değişimi arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir (Höglund ve ark, 2015). Plazma kortizol ve C-reaktif protein düzeyleri de 1990’ların ortalarından beri veteriner hekimlikte operasyon sonrası stresin değerlendirilmesi amacıyla en sık ölçülen parametreler olarak bilinmektedir (Michelsen ve ark, 2012).

2.3.1. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein bir akut faz proteinidir. Akut faz proteinleri (C-reaktif protein, serum amiloid A, haptoglobulin, fibrinojen, seruloplazmin gibi); yangı, doku yaralanması, enfeksiyon, neoplastik büyüme veya immünojenik bozukluklar sonucu karaciğerde hepatositler tarafından üretilen proteinler olarak tanımlanmaktadır (Bozukluhan ve Gokce, 2007; Cray ve ark, 2009). Akut faz proteinlerinin organizmayı daha ileri yaralanmalardan koruma, enfeksiyon etkenlerini elimine etme, organizma için zararlı molekülleri ve kalıntıları temizleme ve organizmanın normal fonksiyonuna dönmesi için gerekli onarım sürecini aktive

ederek homeostazisi yeniden sağlamayı içeren görevleri olduğu bilinmektedir. Bu proteinlerin sentezi ve salgılanması yangı mediatörleri tarafından düzenlenmekte ve karaciğerde gerçekleşmektedir (Bozukluhan ve Gokce, 2007).

Doku hasarı şekillendikten sonra vücutta sitokinler üretilmeye başlamakta ve dolaşıma katılan bu sitokinler karaciğerden CRP ve diğer akut faz proteinlerinin üretimini başlatmaktadır (Şekil 2). Akut faz proteinlerinin üretilmeye başlaması, karaciğerde albumin ve transferrin gibi diğer proteinlerin üretiminin azalmasına neden olmaktadır (Desborough, 2000). İnterlökin-6'nın CRP üretiminin önemli bir indükleyicisi olduğu düşünülmektedir (Yamamoto ve ark, 1993; Michelsen ve ark, 2012).



Şekil 2. Akut faz proteinlerinin üretim şeması (Medscape (2018) internet sayfasından alınmıştır).

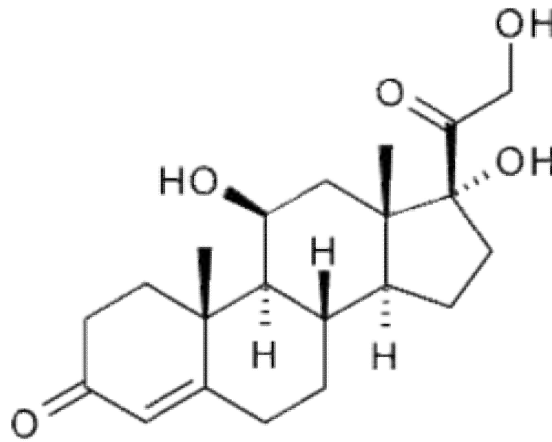
C-reaktif protein, doku hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yangı, enfeksiyon ve yaranın derecesiyle orantılı olarak miktarında artış meydana gelmektedir. Akut faz protein düzeyleri üzerine bazı hipotalamik, hipofizer ve adrenal etkiler olmasına karşın, CRP öncelikli olarak periferik sitokinlerin salınması ile tetiklenmektedir. Bu nedenle heyecan, korku gibi faktörlerden çok daha az etkilendiği belirtilmektedir (Michelsen ve ark, 2012).

C-reaktif protein düzeyleri üzerinde başka faktörler de etkili olabilmektedir. Yapılan araştırmalar sağlıklı hayvanlarda, yaş ve barınma şartlarındaki farklılıkların da CRP düzeyinde değişikliğe sebep olabileceğini göstermektedir. Yaş arttıka CRP düzeyinin artış gösterdiği, patojen mikrobiyal etkenlerin az olduğu ortamda yaşayan hayvanlarda ise CRP düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Michelsen ve ark, 2012).

Uygulanan operasyon teknikleri de CRP düzeylerini etkileyen faktörlerden biridir. Örneğin; farklı yöntemlerle gerçekleştirilen ovarioektomi operasyonları sonucu CRP konsantrasyonunda farklılıklar bulunmuştur. C-reaktif protein düzeyinde en düşük artışın non-invaziv yöntemlerin kullanımı sonucu oluştuğu bildirilmektedir. Yöntem ne kadar invaziv olursa CRP konsantrasyonunda o kadar yüksek olduğu görölmektedir (Michelsen ve ark, 2012).

2.3.2. Kortizol

Kortizol, hem insan hem de hayvanlarda yaygın olarak kullanılan fizyolojik bir stres indeksidir (Fox ve ark, 1994). Kortizol glukokortikoid bir maddedir. Glikokortikoidler (kortikosteron, kortizon, kortizol) kolesterolden oluşmakta, böbreküstü bezinin korteks katmanındaki zona fasikülata kesiminde üretilmekte ve kana geçmektedirler. Kanda glukoz düzeyini artırmaları nedeniyle bu hormonlara glukokortikoid hormon adı verilmiştir. Glukokortikoidlerin büyük bir bölümünü (%95) kortizol oluşurmaktadır (şekil 3) (Yılmaz, 1999).



şekil 3. Kortizolün moleküler formülü (Wikimedia (2014) internet sayfasından alınmıştır).

Kortizol, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerinde etkileri olan bir maddedir. Karaciğerde proteinlerin parçalanmasını sağlamakta ve glikoneogenezi uyarır. Hücrelerde glikoz kullanımını baskılamakta ve kan glikoz düzeyinde artış sağlamaktadır. Kortizolün diğer glukokortikoidler gibi antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu etkisini, makrofaj ve nötrofillerin yangı bölgesinde birikimini ve prostaglandin sentezini engelleyerek göstermektedir (Desborough, 2000).

Kortizol düzeyi, hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve ön hipofizden salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığıyla denetlenmekte ve düzenlenmektedir (Yılmaz, 1999; Michelsen ve ark, 2012).

Vücutta bulunan önemli glukokortikoid maddelerden biri olarak kabul edilen kortizolün, özellikle kedilerde stresle ilişkili araştırmalarda kullanılan bir parametre olduğu görülmektedir (Fazio ve ark, 2017). Kediler dışında kortizol düzeylerinin ölçümü köpeklerde, kuzularda, domuzlarda ve insanlarda da stres ve ağrı belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Ranganath ve Kumar, 2007; Srithunyarat ve ark, 2016).

Özellikle evcil kedilerde cerrahi uygulamalar, veteriner kliniği ziyaretleri, postoperatif ağrı ve ev değişikliği gibi durumlarda kortizolün geçici olarak yükseldiği bilinmektedir (Michelsen ve ark, 2012; Fazio ve ark, 2017). Operasyon anından itibaren ACTH uyarımı ile adrenal korteksten kortizol sekresyonu başlamakta (ilk 6 saat içinde en hızlı yükseliş yaşanmaktadır) ve 24 saate kadar operasyon öncesi düzeylere geri döndüğü belirtilmektedir (Michelsen ve ark, 2012). Artan kortizol düzeyinin cerrahi müdahalenin büyüklüğü ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir (Fox ve ark, 1994). Ağrılı tekniklerle yapılan işlemler sonrasında kortizol konsantrasyonları daha fazla artış göstermektedir. Uygulanan farklı cerrahi yöntemlerin yanında, yine kullanılan analjezik maddelerin de kortizol düzeyini değiştirdiği bildirilmektedir (Michelsen ve ark, 2012).

2.4. Postoperatif Ağrı ve Stresin Önlenmesi

Bilindiği üzere hastalar operasyon sonrası oldukça fazla ağrı duymaktadır. Ortaya çıkan bu ağrı ve dolayısıyla stresi ortadan kaldırmak için çoğunlukla operasyon sonrası yüksek dozlarda analjezik madde uygulaması yapılmaktadır. Artık günümüzde yapılan araştırmalarla birlikte, hayvanlardaki ağrının şiddetini belirlemek zor olduğundan ve ağrının ne zaman başladığı tam olarak tespit edilemediğinden postoperatif analjezi uygulamalarının uygun olmadığı görülmektedir (Oliveira ve ark, 2014). Bu eski yöntem yerini “preemptif

analjezi” olarak tanımlanan analjezi yöntemine bırakmaktadır (Katz, 2001; Oliveira ve ark, 2014). Preemptif analjezi uygulamasında, hastada daha ağrı oluşmadan analjezik madde uygulanarak hem operasyonun rahat geçmesi hem de ağrı duyusunun oluşmaması amaçlanmaktadır (Katz, 2001). Ağrının perioperatif olarak azaltılması anestezi sonrası hastayı rahatlatmakta ve hastanın refahını artırmaktadır (Sarıtış ve ark, 2015).

Analjezi uygulamasının sadece postoperatif ağrıyı azaltmayı değil, aynı zamanda anestezi sürecinin rahat geçmesini de sağlaması gerektiği belirtilmektedir. Preemptif analjezinin, nosiseptörler uyarılmadan önce ağrıyı preoperatif olarak önlenmesi ve postoperatif analjeziyi sağlaması nedeniyle postoperatif analjezi yöntemlerine göre çok daha iyi sonuç verdiği bilinmektedir (Sarıtış ve ark, 2015).

Kedilerde yaygın olarak kullanılan analjezik maddeler opiyoidler ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar olmak üzere iki ana grup altında sınıflandırılmaktadır (Al-Gizawiy ve Rude, 2004).

2.4.1. Opiyoidler

Opiyoid, Papaver somniferum olarak bilinen haşhaş tohumunun sütünün kurutulması ile elde edilen tüm bileşenlerin ortak adıdır (Brownstein, 1993). Akut ya da kronik, orta veya şiddetli ağrıların tedavisi için kullanılmaktadırlar (Tablo 3) (Stein, 1999).

Opiyoidler, merkezi sinir sistemi üzerinde oldukça yaygın baskıya yol açmakta ve güçlü ağrı kesici olarak etki etmektedir. Etkinliği ve çok yönlü kullanımı nedeniyle akut ve perioperatif ağrıların tedavisinde en etkili analjezik ilaçlar olarak kabul edilmektedirler (Robertson ve ark, 2003; Evangelista ve ark, 2014). Uygulama miktarına göre merkezi sinir sistemini hafif bir yatışma halinden başlayarak derin komaya kadar değişen derecede baskı altına alabilmektedirler (Kaya, 2006).

Hemen hemen her türlü ağrı opiyoid tedavisine duyarlılık göstermektedir (Buschmann ve ark, 2002). Veteriner hekimlikte bu ilaçlar hayvanlarda başlıca NSAİ ilaçlarla birlikte dindirilemeyen ağrıların hafifletilmesi ve kesilmesi, premedikasyon, hayvanların sakinleştirilip yakalanması, nörolept ağrı kesilmesi, nörolept anestezi ve sürgünlerin sağaltımında kullanılmaktadır (Kaya, 2006). Opiyoidlerin en önemli kullanım alanını ise akut ağrılardan olan postoperatif ağrıların tedavisi ve kanser hastalarında ağrı tedavisi oluşturmaktadır (Buschmann ve ark, 2002).

Tablo 3. Veteriner hekimlikte sık kullanılan opiyoid maddeler.

Morfin	Morfin, çok güçlü bir analjeziktir. Akut ve kronik olarak gelişen orta ve şiddetli düzeydeki ağrıların tedavisi için kullanılmaktadır (Benyhe, 1994). Uzun süreli kullanımı bağımlılığa yol açmaktadır (Kaya, 2006).
Buprenorfin	Orta ve şiddetli ağrıların tedavisi için kullanılan, uzun etkili bir analjeziktir (Heel ve ark, 1979; Katzung, 2004).
Metadon	Metadon güçlü ve etkin bir analjezik olarak bilinmektedir (Katzung, 2004). Özellikle kedilerde analjezi amaçlı yaygın olarak kullanılan μ opiyoid agonist bir ilaçtır (Möllenhoff ve ark, 2005; Bortolami ve ark, 2013).
Butorfanol	Bkz. sayfa 16

Opiyoid reseptörleri yoğun olarak beyinde ve omurilikte bulunmaktadır. Burada bulunan reseptörler ağrının engellenmesi ve çok sayıda merkezi düzenleyici işlemlerin gerçekleştirilmesinde fonksiyon göstermektedir. Bu reseptörler merkezi sinir sistemi dışında birçok çevre organ ve dokuda da bulunmaktadır (Herz, 1983; Mansour ve ark, 1995).

Opiyoidler benzer tip reseptörlerle etkileşime girmektedir (Buschmann ve ark, 2002). Merkezi sinir sisteminde opiyoid ilaçlara ilgi gösteren en az beş tane reseptör çeşidi bulunmaktadır. Bunlar μ (mü), κ (kappa), σ (sigma), δ (delta) ve ϵ (epsilon) reseptörleri olarak bilinmektedir (Kaya, 2006).

Opiyoidler postoperatif ağrı yönetiminde oldukça başarılı maddeler olmasına karşın, solunumun baskılanması, sedasyon süresinin uzaması ve gastrointestinal motilitenin azalması, hipotalamus ve hipofiz bezinden hormon salınımının baskılanması, aşırı heyecan ve histamin salınımı gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir (Tablo 4). Ancak bu yan etkiler kedi ve köpeklerde nadiren görülmekte ve bir opiyoid antagonisti olan “nalokson” ile tersine çevrilebilmektedir (Desborough, 2000; Al-Gizawiy ve Rude, 2004; Evangelista ve ark, 2014).

Tablo 4. μ reseptörlerine bağlanan opiyoidlerin yan etki profili (Martin, 1983).

Respiratorik Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Solunum depresyonu• Göğüs duvarı katılaşması
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Gastrik boşalmanın engellenmesi• Bağırsak hareketlerinin engellenmesi• İntestinal sıvıların sekresyonunun engellenmesi• Kabızlık• Mide bulantısı ve kusma
Kardiyovasküler sistem	<ul style="list-style-type: none">• Bradikardi• Kardiyak iletimin azalması
Merkezi sinir sistemi	<ul style="list-style-type: none">• Sedasyon ve trankilizasyon• Anestezinin derinleşmesi• Zindelik hissi• Bağımlılık
Sistemik adaptasyon	<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel bağımlılığın başlaması

Opiyoidler daha öncede belirtildiği gibi şiddetli ağrıların kontrolünde oldukça etkili olmakla beraber, istenmeyen yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlanmış ilaçlardır. Bu nedenle sıklıkla NSAİ ilaçlar ile kombine kullanımları önerilmektedir. Bu şekilde daha düşük dozda farklı etki mekanizmalarına sahip iki analjezik ilacın, daha az yan etki oluşturarak etki etmesi sağlanmaktadır (Tekel, 2007).

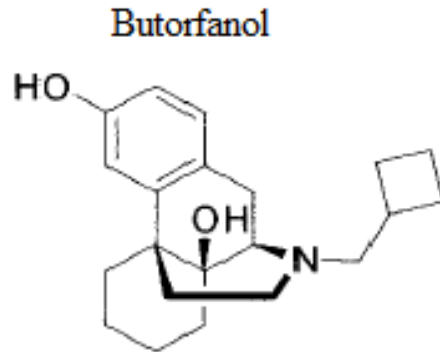
2.4.1.1. Butorfanol

Morfin türevi olarak bilinen bir maddedir. Analjezik özelliğinin yanında, sedasyon ve preanestezi sağlamak amacıyla anestezi protokollerinde kullanılmaktadır (Kaya, 2006). Öksürük kesici özelliği bulunmaktadır (Aarnes ve Muir, 2011). İlaç ağızdan ve parenteral olarak uygulanabilmekte, ağızdan verildiğinde ilk geçiş etkisi nedeniyle verilen miktarın 1/6'sı sistemik dolaşıma ulaşmaktadır (Kaya, 2006). Hızlı bir şekilde bağırsaklar tarafından inaktive edilmektedir (Vachharajani ve ark, 1997). Kas içi uygulamada ise uygulama yerinden ilacın tamamı emilmekte ve plazma proteinlerine bağlanarak tüm vücut kesimlerine dağılmaktadır. Plasentayı kolay geçmektedir (Kaya, 2006).

Butorfanolün morfine göre 3 kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Etki süresinin ise 0,5-3 saat aralığında olduğu bilinmektedir. Kedilerde deri altı uygulamayı takiben 15 dakika içinde analjezi oluşmaktadır. Etken maddenin absorpsiyonu hızlı olduğu için ortalama 0,5- 1,5 saat sonra da serum pik seviyesine ulaşmaktadır. Analjezik etkiliği bakımından somatik ağrılara göre viseral ağrılarda daha başarılı sonuçlar verdiği saptanmıştır. Butorfanol μ reseptörleri için antagonist, κ reseptörleri için agonist etki göstermektedir (Kaya, 2006; Kaestner, 2009; Aarnes ve Muir, 2011). Bu durum butorfanolü karışık agonist antagonist özellikte bir opiyoid madde yapmaktadır (Rosow, 1988).

Butorfanol (Şekil 4) kullanımını uyuşukluk, halsizlik, terleme, bulantı ve gastrointestinal motilitenin inhibisyonu gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Ancak bu yan etkiler μ reseptör agonistleriyle kıyaslandığında en az düzeydedir. Şiddetli etkiler görüldüğü durumda, antidot olarak naloksan kullanılmaktadır (Buschman ve ark, 2002; Aarnes ve Muir, 2011).

Köpeklere ağrı kesici olarak damar içi yolla 0,2 mg/ kg, deri altı veya kas içi yolla 0,4 mg/ kg dozda kullanılmaktadır. Kedilerde ise damar içi yolla 0,1 mg/ kg veya deri altı yolla 0,2- 0,4 mg/ kg dozlarda uygulanmaktadır (Kaya, 2006).



Şekil 4. Butorfanolün moleküler formülü (Buschman ve ark, 2002).

2.4.2. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar

Non-steroid antiinflatuarlar, ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkinliğe sahip ilaçlardır. Ağrı kesici etkileri opiyoidlere göre daha zayıf olmasına karşın, bağımlılık yapmamaları, şuur üzerine etkili olmamaları ve etkilerine karşı direnç gelişmemesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadırlar (Tablo 5) (Kaya, 2006).

Tablo 5. Veteriner hekimlikte sık kullanılan NSAİ ilaçlar.

İlaçlar	Etkiler
Meloksikam	Meloksikam, artrit ve ankilozan spondilit dahil olmak üzere hafif ve orta şiddetli, akut ya da kronik ağruların tedavisinde kullanılmaktadır (Engelhardt ve ark, 1995). Ortopedi ve yumuşak doku operasyonları sonrası ağrı ve yangı kontrolünde de yaygın olarak tercih edilmektedir (Mathews, 2002).
Ketoprofen	Ketoprofen; akut ve kronik ağrılar, romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit, postoperatif ağrılar dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar durumların tedavisinde kullanılan non-steroid antiinflamatuvar bir ilaçtır (Hommeril ve ark, 1994).
Metamizol (Dipiron)	Metamizol, şiddetli ve orta dereceli ağruların azaltılması, ateşin düşürülmesi ve kolik ağrısının tedavisi amacıyla çoğunlukla opioidler ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (Buschman ve ark, 2002).
Karprofen	Bkz. sayfa 20
Fluniksin	Operasyon sonrası ağrının önlenmesi ve solunum sistemi hastalıkları, mastitis, osteoartritlerin tedavisi ve endotoksemide kullanılmaktadır (Hwang ve Yun, 2011).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar yatışma hali ve bilinç kaybına yol açmaksızın ağrıyı kesmekte ve bu durum narkotik olmayan ağrı kesicilerin beyin kabuğunun uyanıklık ve dikkatle ilgili sistemini etkilemediklerini göstermektedir. Çevresel etki olarak bakıldığında yangı önleyici etkilerinin sonucu olarak da ağrı kesici etkinlik ortaya çıkmaktadır. Genellikle ortamdaki yangısal reaksiyondan ötürü ağrı ortaya çıkmakta, yangı giderici özellik sayesinde yangı azalınca ağrı da azalmaktadır (Kaya, 2006).

Non-steroid antiinflatuar ilaçların ateş düşürücü, ağrı kesici ve yangı giderici etkileri, siklooksijenaz (COX), araşidonik asit ve prostaglandin (PG) üretimini inhibe etme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (Lees ve ark, 2004a; 2004b; Warner ve Mitchell, 2004).

Prostaglandinler, membran fosfolipitlerine yapışık durumda bulunan araşidonik asidin serbestleşmesini takiben siklooksijenaz enzimleri ile sentezlenmektedir. Hasarlı dokuda rölatif olarak daha fazla PGE₂ ve PGI₂ sentezlenmektedir (Tekel, 2007). Bu maddelerin sentezlenmesi ile birlikte nosiseptörlerin ve diğer mediatörlerin uyarılması, ağrının başlamasına ve inflamasyonun oluşmasına neden olmaktadır (Buschmann ve ark, 2002; Tekel, 2007). Bu nedenle hasarlı dokuda bu maddelerin azaltılması sonucunda analjezik ve antiinflatuar etki ortaya çıkmaktadır (Tekel, 2007). Yani NSAİ ilaçların analjezik etkileri prostaglandin üretimini önleme yeteneğinden ileri gelmektedir (Buschman ve ark, 2002).

Siklooksijenazların iki farklı izoformunun (COX-1 ve COX-2) olduğu tespit edilmiştir. Siklooksijenaz-1 çoğu dokuda prostaglandinlerin üretimini sağlamakta ve bu prostaglandinler çok sayıda fizyolojik olayda (mide koruyucu etki, idrarın oluşturulması gibi) görev yapmaktadır. Siklooksijenaz-1, gastrointestinal (Gİ) kanal ve renal kan akımının düzenlenmesini ve trombositlerdeki TxA₂'nin (Tromboksan A₂) sentezini sağlayarak pıhtılaşmada da rol oynamaktadır (Warner ve Mitchell, 2004; Kaya 2006). Siklooksijenaz-2'nin ise yangı bölgelerinde yangı mediatörlerine yanıt olarak salgılanan indüklenebilir bir enzim olduğu belirtilmektedir (İnterlökin-1 gibi) (Kaya, 2006). Çoğu normal dokuda tespit edilememekte ancak hormonal, yangısal ya da neoplastik uyarımlar sonucu saptanabilmektedir. Siklooksijenaz-2, sitokinler ve yangı araçları tarafından yangının gelişmesinde etkili olan prostaglandinlerin şekillenmesinde görev almaktadır (Kaya, 2006).

Siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek etkinlik gösteren NSAİ ilaçların çoğunluğunda, ilaç uygulaması kesilmesiyle birlikte etken maddenin konsantrasyonu azalmakta ve oluşturulan etki geri dönüşümlü olduğundan enzimler eski fonksiyonuna geri dönmektedir. İstisnai olarak aspirin geri dönüşümsüz bir şekilde enzim blokajı yaparak, prostaglandin sentetazın etkinliğini engelleyerek COX'u inhibe etmektedir (Catella-Lawson ve ark, 2001). İnhibisyonun geri dönüşümsüz olması bu enzimlerin yeniden sentezlenmesini gerektirmektedir. Bu süreç tamamlanana kadar ise aspirin dolaylı yoldan TxA₂ sentezini de engellediği için uzun süreli antikoagülan özelliğe sahip olmaktadır (Warner ve Mitchell, 2004). Non-steroid antiinflatuar ilaçlar seçilirken ve geliştirilirken kullanılan yaygın strateji, temelde COX-2' yi inhibe ederken COX-1 üzerinde en az etkiye sahip olan maddelerin seçilmesidir. Siklooksijenaz-1 inhibisyonu, özellikle böbrek ve gastrointestinal

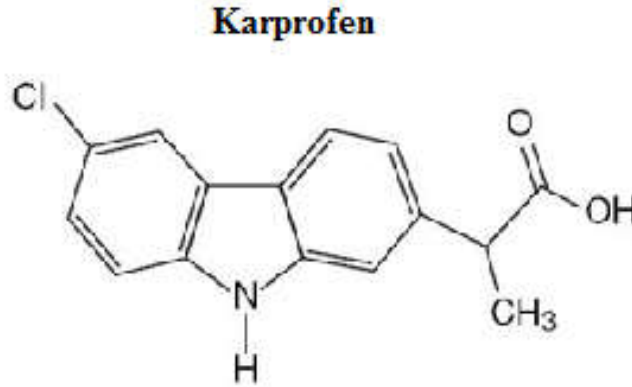
sistem hasarları dolayısıyla istenmemekte ve COX-2 inhibisyonu tercih edilmektedir (Lees ve ark 2004a; 2004b; Warner ve Mitchell, 2004; Giraudel ve ark, 2005).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar aynı zamanda, COX' tan başka enzimlerle de doğrudan veya dolaylı olarak etkileşime girebilmektedir (Araşidonik asit vb.) (Lascelles ve ark, 2007).

2.4.2.1. Karprofen

Karprofen, analjezik ve antipiretik aktiviteye sahip olan propiyonik asit türevi bir NSAİ ajan olarak gösterilmektedir. Aspirin veya fenilbütazondan daha kuvvetli olmasının yanında, çoğu diğer NSAİ ilaçtan daha güvenli olduğu görülmektedir (Fox ve Johnston, 1997).

Karprofen (Şekil 5) karaciğerde biyotransformasyona uğramakta ve yarılanma ömrü 10 saat olarak kabul edilmektedir. Prostaglandin sentetazın etkinliğini zayıf şekilde engellemekte, bu etkisini daha çok COX-2' ye yönelik olarak göstermektedir. Fosfolipazın etkinliğini engelleyerek ise araşidonik asidin ve TxA₂'nin oluşmasını önlemektedir. Bu etkileri sonucunda yangıyı ve ağrıyı azaltmaktadır (Kaya, 2006).



Şekil 5. Karprofenin moleküler formülü (Sigmaaldrich (2015) internetsayfasından alınmıştır.)

Mide üzerine olan olumsuz etkiler açısından güvenilir olduğu, sağaltım dozunun 10 katı miktarda kullanılmasının bile köpeklerde mide hasarına yol açmadığı belirtilmektedir. Ancak doz aşımında akut karaciğer nekrozuna sebep olabilmektedir (Kaya, 2006). Karprofen kedilerde etkili bir analjezik olarak bilinmesine rağmen, bu tür üzerinde karprofenin

güvenilirliğine ilişkin sınırlı sayıda araştırma bulunduğu belirtilmektedir (Al-Gizawiy ve Rude, 2004). Karprofenin kedilerde deri altı veya intravenöz yol ile kullanımı birçok ülkede onaylanmıştır (Birleşik Krallık, Fransa, Almanya, Hollanda, İtalya, Belçika, Avustralya ve Yeni Zelanda) (Steagall ve ark, 2009). Slingsby ve Waterman-Pearson (2002) araştırmalarında karprofenin böbrekler üzerinde herhangi bir yan etki oluşturmadığını belirlemiştir. Ortopedi ve yumuşak doku operasyonlarında perioperatif analjezi amaçlı kullanım alanı bulmaktadır (Steagall ve ark, 2009).

Köpeklerde oral veya parenteral yol ile günde 2 kez 2-4 mg/kg, kedilerde ise parenteral yolla 4 mg/kg dozda uygulanmaktadır (Kaya, 2006).

Yapılan araştırmalar üzerinden yapılan değerlendirmede preoperatif karprofen uygulamasının, postoperatif dönemde uzun süreli analjezi sağlama amaçlı iyi bir analjezik madde olduğu bildirilmektedir (Al-Gizawiy ve Rude, 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali ve Grupların Oluşturulması

Araştırmanın hayvan materyalini, rutin elektif ovaryohisterektomi talebiyle Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniği'ne getirilen, çeşitli ırk ve yaştaki (> 12 ay) dişi kediler oluşturdu.

Operasyonlar yapılmadan önce kedilerin genel sağlık durumları değerlendirilerek sistemik muayeneleri yapıldı. Yapılan değerlendirmelerde herhangi bir sağlık problemi olmayan veya genel durum bozukluğu bulunmayan kediler araştırmaya alındı. Ayrıca operatif manipulasyonları kolaylaştırmak ve anatomik farklılıkları en aza indirmek amacıyla cornu uteri, mezometriyum ve mezovaryumları yeteri kadar gelişmiş olması beklenen bir yaşın üzerindeki pubertası geçmiş dişi kediler tercih edildi.

Çalışmada ‘‘Karprofen Grubu’’, ‘‘Butorfanol Grubu’’ ve ‘‘Kontrol Grubu’’ olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Her grupta 7 ve toplamda 21 dişi kedi ile araştırma gerçekleştirildi. Kediler gruplara rastgele dağıtıldı.

Yapılan tüm işlemler Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25.08.2016 tarih ve 64583101/2016/145 sayılı izni ile gerçekleştirildi.

3.2. Operasyona Hazırlık

Kedilerin operasyon öncesinde, operasyon sırası ve sonrasında buldukları odalar elektrikli ısıtıcı ile ısıtıldı ve ortam sıcaklığının 24 °C'de kalması sağlandı. Planlanan günde en az altı saat mama ve su kesintisi yapılarak, aç bir şekilde kliniğe getirilen kedilerin bir saat süreyle dinlendirilmesi, sakinleşmeleri ve ortama adaptasyonları sağlandı.

Premedikasyon sağlamak amacıyla araştırmaya alınan tüm hayvanlara 0,04 mg/kg deri altı (s.c) atropin sülfat (Vetaş Atropin ®%0,2, Vetaş, İstanbul, Türkiye) uygulaması yapıldı. Atropin sülfat ile aynı anda Karprofen Grubu'ndaki kedilere 4 mg/kg s.c karprofen (Rimadyl ®, Zoetis, Parsispany, Amerika Birleşik Devletleri), Butorfanol Grubu'ndaki kedilere 0,4 mg/kg s.c butorfanol (Butormidor ®, Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) ve Kontrol Grubu'ndaki kedilere ise 0,5 ml izotonik NaCl deri altı yol ile uygulandı.

Atropin ve oluşturulan gruplara göre analjezik madde uygulamasından 15 dk sonra 2 mg/kg dozda kas içi (i.m) ksilazin HCl (Xylazinbio%2,Bioveta PLC, Ivanıvice na Hanei, Çek Cumhuriyeti) enjeksiyonu ile hayvanların sedasyonu sağlandı. Ksilazin HCl uygulamasından 10 dk sonra ise 10 mg/kg i.m ketamin HCl (Ketasol ® %10, Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) enjeksiyonu ile kedilerin genel anesteziye geçişi sağlandı.

3.3. Ovaryohisterektomi Operasyonu

Ovaryohisterektomi operasyonları, standart aseptik koşullar altında, aynı veteriner hekim tarafından ve median hat üzerinden gerçekleştirildi. Median hat üzerinde açılan yaklaşık 2-3 cm'lik ensizyon hattından abdominal boşluk içerisine girilerek ovaryumlar ve uterus bulundu, daha sonra standart prosedürlere uyularak ligatüre edildi ve vücut dışına alındı. Devamında sırasıyla periton, kaslar ve deri dikilerek operasyonlar tamamlandı. Tüm kedilerin operasyon bölgesi bandaj ile kapatıldı. Araştırmaya alınan tüm kedi sahiplerine aynı postoperatif bakım ve besleme koşulları anlatıldı. Operasyondan sonra 7 gün boyunca bu öneriler çerçevesinde bakılmaları istendi. Operasyon bitiminden hemen sonra parenteral antibiyotik olarak 5 mg/kg dozda beş gün süreyle enrofloksasin (Bayartil-K %5, Bayer Healthcare LLC, Kansas, Amerika Birleşik Devletleri) uygulamasına başlandı. Operasyon sonrası yedinci günde hastalar kontrol muayenesi için çağırıldı ve genel değerlendirmeleri yapıldı.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Kan örnekleri vena cephalica antebrachi ya da vena saphena'ya uygulanan bir kateter yardımı ile jelli serum tüplerine alındı. Preoperatif dönemde bir kez, postoperatif 2, 4 ve 6. saatlerdede üç kez olmak üzere tüm hayvanlardan 4 kez kan alındı. Kan numuneleri pıhtı oluşumu için +4 °C'de ortalama 30 dk bekletildikten sonra (1-2 ml kan/örnek) 3000 devir/dk'da 10 dk boyunca santrifüj edildi. Çıkarılan serum örnekleri mikrotüplere aktarıldı. Elde edilen serumlar kortizol ve CRP ölçümü yapılmaya kadar -20 °C'de dondurularak saklandı.

3.5. Ağrı Ölçeği ve Yaşamsal Fonksiyonların Ölçülmesi

Çalışmada ağrının derecesinin belirlenmesinde somut bir veri elde edebilmek adına kullanılan ağrı ölçeklerinden Colorado Üniversitesi kedi akut ağrı ölçeği (Şekil 6) tercih edildi. Colorado Üniversitesi kedi akut ağrı ölçeğinde iki ana kategori (psikolojik & davranışsal, palpasyona yanıt) içinde bulunan çeşitli eylemlere (sessiz durma, yara bölgesini ısırma, yan yatma vb.) göre hastanın davranışları belirtilen saatlerde gözlemlenerek ölçeğe uygun olarak numaralandırıldı. Colorado Üniversitesi akut ağrı ölçeğinin içinde diğer ağrı ölçeklerinden farklı olarak az sayıda ağrı ölçeğinde bulunan ensizyon bölgesinin palpasyonunu içeren kısım da bulunmaktadır. Ensizyon bölgesinin palpasyonunun ağrının değerlendirmesinde oldukça önemli bir gösterge olduğu bilinmektedir (Al-Gizawiy ve Rude, 2004). Bu nedenle mevcut araştırmada ensizyon bölgesinin palpasyonu da değerlendirmeye alınmıştır. Bunun dışında tarafsız bir değerlendirme yapılabilmesi amacıyla ağrı ölçeği hangi analjezik maddenin uygulandığını bilmeyen bir veteriner hekim tarafından belirlenmiş ve doldurulmuştur. Buna göre araştırmada oluşturulan gruplar arasındaki ağrı farklılıklarını ölçmek amacıyla yukarıda belirtilen şekilde tüm kedilerin postoperatif 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. saatlerde değerlendirmeleri yapıldı.

Yine gruplar arasındaki ağrıya bağlı stres düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla preoperatif dönemde, postoperatif 0 (operasyonda son dikişin atıldığı saat), 30, 60 ve 90. dakika ile 4 ve 6. saatlerde yaşamsal fonksiyonlardan olan kalp atım sayısı, solunum sayısı ve vücut sıcaklığı ölçümleri gerçekleştirildi.

Hasta adı : _____
Protokol : _____
Sahip Ad Soyad : _____
Muayene Tarihi : _____
Muayene Eden Hekim : _____

KEDİ AKUT AĞRI SKALASI

AĞRI SKORU	PSİKOLOJİK & DAVRANIŞSAL	PALPASYONA YANIT	VÜCUT GERİNLİĞİ
0	<input type="checkbox"/> Yalnızken mutlu ve sessiz <input type="checkbox"/> Dinlenme halinde rahat <input type="checkbox"/> Çevreye ilgisi var, meraklı	<input type="checkbox"/> Yara, operasyon hattı veya herhangi bir bölge palpe edildiğinde rahatsız olmuyor	Minimal
1	<input type="checkbox"/> Bulgular genellikle hastane ortamında hemen göze çarpmaz, evde hasta sahibi tarafından gözlenir <input type="checkbox"/> Evde gözlenebilecek en erken farklılık: rutininde değişiklik olması <input type="checkbox"/> Hastanede biraz rahatsız gözükabilir <input type="checkbox"/> Çevreye az ancak hala takip ediyor	<input type="checkbox"/> Yara, operasyon hattı veya herhangi bir bölge palpe edildiğinde tepki verebilir veya vermeyebilir	Hafif
2	<input type="checkbox"/> Çevresine daha az duyarlı, yalnız kalmaya çalışıyor <input type="checkbox"/> Sessiz, gözlerin parlaklığı azalmış <input type="checkbox"/> Ayaklarını vücudunun altına toplamış halde (kambur, baş omuzlardan aşağıda, kuyruk vücudu sıkıca sarmış), baygın bakışlı <input type="checkbox"/> Çağırıldığında tepki vermeye isteksiz, tepkisz <input type="checkbox"/> Çevre ve insanlarla iletişim kurmaya isteksiz ancak etrafı inceliyor <input type="checkbox"/> İştahı azalmış, yemekle ilgilenmiyor	<input type="checkbox"/> Sakınıyor, ağlıyor veya bölgeyi koruyup geri çekiliyor	Hafif - Orta AnaJezi planını tekrar değerlendir
3	<input type="checkbox"/> Yalnız kaldığında sürekli miyavlıyor, tıslıyor <input type="checkbox"/> Yara bölgesini ısırtıyor ancak yalnız bırakıldığında hareketsiz kalıyor	<input type="checkbox"/> Ağrılı olmayan bölgenin palpasyonunda bile tıslıyor (ağrının daha kötüleşeceğinden korkuyor, allodini durumunda olabilir) <input type="checkbox"/> Hırçınlaşıyor, kendisine dokunulmasına izin vermiyor	Orta AnaJezi planını tekrar değerlendir
4	<input type="checkbox"/> Yan yatışta <input type="checkbox"/> Çevresel uyarımlara karşı tepkisz <input type="checkbox"/> Dikkatini ağrılı bölge dışında bir yere vermiyor <input type="checkbox"/> Agresif veya hırçın kedilerde bile fiziksel temasa izin veriyor, takatı yok	<input type="checkbox"/> Palpasyona tepki vermeyebilir <input type="checkbox"/> Ağrı nedeniyle kaskatı	Orta-Şiddetli AnaJezi planını tekrar değerlendir

YORUMLAR & TEDAVİ PROTOKOLÜ



Hassas Yangılı Gergin

Şekil 6. Çalışmada kullanılan Colorado Üniversitesi kedi akut ağrı ölçeği (csuanimalcancercenter (2018) internet adresinden uyarlanmıştır).

3.6. Kortizol ve CRP'nin ölçülmesi

Preoperatif dönem ile postoperatif 2, 4 ve 6. saatlerde alınan kanlardan elde edilen serum örneklerindeki kortizol ölçümleri Elektrokemilüminesans immünolojik testi (ECLIA) yöntemi ile ticari olarak temin edilebilen kitler (cobas®, Cortisol II, Roche Diagnostics, İstanbul, Türkiye) aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. C-reaktif protein düzeylerinin ölçümünde ise İmmünotürbidimetrik test yönteminden faydalanılmış ve yine ticari olarak temin edilebilen kitler (cobas®, CRPLX, Roche Diagnostics, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Hem kortizol hem de CRP düzeylerinin ölçümü özel bir laboratuvar (Biolab Laboratuvar Grubu, İzmir, Türkiye) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada kullanılan testlerdeki ölçüm aralıkları; kortizol ve CRP düzeyleri için sırasıyla 0,054- 63,4 µg/dL ve 1- 250 mg/L olarak belirtilmiştir.

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada değerlendirmeye alınan tüm verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analiz edilen veriler aritmetik ortalama ve standart sapma (\bar{x} ($S_{\bar{x}}$)) şeklinde sunuldu. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmada gruplar arasında her bir parametrenin (CRP, kortizol, kalp atım sayısı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı ve ağrı ölçeği ölçümü) preoperatif ve postoperatif zamanlarda yapılan ölçümlerindeki ortalamalarının birbiriyle karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçüm için varyans analizi yöntemi uygulandı. Her bir dönem için Karprofen, Butorfanol ve Kontrol grupları arasında fark olup olmadığı ise tek yönlü varyans analizi ile belirlendi.

Yapılan varyans analizleri sonucunda istatistiksel anlamda önemli farklılık bulunan ortalamalarda farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Scheffe testi uygulandı.

Elde edilen bulgular tablolar halinde belirtilmiş, gruplar arası ve zaman değişimleri için değerlendirmeler yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Stres Parametreleri

4.1.1. C-reaktif protein

Çalışmaya alınan tüm kedilerden preoperatif dönemde ve postoperatif 2, 4 ve 6. saatlerde alınan kan örneklerinin analizi sonucu elde edilen ortalama CRP değerleri Tablo 6'da sunuldu. C-reaktif protein düzeylerinde hem zaman aralıkları hem de gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($P>0.05$).

Tablo 6. Serum CRP düzeylerinin (mg/L) gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi.

	Kan alım zamanı				<i>P zaman</i>
	Preoperatif	Postoperatif 2. saat	Postoperatif 4. saat	Postoperatif 6. saat	
Karprofen Grubu (n=7)	0,27 (0,07)	0,25 (0,06)	0,27 (0,05)	0,25 (0,03)	0,763
Butorfanol Grubu (n=7)	0,30 (0,32)	0,32 (0,26)	0,31 (0,33)	0,29 (0,30)	0,631
Kontrol Grubu (n=7)	0,22 (0,07)	0,20 (0,05)	0,37 (0,36)	0,38 (0,29)	0,050
<i>P grup</i>	0,746	0,407	0,805	0,593	

Veriler ortalama (standart sapma) (\bar{x} ($S_{\bar{x}}$)) şeklinde sunulmuştur.

4.1.2. Kortizol

Çalışmaya alınan tüm kedilerden preoperatif dönemde, postoperatif 2, 4 ve 6. saatlerde kan örnekleri alınmış ve kortizol düzeyleri $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür.

Elde edilen sonuçlar üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda kortizol düzeylerinin gruplar arasında hiçbir zaman diliminde farklılık göstermediği belirlenmiştir ($P>0,05$). Gruplar kendi içinde zaman içindeki değişimler bakımından değerlendirildiğinde

ise Karprofen Grubu'nda bir farklılık görülmezken ($P>0,05$), Butorfanol Grubu($P=0,008$) ve Kontrol Grubu'nda ($P=0,001$) anlamlı farklılıklara rastlanmıştır (Tablo 7).

Butorfanol Grubu'nda postoperatif 4 (7,43 (2,79) $\mu\text{g/dL}$) ve 6. saatte (8,89 (4,38) $\mu\text{g/dL}$) ölçülen ortalama kortizol düzeylerinin preoperatif dönemde (2,53 (2,45) $\mu\text{g/dL}$) belirlenen düzeyinden önemli ölçüde yüksek ($P=0,008$) ancak postoperatif 2. saat ile benzer ($P>0,05$) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7).

Kontrol Grubu'nda postoperatif 4 (9,76 (2,57) $\mu\text{g/dL}$) ve 6. saatte (8,12 (3,20) $\mu\text{g/dL}$) ölçülen ortalama kortizol düzeylerinin preoperatif dönemde (2,45 (1,63) $\mu\text{g/dL}$) belirlenen düzeyinden önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol Grubu'nda postoperatif 4. saatteki kortizol düzeyi, postoperatif 2. saatten (4,95 (2,49) $\mu\text{g/dL}$) de yüksek bulunmuş ve en anlamlı farklılığın bu dönemde ortaya çıktığı görülmüştür ($P=0,001$).

Tablo 7. Kortizol düzeylerinin ($\mu\text{g/dL}$) gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi.

	Kan alım zamanı				<i>P zaman</i>
	Preoperatif	Postoperatif 2. saat	Postoperatif 4. saat	Postoperatif 6. saat	
Karprofen Grubu (n=7)	3,80 (2,77)	5,68 (3,81)	6,29 (2,49)	4,65 (3,89)	0,321
Butorfanol Grubu (n=7)	2,53 (2,45) ^a	5,22 (3,51) ^{ac}	7,43 (2,79) ^{bc}	8,89 (4,38) ^{bc}	0,008
Kontrol Grubu (n=7)	2,45 (1,63) ^a	4,95 (2,49) ^{ac}	9,76 (2,57) ^b	8,12 (3,20) ^{bc}	0,001
<i>P grup</i>	0,492	0,919	0,066	0,120	

Veriler ortalama (standart sapma) (\bar{x} (S_x)) şeklinde sunulmuştur.

a, b, c : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli ($P<0,05$).

4.2. Yaşamsal Fonksiyonlar

4.2.1. Kalp Atımı Sayısı

Kalp atım sayısının ortalama değerlerinin istatistiki karşılaştırılmasında gruplar arasında herhangi bir farklılığa rastlanmadı ($P>0,05$). Aynı grup içerisinde zamana bağlı değişimlerin değerlendirilmesinde ise Karprofen Grubu'nda anlamlı bir değişim görülmezken ($P=0,074$) Butorfanol Grubu ve Kontrol Grubu'nda önemli farklılıklar tespit edildi (Tablo 8).

Hayvanlardaki kalp atım sayısının Butorfanol Grubu'nda, preoperatif ölçümden postoperatif 0. dakikadaki ölçüme önemli ölçüde düşüş; postoperatif 0. dakikadan 6. saate ise önemli düzeyde yükseliş gösterdiği belirlendi ($P=0,005$).

Kontrol Grubu'ndaki kalp atım sayısının, preoperatif ölçümden postoperatif 0. dakikadaki ölçümlere önemli ölçüde düşüş; postoperatif 0. dakikadan 6. saate ise önemli düzeyde yükseliş gösterdiği belirlendi ($P=0,000$).

Tablo 8. Kalp atım sayılarının gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi (Kalp Atım Sayısı/Dakika).

	Kalp atım sayısı ölçüm zamanı						<i>P</i> <i>zaman</i>	
	Preoperatif	Postoperatif 0. dakika	Postoperatif 30. dakika	Postoperatif 60. dakika	Postoperatif 90. dakika	Postoperatif 4. saat		Postoperatif 6. saat
Karprofen Grubu (n=7)	104,57 (28,8)	84,00 (5,16)	78,29 (6,87)	85,14 (10,51)	94,86 (13,80)	104,00 (20,91)	117,71 (26,61)	0,074
Butorfanol Grubu (n=7)	122,86 (21,13) ^a	86,29 (18,31) ^b	89,14 (21,75) ^{bc}	95,43 (18,24) ^{ab}	102,86 (24,94) ^{ab}	115,43 (16,56) ^{ab}	128,00 (27,52) ^{ac}	0,005
Kontrol Grubu (n=7)	137,71 (24,31) ^a	86,29 (17,71) ^b	86,29 (18,16) ^{bc}	89,71 (18,01) ^{bc}	95,43 (12,52) ^{bd}	128,57 (20,84) ^{ad}	125,14 (18,57) ^{acd}	0,000
P grup	0,070	0,947	0,472	0,497	0,656	0,089	0,725	

Veriler ortalama(standart sapma) (\bar{x} ($S_{\bar{x}}$)) şeklinde sunulmuştur.

a, b, c : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P < 0,05$)

4.2.2. Solunum Sayısı

Tüm çalışma gruplarında araştırma boyunca elde edilen ortalama solunum sayısı değerleri Tablo 9’da gösterildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hem gruplar arasında hem de aynı grup içerisinde farklı zaman dilimleri arasında farklılıkların olduğu tespit edildi.

Gruplar arasında preoperatif dönemde, postoperatif 0, 30, 60. dakikalar, 4 ve 6. saatlerde bir farklılık gözlenmedi ($P>0,05$). Buna karşın postoperatif 90. Dakikada Karprofen Grubu’nda ölçülen ortalama solunum sayısının Butorfanol ve Kontrol Grubu ile benzer iken ($P>0,05$), Butorfanol Grubu’nda Kontrol Grubu’ndan önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($P=0,043$) (Tablo 9).

Grupların kendi içerisinde zamana bağlı olarak yapılan değerlendirmelerinde tüm gruplardaki ortalama solunum sayısının preoperatif dönemden postoperatif 0. dakikaya önemli derecede düşüş gösterdiği tespit edildi ($P=0,000$). Postoperatif 30 ve 60. dakikalarda ise tüm gruplarda kademeli bir artış meydana geldiği görüldü. Butorfanol Grubu’nda postoperatif 60. dakikadan 90. dakikaya geçişte istatistik olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Tüm gruplarda postoperatif 90. dakikadan 6. saate kadar olan dönemde ise benzer seyrettiği ($P>0,05$) ve preoperatif düzeylerin altında kaldığı görüldü.

Tablo 9. Solunum sayılarının gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi (Solunum sayısı/Dakika).

	Solunum sayısı ölçüm zamanı						<i>P</i> <i>zaman</i>	
	Preoperatif	Postoperatif 0. dakika	Postoperatif 30. dakika	Postoperatif 60. dakika	Postoperatif 90. dakika	Postoperatif 4. saat		Postoperatif 6. saat
Karprofen	54,29	28,57	27,43	36,57	40,00	50,86	48,00	0,000
Grubu (n=7)	(11,51) ^a	(5,38) ^a	(3,59) ^{bc}	(4,27) ^{cd}	(7,30) ^{ABad}	(16,92) ^{ad}	(17,28) ^{ad}	
Butorfanol	57,71	28,57	31,43	37,71	44,57	45,71	48,00	0,000
Grubu (n=7)	(14,20) ^a	(7,09) ^b	(6,70) ^{bc}	(6,47) ^c	(5,85) ^{Aa}	(12,82) ^{ac}	(13,06) ^{ac}	
Kontrol	49,14	29,14	29,71	33,14	35,43	42,86	44,57	0,016
Grubu (n=7)	(10,25) ^a	(6,41) ^b	(6,47) ^b	(5,98) ^{ab}	(5,38) ^{Bab}	(8,55) ^{ab}	(11,64) ^{ab}	
<i>P grup</i>	0,428	0,981	0,445	0,313	0,043	0,530	0,874	

Veriler ortalama(standart sapma) (\bar{x} ($S_{\bar{x}}$)) şeklinde sunulmuştur.

a, b, c : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P < 0,05$)

A, B : Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P < 0,05$)

4.2.3. Vücut Sıcaklığı

Tüm çalışma gruplarında araştırma boyunca elde edilen ortalama vücut sıcaklığı değerleri Tablo 10'da gösterildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hem gruplar arasında hem de aynı grup içerisinde farklı zaman dilimleri arasında farklılıkların olduğu tespit edildi.

Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ortalama vücut sıcaklıklarının Kontrol Grubu'nda preoperatif dönem ($P=0.037$) ve postoperatif 4. saatte ($P=0.039$) Butorfanol Grubu'ndan, 30 ($P=0.031$) ve 60. ($P=0.021$) dakikalarda Karprofen Grubu'ndan, 90. dakikada ($P=0.004$) ise hem Karprofen hem de Butorfanol gruplarından önemli ölçüde yüksek bulundu. Postoperatif 0. dakika ($P=0,228$) ve 6. saatte ($P=0,204$) ise tüm gruplardaki vücut sıcaklık ortalamaları benzerdi.

Grupların kendi içerisinde zamana bağlı olarak yapılan değerlendirmelerinde vücut sıcaklığı ortalamalarının tüm gruplarda preoperatif dönemden postoperatif döneme düşüş gösterdiği görüldü. Bu düşüşe bağlı olarak gruplarda ortaya çıkan istatistiksel farkın Kontrol ($P=0,003$) ve Karprofen ($P=0,000$) gruplarında preoperatif dönemden postoperatif 0. dakikaya, Butorfanol Grubu'nda ($P=0,000$) ise preoperatif dönemden postoperatif 30. dakikaya geçişte şekillendiği tespit edildi. Çalışmada 0. dakikadan sonraki tüm zamanlarda ise grupların kendi içerisinde önemli değişimler göstermediği ve vücut sıcaklıklarının postoperatif ilerleyen süreçle birlikte yükselme eğilimi sergilediği görüldü.

Tablo 10. Vücut sıcaklıklarının gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi (°C).

	Vücut sıcaklığı ölçüm zamanı							<i>P</i> zaman
	Preoperatif	Postoperatif 0. dakika	Postoperatif 30. dakika	Postoperatif 60. dakika	Postoperatif 90. dakika	Postoperatif 4. saat	Postoperatif 6. saat	
Karprofen	38,61	37,17	36,80	36,82	36,82	37,22	37,40	0,000
Grubu (n=7)	(0,37) ^{ABa}	(0,81) ^b	(0,64) ^{Bb}	(0,53) ^{Bb}	(0,55) ^{Bb}	(0,39) ^{ABb}	(0,39) ^b	
Butorfanol	38,37	37,38	37,10	36,88	36,88	37,12	37,34	0,000
Grubu (n=7)	(0,39) ^{Ba}	(0,66) ^{ac}	(0,29) ^{ABbc}	(0,31) ^{ABbc}	(0,17) ^{Bbc}	(0,32) ^{Bbc}	(0,47) ^{bc}	
Kontrol	38,91	37,85	37,72	37,60	37,67	37,68	37,78	0,003
Grubu (n=7)	(0,30) ^{Aa}	(0,70) ^b	(0,77) ^{Ab}	(0,64) ^{Ab}	(0,50) ^{Ab}	(0,46) ^{Ab}	(0,56) ^b	
<i>P</i> grup	0,037	0,228	0,031	0,021	0,004	0,039	0,204	

Veriler ortalama(standart sapma) (\bar{x} (S_x)) şeklinde sunulmuştur.

a, b, c : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P < 0,05$)

A, B : Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P < 0,05$)

4.3. Ağrı Ölçeği Değerlendirmesi

Araştırmada tüm hayvanlara postoperatif her saat başı tekrarlanmak üzere 1. saatten başlayarak yapılan 6 ağrı ölçeği değerlendirildi. Elde edilen ölçülerin istatistiki değerlendirmesinde hem gruplar arasında hem de grup içerisinde zamana bağlı anlamlı değişimler olduğu görüldü (Tablo 11).

Gruplar arası değerlendirmede, Kontrol Grubu'ndaki ağrı ölçeğinin postoperatif 2 ve 4. saatlerde hem Karprofen hem de Butorfanol Grubu'ndan önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü ($P<0,05$). Ayrıca Karprofen Grubu'nda 5 ($P=0,000$) ve 6. ($P=0,002$) saatlerdeki ağrı ölçeğinin Kontrol ve Butorfanol gruplarının her ikisinden önemli düzeyde düşük olduğu saptandı. Preoperatif döneme ve postoperatif 3. saate ait ağrı ölçeklerinde ise hiçbir grupta farklılık ortaya çıkmadı ($P>0,05$). Ağrı ölçeği tablosunda en yüksek değerler ise Kontrol Grubu'nda görülmüştür.

Grupların kendi içerisinde zamana bağlı olarak yapılan değerlendirmelerinde ağrıya ilişkin belirtilerin postoperatif 2. saatten itibaren artmaya başladığı belirlenmiştir. Karprofen Grubu'nda ağrı ölçeğinin postoperatif 1. saate göre 3 ve 4. saatlerde, 2. saate göre de 3. saatte önemli artış gösterdiği ($P<0,05$), Kontrol ve Butorfanol gruplarının ise tüm ölçümler süresince benzer ölçeklere sahip olduğu saptanmıştır ($P>0,05$).

Tablo 11. Ağrı ölçeğinin gruplar arasında ve aynı grupta saatlere göre değişimi.

	Ağrı ölçeği ölçüm zamanı						<i>P zaman</i>
	Postoperatif 1. saat	Postoperatif 2. saat	Postoperatif 3. saat	Postoperatif 4. saat	Postoperatif 5. saat	Postoperatif 6. saat	
Karprofen Grubu (n=7)	0,21 (0,56) ^a	0,78 (0,75) ^{Aac}	1,50 (0,25) ^{bd}	1,50 (0,25) ^{Abc}	1,35 (0,40) ^{Aacd}	1,28 (0,58) ^{Aacd}	0,018
Butorfanol Grubu (n=7)	0,53 (1,41)	1,50 (0,87) ^A	1,60 (0,85)	1,92 (0,42) ^A	2,14 (0,34) ^B	2,17 (0,44) ^B	0,051
Kontrol Grubu (n=7)	1,25 (0,86)	2,07 (0,53) ^B	2,14 (0,42)	2,25 (0,40) ^B	2,39 (0,45) ^B	2,35 (0,47) ^B	0,273
<i>P grup</i>	0,176	0,015	0,105	0,005	0,000	0,002	

Veriler ortalama(standart sapma) (\bar{x} ($S_{\bar{x}}$)) şeklinde sunulmuştur.

a, b, c : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0,05$)

A, B : Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0,05$)

5. TARTIŞMA

Kedilerde kortizol en önemli glukokortikoid olarak görülürken, stres düzeylerinin ölçümüyle ilgili araştırmalarda standart olarak kullanılmaktadır (Fazio ve ark, 2017). Buna bağlı olarak, cerrahi işlemlere ilişkin araştırmalarda da kortizol düzeyleri operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasında erken ve/veya geç dönemlerde alınan kan örneklerinde ölçülerek izlenmektedir (Glerum ve ark, 2001; Evangelista ve ark, 2014; Brondani ve ark, 2009; Fazio ve ark, 2017; Sakals ve ark, 2018). Literatür verilerde bazal kortizol düzeyleri kedilerde 1 - 5 µg/dL olarak belirtilmektedir (Glerum ve ark, 2001; Brondani ve ark, 2009; Evangelista ve ark, 2014). Bu çalışmada da operasyon öncesi alınan örneklerde bazal kortizol düzeylerinin bütün gruplarda literatür verilere uyumlu bir şekilde beklenen aralıkta olduğu görülmüştür. Evangelista ve ark (2014), çalışmalarında preoperatif dönemde alınan örneklerde bazal kortizol düzeylerinin 1 - 5 µg/dL olan referans aralıkta olduğunu ancak yine bu aralık içerisinde kalmak suretiyle hafif yükselmiş olduğunu belirtmiş ve bu durumun operasyondan hemen öncesinde ortam değişimi ve klinik uygulamalar neticesinde gerçekleşen stres artışına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde operasyondan önce alınan örnekte en düşük ortalama kortizol düzeyinin Kontrol Grubu'nda (2,45 µg/dL) olduğu, Karprofen Grubu'nda ise bunun 3,80 µg/dL ye ulaştığı görülmektedir. Kan alımı için önceden kateterize edilen ve yapılacak uygulamalar öncesi ortama adaptasyon için zaman verilen deneklerin kullanıldığı bir çalışmada ölçülen bazal kortizol değerlerinin 1,40 µg/dL civarında olduğu gözlemlenmiştir (Brondani ve ark, 2009). Bu çalışmada ise kullanılan kedilerin operasyondan hemen önce kliniğe getirilen hayvanlar olması, Evangelista ve ark (2014)'nın çalışmalarına benzer şekilde kortizol düzeylerinin bazal ölçüler içerisinde biraz yükselmiş olarak çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Kedilerde operasyona bağlı ağrı ve stresin giderilmesinde non-steroid antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri nedeniyle opioidler öncelikli olarak tercih edilen analjezik maddeler olmuştur. Glerum ve ark (2001) bir opioid olan fentanilin, transdermal bant olarak uygulanan ve saatte 25-50 µg etken madde salınımı sağlayan bir preparatını kedilerde OHE sırasında ve sonrasında ağrıyı kontrol altında tutmak amacıyla denemişlerdir. Çalışmada ağrı ölçeği, yaşamsal parametreler ve kan glukoz değerlerinin yanı sıra kortizol düzeyleri de belli zaman aralıkları ile ölçülmüştür. Anestezi ve operasyonla birlikte kortizol düzeylerinin fentanil bant uygulanan ve uygulanmayan grupların her ikisinde de yükseldiği

gözlemlenirken, operasyon sırası ve sonrasındaki erken postoperatif dönemde fentanil grubunda kortizol düzeylerinin fentanil uygulanmayan gruba göre belirgin ölçüde düşük olduğu görülmüştür.

Yeni non-steroid antiinflamatuvarların, özellikle de etkisini COX-2 inhibisyonu yönünde gösteren ilaçların kullanıma sunulmasıyla birlikte kedilerde ağrı yönetiminde kullanımları gündeme gelmeye başlamıştır. Brondani ve ark (2009) OHE yapılan kedilerde bir COX-2 inhibitörü olan vedaprofeni tek başına, bir opiyoid olan tramadol ile kombine şekilde ve yine tek başına tramadol ile kullanımını karşılaştırmışlardır. Operasyon sırasında yükselmeye başlayan kortizol değerleri postoperatif 1. saatte en yüksek düzeylere ulaşmış, burada vedaprofen ve tramadolün kombine uygulandığı grup hariç diğer gruplarda operasyon öncesi değerlere göre kortizol düzeyleri belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur. Yine bu zaman aralığında kombine ve tek başına vedaprofen veya tramadol uygulanan gruplarda kortizol düzeyleri plasebo grubuna göre belirgin düzeyde düşük çıkmıştır. İlerleyen zaman aralıklarında da kombine uygulama grubunda kortizol düzeyleri plasebo grubuna göre düşük seyretmiştir. Bu çalışmada da gerek opiyoid ve gerekse non-steroid antiinflamatuvar analjezinin stres düzeyini azaltıcı etkisi belirgin ölçüde görülmektedir.

Evangelista ve ark (2014), ise 2 farklı opiyoid preparatı olan tramadol ve petidini OHE uygulanan kedilerde denediklerinde özellikle daha kısa etkili olan petidin grubunda postoperatif kortizol düzeylerinin operasyon öncesinde ve operasyon sonrası 6. saatte diğer iki gruba göre belirgin ölçüde yüksek görüldüğünü belirlemişlerdir.

Mevcut çalışmada bir COX-2 inhibitörü olan karprofen ve bir opiyoid olan butorfanol OHE operasyonu öncesi uygulamasını takiben, herhangi bir analjezik uygulaması yapılmayan Kontrol Grubu ve Butorfanol Grubu'nda postoperatif 4. saatte preoperatif kortizol düzeylerinin belirgin ölçüde yükseldiği görülmektedir. Özellikle erken postoperatif olarak adlandırılan bu dönemde yani postoperatif 1-6. saatler arasında, yukarıdaki çalışmalara (Brondani ve ark, 2009; Evangelista ve ark, 2014) benzer şekilde kortizol düzeylerindeki artışlar dikkati çekmektedir. Karprofen Grubu'nda ise postoperatif 4. saatte ölçülen ortalama kortizol düzeyi bazal aralığın üzerine çıkmış olsa da diğer iki grupta olduğu gibi preoperatif değerlere göre anlamlı bir değişim görülmemiştir. Gruplar arası istatistiki değerlendirmelerde ise ortalama kortizol düzeylerinin herhangi bir anlamlı farklılık oluşturmadığı görülürken, Karprofen Grubu'nda son örnekleme olan postoperatif 6. saatte 1-5 µg/dL olan bazal aralığa gerilediği (4,65 µg/dL) ancak diğer iki grupta (8,89 ve 8,12 µg/dL) bu düzeyin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu verilere göre karprofenin stres göstergesi olarak kabul edilen kortizol düzeylerinin düşürülmesinde etkili olduğu söylenebilir.

Köpeklerde önemli bir akut faz proteini olarak görülen, pek çok cerrahi ve yangısal durumların tanısında kullanılan CRP'nin kedilerde akut faz reaksiyonlarında yer almadığı düşünülmektedir (Ceron ve ark, 2005). Kajikawa ve ark (1999) serum CRP düzeylerinin herhangi problemi bulunmayan hospitalize edilmiş kedilerde, sağlık durumu normal ancak hospitalize edilmeyen kedilere göre belirgin ölçüde daha yüksek bulunduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada deneysel yangı oluşturulan veya deneysel cerrahi travmaya maruz bırakılan kedilerde, bu uygulamalardan sonraki 11 ve 13. güne kadar alınan kan örneklerinde diğer akut faz proteinlerinde yükselmeler görülürken CRP düzeylerinde önemli bir değişime rastlanmadığı bildirilmiştir. Leal ve ark (2014) retrovirüsle enfekte olan ve interferon sağaltımı yapılan kedilerde, tedavinin 65. günündeki CRP düzeylerinin tedaviye başlama zamanına göre önemli ölçüde arttığını belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada ise herhangi bir zaman aralığında veya gruplar arasında CRP düzeyleri arasında önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Kontrol Grubu'nda postoperatif 4. saatten sonra CRP düzeyi yükselmiş, postoperatif 6. saatte en yüksek düzeye (0,38 (0.29)) ulaşmış ancak önemlilik düzeyi $p=0,05$ olarak kalmıştır. Bu çalışmada da daha önceki çalışmalara benzer şekilde kedilerde CRP'nin cerrahi işlemlere bağlı olarak belirgin düzeyde yükselen bir akut faz proteini olmadığı düşüncesi desteklenmektedir. Ancak Kontrol Grubu'ndaki artışın 6. saatte önemli düzeye yaklaşması, CRP değerlerinin ölçümünün daha geniş zaman aralıklarında yapılacak örneklemeleri kapsayan çalışmalarla denenebileceği fikrini oluşturmaktadır.

Kedilerde özellikle perioperatif ağrı durumunun değerlendirilerek, yapılacak çalışmalarla ağrı ve stres durumunun azaltılması ve bu yolla postoperatif komplikasyonların en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Kediler ağrıya karşı tahammül gücü yüksek hayvanlar olmaları nedeniyle, gösterdikleri tepkiler daha çok postural değişimler şeklinde gerçekleşmektedir (Glerum ve ark, 2001). Bu nedenle kedilerde optimal ağrı değerlendirmesi için kullanılan yöntemler yeterli gelmemektedir. Günümüzde hala çeşitli araştırmalar yapılarak bu durum geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kedilerdeki çeşitli uygulamaların sonucunda duyulan ağrının değerlendirmesi için kalp atım sayısı ve solunum sayısı gibi fizyolojik parametrelerin kullanımı tartışılan bir durumdur. Bazı çalışmalarda bu iki parametrenin birçok uyarandan etkilendiği için kedilerde postoperatif ağrının güvenilir bir göstergesi olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmaların az sayıda denekten faydalanarak yapıldığı ve bu nedenle daha fazla araştırma yapılması gerektiği öne sürülmüştür. Kalp atım sayısı ve solunum sayısını ölçmek çok az klinik beceri gerektiren ve kolayca gözlenebilen parametreler olduğu için ağrının değerlendirmesi açısından farklı çalışmalarla denemesi gerektiği düşünülmektedir (Höglund ve ark, 2018).

Kedilerde kalp atım sayısı referans değeri ortalama dakikada 120 atım olup 110-140 arası değerler normal sınırlar içerisinde yer almaktadır (Fraser ve ark, 1991). Bu çalışmada da tüm gruplardaki kedilerin operasyon öncesi değerlerinin normal sınırlar içerisinde veya buna yakın olduğu görülmektedir. Genellikle operasyon öncesi ölçümlerde korku ve stres faktörleri nedeniyle kalp atım sayılarının yüksek bulunması olasıdır. Bazı benzer çalışmalarda elde edilen verilerde referans değerlerin çok üzerinde kalp atım sayılarının kaydedildiği görülmektedir (Evangelista ve ark, 2014; Höglund ve ark, 2018). Buna karşın mevcut çalışmadaki değerlere yakın ölçümler de bulunmaktadır (Machado ve ark, 2018). Bu farklılıkların bireysel, ırk ve lokal farklılıklara bağlı olarak şekillendiği düşünülmektedir.

Höglund ve ark, (2018) OHE uygulanan kedilerde karprofen ve meloksikamdan oluşan iki farklı NSAİ ilacı farklı preoperatif aşamalarda uygulayarak tedavi gruplarında postoperatif kalp atım sayılarını ölçmüşler, operasyon ve anestezi uygulanmayan plasebo grubundaki kedilerde elde edilen verilerle karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak kontrol grubu ile tedavi grupları arasında önemli bir farklılığa rastlamamışlardır. Araştırmacılar kalp atım sayılarının ağrıdan kaynaklı stres göstergesi olarak değerlendirilmesinin mümkün olmadığını belirtmişlerdir. Machado ve ark. (2018) intraoperatif ağrı kontrolü amacıyla preoperatif remifentanil uygulamasının doz aralığının belirlenmesine yönelik bir çalışma gerçekleştirmişlerdi. Bu çalışmada oluşturulan grupların tümünde ovaryum manipulasyonları sırasında ağrı düzeyinin artması beklenmektedir. Bu manipulasyonlar sırasında kalp atım sayılarının da benzer şekilde ve önemli ölçüde arttığı kaydedilmiş ancak yalnızca bir noktada gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilebilmiştir (Machado ve ark, 2018). Yine premedikasyon döneminde farklı opioid uygulamalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, preoperatif kalp atım sayılarının anestezi etkisiyle birlikte bütün gruplarda düşme eğilimi gösterdiği ve operasyondan sonra yine preoperatif değerlere döndüğü görülmektedir. Buna karşın bu çalışmada da gerek zaman aralıklarında gerekse gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı düzeyde farklılığa rastlanmamıştır (Evangelista ve ark, 2014). Mevcut çalışmada da kalp atım sayısının postoperatif 0. dakikada bütün gruplarda düştüğü ve postoperatif 90. dakikadan sonra tekrar preoperatif değerlere dönmeye başladığı görülmektedir (Tablo 8). Butorfanol ve Kontrol Grubu'nda zaman içinde oluşan değişikliklere bakıldığında öncelikle preoperatif ve postoperatif 0. dakika aralığında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir. Karprofen Grubu'nda ise böyle bir farklılık görülmemiştir. Anestezi ve operasyondan sonraki ilk ölçümde bu değerlerin tüm gruplarda sayısal olarak oldukça yakın olduğu görülmektedir. Kalp atım sayılarındaki bu düşüşe anestezinin sempatik uyarımı azaltıcı yöndeki etkisinin neden olduğu ve uygulanan analjezik ilacın bu durum üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığı

görülmektedir. Karprofen Grubu'nda zaman içerisindeki değişimlerin birbirine daha yakın olarak şekillendiği dikkat çekse de bu durumun preoperatif kalp atım sayılarının diğer gruplardan daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Solunum sayısı da nabız gibi kolayca ölçülebilen ve hekime bağlı kişisel ölçüm farklılıklarının yüksek düzeyde etkili olmadığı, yaşamsal bir veridir. Kedilerde çeşitli çalışmalarda bazal solunum sayılarının dakikada 36-56 arasında değişkenlik gösterdiği görülmektedir (Evangelista ve ark, 2014; Fazio ve ark, 2017; Höglund ve ark, 2018). Bu çalışmada da operasyon öncesi ortalama solunum sayılarının en düşük Kontrol Grubu (49,14), en yüksek ise Butorfanol Grubu'nda (57,71) olduğu kaydedilmiştir. Solunum sayıları bütün gruplarda postoperatif 0. dakikada preoperatif değerlere göre çok anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir ($p<0,001$). Çalışmada kullanılan ksilazin-ketamin anestezi kombinasyonunun içerisindeki ksilazinin hidroklorürün solunum depresyonu oluşturucu etkisi bilinmektedir (Mariangela ve ark, 2000). Bu etkinin tüm gruplarda 60. dakikadan sonra azalmaya başladığı ve solunum sayılarının yükseldiği görülmektedir. Buna karşın tüm zaman aralıklarında solunum sayıları normal sınırlar içerisinde bulunmaktadır. Postoperatif 90. dakikada Kontrol Grubu'nda solunum sayısının ise Butorfanol Grubu'ndaki kediler kadar hızlı yükselmediği ve bu durumun Kontrol Grubu ile Butorfanol Grubu arasında anlamlı bir farklılığa neden olduğu görülmektedir (Tablo 9) ($P=0,043$). Bu zaman aralığında Karprofen Grubu'ndaki yükselme ise iki grubun ortasında yer almaktadır. Buradaki istatistiksel farklılığın anestezi ve analjezik maddeleri kapsayan herhangi bir farmakolojik etkileşim sonucunda mı yoksa tesadüfi olarak mı gerçekleştiği konusunda değerlendirme yapmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak söylenebilir ki bu veri ağrı durumunu değerlendirmede solunum sayısının güvenilir bir ölçek olamayacağı yönündeki kanıtı güçlendirmektedir. Bu tez çalışmasında, dakikadaki kalp atım sayısı ve solunum sayısı ile ilgili yapılan ölçümlerde yukarıda belirtilen araştırmaların sonucunda elde edilen düşünceler desteklenmektedir (Evangelista ve ark, 2014; Höglund ve ark, 2018).

Kedilerin normal vücut sıcaklığı 38,1-39,2 °C aralığında olarak bilinmektedir (Duke, 2003). Bu çalışmada operasyon öncesi gruplardaki vücut sıcaklığı ölçümlerine bakıldığında zaman zaman Kontrol Grubu ile Butorfanol Grubu arasında görülen belirgin farklılık dikkat çekicidir ($p<0,05$). Ancak bu değerler referans aralıkları içerisinde bulunduğu için bireysel farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Operasyon sonrası 0. dakikada Karprofen ve Kontrol gruplarında vücut sıcaklıklarının preoperatif ölçümlere göre belirgin düzeyde düştüğü, Butorfanol Grubu'nda ise bu farklılığın postoperatif 30. dakikada gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Glerum ve ark (2001) anestezinin genel olarak vücut sıcaklığını düşürücü

etki yapmasının beklendiğini ancak çalışmalarında opioid agonistleri ile sinerjistik etki göstererek yalnızca anestezi ve opioid uygulaması yapılan grupta vücut ısısını yükselttiğini belirtmiştir. Buna karşın bu sinerjistik etkinin operasyon yapılan grupta oluşmadığını ve cerrahi müdahalenin hipotermik etkisinin daha güçlü olduğunu belirtmiştir. Söz konusu çalışmada fentanil kullanılmıştır. Yine preoperatif iki farklı opioid (petidin ve tramadol) kullanılan bir başka çalışmada da operasyon sırasında, oluşturulan bütün gruplarda vücut sıcaklığı önemli ölçüde düşme göstermiştir (Evangelista ve ark, 2014). Düşen vücut sıcaklıklarının tekrar preoperatif değerlere ulaşması, postoperatif 3. saatten sonra gerçekleşmiştir. Bu çalışmada ise postoperatif 6. saate kadar yapılan ölçümlerde Butorfanol Grubu'nda vücut sıcaklığı preoperatif değerlere göre anlamlı ölçüde düşük seyretmiştir. Bu durumun butorfanolün diğer çalışmalarda kullanılan opioidlerden farklı olarak μ reseptörleri için antagonist, κ reseptörleri için agonist etkili olmasından kaynaklandığı ve bu nedenle hipotermik etkisinin daha zayıf olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Postoperatif 30, 60 ve 90. dakikalarda Karprofen Grubu'ndaki vücut sıcaklığının Kontrol Grubu'na göre belirgin ölçüde düşük olduğu da dikkat çekmektedir ($p<0,05$). Butorfanol Grubu'nda ise iki grubun ortasında seyretmektedir. Karprofen Grubu'ndaki bu düşük seyrin nedeninin, etken maddenin ateş düşürücü etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Fox ve Johnston, 1997). Ancak bu yaklaşım benzer deney düzenine sahip araştırma verileriyle desteklenememektedir. Preoperatif olarak vedaprofen ve tramadol veya kombinasyonunun kullanımının karşılaştırıldığı Brondani ve ark (2009)'nın araştırmalarında vücut sıcaklığının gruplar arasında postoperatif dönemde önemli bir farklılık göstermediği görülmüştür. Bu nedenle karprofenin bu yönde bir etkiye yol açıp açmayacağı araştırmaya açık bir konu olarak görülmektedir.

Çalışma süresince yapılan ölçümlerde hiçbir grupta ortalama vücut sıcaklıklarının $36,5^{\circ}\text{C}$ 'nin altına inmediği görülmüştür. Zaman içinde yaşanan anlamlı değişikliklerin hiçbirinde kediler için uygun olan optimal vücut sıcaklığı değerinden $1-1,5^{\circ}\text{C}$ 'den fazla düşme olmadığı görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada kedilerin hiçbirinin şiddetli hipotermiye girmediği ve bu durumun tez çalışmasını olumsuz etkilemediği düşünülmektedir.

Preemptif analjezinin postoperatif dönemde ağrı kontrolü üzerine etkilerini belirleyebilmek amacıyla son yıllarda pek çok çalışma gerçekleştirilmiş olup, karprofen ve butorfanol de diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve opioidlerden birlikte farklı dozlarda ve uygulama zamanlarıyla denenmiştir (Lascelles ve ark; 1995, Balmer ve ark, 1998; Slingsby ve Waterman-Pearson, 2002; Al-Gizawiy ve Rude, 2004; Möllenhoff ve ark, 2005; Brondani ve ark, 2009; Evangelista ve ark, 2014). Bu çalışmalarda görsel ağrı skoru, nümerik

ağrı skoru veya nesnel ve nesnel olmayan fizyolojik parametreleri de içeren kompozit ağrı skoru gibi yöntemler kullanılmıştır. Araştırmacıların ortak kanısı ağrı skorlandırma yöntemlerinin hiçbirinin tam olarak güvenilir ve tutarlı sonuç ortaya koymadığı yönündedir. Davranış skorlarının fizyolojik parametrelerle örtüşmeyebileceği, farklı gözlemcilerin değerlendirmelerinin öznel olması hatta bakılan ağrı davranışlarının türler arasında farklı anlamlara gelebileceği belirtilmektedir (Glerum et al 2001). Bu çalışmada kullanılan nümerik skora sisteminin nesnel değerler elde etmede faydalı olabileceği ve ayrıca çalışma süresince gözlemlerin tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiş olması sayesinde tutarlılığın artırılabilirliği düşünülmektedir. Uygulanan ağrı ölçeklerinde, ensizyon hattının palpasyonu sonucu yapılan değerlendirmelerin güvenilir veriler sağladığı belirtilmektedir (Al-Gizawiy ve Rude, 2004). Bu nedenle bu çalışmada kullanılan ağrı ölçeğinde ensizyon hattının palpasyonu da değerlendirmeye alınmıştır.

Robertson ve ark (2003), kedilerde somatik ağrının antinosisepsiyonunun sağlanmasında butorfanol uygulamasının kısa süreli (60 dakikadan itibaren azalmaya başladığı) analjezi sağladığını bildirmiştir. Eğer butorfanol ile ağrı yönetiminde başarılı olunmak isteniyorsa ek analjezi prosedürü uygulamak gerektiği düşünülmektedir (Sawyer ve ark, 1991; Robertson ve ark, 2003; Caulkett ve ark, 2003). Karprofen etki süresinin butorfanole göre daha uzun olması nedeniyle postoperatif ağrı çalışmalarında ön plana çıkmıştır. Lascelles ve ark (1994; 1998) karprofenin köpek ve kedilerde postoperatif 18 saate kadar analjezi sağladığını bildirmişlerdir. Yine Lascelles ve ark (1995), postoperatif karprofen uygulamalarının petidine göre postoperatif 2 saatten 20 saate kadar belirgin düzeyde daha iyi analjezi sağladığını gözlemlemişlerdir.

Analjeziklerin serum pik değerlerine ulaşması için zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Karprofenin uygulamadan 1 saat sonra, butorfanolün ise uygulamadan 0,5-1,5 saat sonra serumda pik seviyeye ulaştığı bildirilmektedir (Kaya, 2006; Aarnes ve Muir, 2011). Bu durum postoperatif analjezik etkinin sağlanabilmesi için OHE gibi bir operasyondan hemen sonra uyanma aşamasında erken analjezi başlangıcını sağlayabilmek amacıyla preemptif olarak uygulamak gerektiğini göstermektedir. Aksi takdirde etken madde vücutta analjezik etkinliğini sağlayana kadar bir süre ağrı duyumu olabilmektedir (Lascelles ve ark, 1998). Bu durum araştırmacıları preemptif uygulamalara yönlendirmiştir.

Balmer ve ark (1998) karprofen ve petidini preemptif uygulamalar yaparak karşılaştırdıklarında, her ikisinin de iyi düzeyde analjezi sağladığını ancak karprofenin analjezik etkisini postoperatif 4. saatten 24. saate kadar petidine göre belirgin düzeyde daha iyi devam ettirdiğini belirtmişlerdir.

Slingsby ve Waterman- Pearson (2002) ise, OHE operasyonu yapılan ve karprofen veya meloksikam uygulanan kedilerde, postoperatif 20-24 saate kadar iyi bir analjezi sağlandığını ve her iki ilaçta da istenmeyen yan etkilerle karşılaşmadığını belirtmişlerdir. Kedilerde preoperatif karprofen ile postoperatif butorfanol uygulamaları karşılaştırıldığında, karprofen uygulanan kedilerin postoperatif 4. saatten sonra normal davranışlarına döndüğü gözlemlenmiş, buna karşın butorfanol uygulanan veya hiç analjezik uygulanmayan kedilerde ağrıya bağlı hareketler 24 saate kadar devam etmiştir (Al-Gizawiy ve Rude, 2004).

Ağrı düzeyinin OHE'ye göre daha yüksek olduğu ortopedik operasyonlarda yapılan denemelerde postoperatif karprofen iki farklı opiyoid ile karşılaştırılmış, karprofen uygulanan hayvanlarda postoperatif ağrı ölçeğinin diğer iki opiyoid uygulanan ve herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol hayvanlarına göre belirgin ölçüde düşük seyrettiği gözlemlenmiştir (Möllenhoff ve ark, 2005).

Bu çalışmada postoperatif 1. saatten 6. saate kadar ağrı ölçeği skorlarının kademeli bir şekilde bütün gruplarda arttığı görülmekte ve bu durum anesteziden kaynaklanan analjezik etkinliğin giderek azalmasından kaynaklanmaktadır. Bu artış yalnızca Karprofen Grubu'nda 3. saatte, 1. saate göre belirgin bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Bu durum Karprofen Grubu'nda daha iyi bir analjezi beklentisinin aksine gibi gözükse de, nedeni Karprofen Grubu'nda 1. saatteki ağrı skorunun oldukça düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Postoperatif 2. saatte hem Karprofen hem de Butorfanol Grubu'nda Kontrol Grubu'na göre ağrı ölçeğinin belirgin düzeyde daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Burada yukarıda belirtildiği gibi anestezik maddeden kaynaklanan analjezik etkinliğin ortadan kalktığı ve buna bağlı olarak kontrol grubu ile diğer gruplar arasında bu farklılığın oluştuğu düşünülmektedir. Postoperatif 3. saatte ağrı skorları tüm gruplarda birbirine yakın olduğundan anlamlı bir farklılık oluşmazken, bundan sonraki 4. saatten itibaren 6. saate kadar ağrı skorları Karprofen Grubu'nda diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde düşük seyretmektedir ($p<0,05$; $p<0,001$). Bu verilerin önceki çalışmalarla uyum içerisinde olduğu görülmektedir (Balmer ve ark, 1998; Al-Gizawiy ve Rude, 2004; Slingsby ve Waterman-Pearson, 2002). Karprofen uzun süreli etkinliği sayesinde preemtif olarak uygulandığında butorfanole göre daha iyi ve uzun süreli bir postoperatif analjezi sağlamaktadır. Ağrı skorları değerlendirildiğinde butorfanol ilk 3 saate kadar yeterli düzeyde analjezi sağlamış olsa da 4. saatte etkinliğini kaybetmiş ve bundan sonra Kontrol Grubu'ndaki hayvanlarla benzer şekilde ağrı duyusunun devam ettiği görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Rutin OHE operasyonu gerçekleştirilen kedilerde farklı grup analjezik ilaçların preemptif uygulamalarının postoperatif ağrı ve stres düzeyi üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilen bu tez çalışmasında;

1. Kortizol düzeylerinde hiçbir zaman aralığında gruplar arası anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Bütün gruplarda serum kortizol düzeyleri preoperatif değerlere göre postoperatif dönemde yükselmiştir. Ancak bu yükselme Kontrol ve Butorfanol gruplarında belirgin olmuştur. Bu da kortizol düzeylerinin Karprofen Grubu'nda önemli düzeyde yükselmediğini, dolayısıyla karprofenin postoperatif stresi azaltmada butorfanole göre daha etkili olduğunu göstermektedir.

2. C-reaktif protein düzeylerinin Kontrol Grubu'nda postoperatif 4. saatten sonra tek başına yükseldiği ancak bu değişimin belirgin olmadığı görülmüştür. Gruplar arasında da önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Bu bulgular kedilerde majör bir akut faz proteini olarak görülmeyen CRP ile ilgili önceki kanıyı desteklemektedir.

3. Kalp atım ve solunum sayılarında anestezi etkisine bağlı olarak değişimler meydana gelmektedir. Ancak bu değişimler bütün gruplarda benzer şekilde görülmektedir. Her iki parametrede de gruplar arasında önemli farklılıkların görülmemesi önceki çalışmalara benzer şekilde, bu parametrelerin ağrı değerlendirmesinde yalnız başına gösterge olamayacağına işaret etmektedir.

4. Vücut sıcaklığı bütün gruplarda anestezi etkisiyle bir miktar düşerek hafif hipotermi olarak ifade edilen aralıkta bulunmuştur. Postoperatif dönemde Kontrol Grubu'na göre Karprofen Grubu'nda meydana gelen düşüşün belirgin olmasının, karprofenin ateş düşürücü etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bu durumun desteklenmesi için daha kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Bu çalışmada kullanılan ağrı ölçeğinin genel anlamda ağrının sayısal değerlendirmesi açısından kullanışlı bir ölçek olduğu düşünülürken, anestezi maddenin analjezik etkileri azalana veya kaybolana değin değişken sonuçlar verebileceği belirtilmelidir.

6. Özellikle kortizol ve ağrı ölçeği değerlerine bakıldığında bütün gruplarda postoperatif stres düzeyinin bir miktar arttığı ancak bunun Kontrol Grubu'nda diğer iki gruba göre daha ileri düzeyde olduğu görülmektedir. Butorfanolün özellikle postoperatif 4. saatte

etkinliğinin azalması ancak karprofenin ağrı kesici etkinliğini sürdürmesi ile ağrı skorlarının butorfanol grubunda belirgin düzeyde yükseldiği görölmektedir.

7. Karprofenin daha uzun etkili olması neticesinde preemtif olarak uygulandığında butorfanole göre daha iyi ve uzun süreli bir postoperatif analjezi sağladığı sonucuna varılmıştır. Postoperatif analjezik olarak butorfanol uygulanmak isteniyorsa tekrar eden dozlar verilmesi kaçınılmaz olacaktır.

KAYNAKLAR

- Aarnes TK, Muir WW.** Pain Assessment and Management, Small Animal Pediatrics, WB Saunders, 2011, 220-232.
- Al-Gizawiy MM, Rude EP.** Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2004, 31, 164-174.
- Babacan A, Akçalı DT.** Ağrı ve Tedavisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 20. yıl yayınları, 2, Ankara 1999, 1-33.
- Balmer TV, Irvine D, Jones RS, Roberts MJ, Sungsbly L, Taylor PM, Waters C.** Comparison of carprofen and pethidine as postoperative analgesics in the cat. *Journal of Small Animal Practice* 1998, 39(4), 158-164.
- Baştan A, Kanca H, Baştan I, Salar S, Karakaş K, Alkan H, Sel T.** Serum ceruloplasmin and paraoxonase-1 levels in ovariectomized and ovariohysterectomized dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2015, 62, 211-215.
- Benyhe S.** Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life Science* 1994, 55, 969-979.
- Bortolami E, Murrell JC, Slingsby LS.** Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2013, 40, 181–193.
- Bozukluhan K, Gökce Hİ.** Retikuloperitonitis Travmatika ve Retikuloperikarditis Travmatika'lı Sığırlarda Bazı Akut Faz Proteinlerinin Araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2007, 4(2), 107-113.
- Brondani JT, Luna LSP, Beier SL, Minto BW, Padovani CR.** Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2009, 11(6), 420-429.
- Brownstein MJ.** A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 1993, 15, 5391-5393.
- Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, Sundermann B.** Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Buschmann H. (edt), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2002.

- Campagnol D, Teixeira-Neto FJ, Monteriro ER, Resitutti F, Minto BW.** Effect of intraperitoneal or incisional bupivacaine on pain and the analgesic requirement after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2012, 39, 426-430.
- Catella- Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA.** Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *The New England Journal of Medicine* 2001, 345, 1809-1817.
- Caulkett N, Read M, David F, Waldner C.** A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 2003, 44, 565-570.
- Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S.** Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 2005, 34(2), 85-99.
- Coşgun NE.** Kardiyo-vasküler operasyon geçiren hastaların erken postoperatif dönemde ağrı ile baş etme düzeylerinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2015.
- Cray C, Zaias J, Altman NH.** Acute Phase Response in Animals: A Review. *American Association for Laboratory Animal Science* 2009, 59(6) 517-526.
- Cruz ML, Luna SP, de Castro GB, Massone F, Rosa AL.** A preliminary trial comparison of several anesthetic techniques in cats. *The Canadian Veterinary Journal* 2000, 41(6), 481-485.
- Çetinkaya Y.** Kanser hastalarına bakım verenlerde stres, stres yaratan durumlar ve etkilerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2006.
- Desborough JP.** The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2000, 85(1), 109-117.
- Duke HH.** Dukes Veteriner Fizyoloji (12.), William O. Reece, Doç. Dr. Sedat YILDIZ, Medipress, 2003.
- Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R, Schnitzler C.** Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research* 1995, 44, 423-433.
- Eti-Aslan F.** Ağrı Değerlendirme Yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2002, 6(1), 9-16.
- Evangelista MC, Silva RA, Cardozo LB, Kahvegian AP, Rossetto TC, Matera JM, Fantoni DT.** Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC Veterinary Research* 2014, 10, 252.

- Fazio E, Ferlazzo A, Cravana C, Medica B.** Comparison of Acute versus Chronic Stress Responses to Different Housing's Systems of Cats. *Acta Scientiae Veterinariae* 2017, 45, 1493, 1-9.
- Flecknell P.** Pain assesment, alleviation and avoidance in laboratory animals, *ANZCCART News* 1999, 12 (4) 1- 4.
- Fox SM, Mellor DJ, Firth EC, Hodge H, Lawoko CRO.** Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Research in Veterinary Science* 1994, 54,110-118.
- Fox SM, Mellor DJ, Lawoko CRO, Hodge H, Firth EC.** Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science* 1998, 65, 125-133.
- Fox SM, Johnston SA.** Use of carprofen fot the treatment of pain and inflammation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1997, 210(10), 1493-1498
- Fox SM.** Pain Management in Small Animal Medicine, CRC Press, Florida, 2014.
- Fraser CM, Bergeron JA, Mays A, Aiello SE.** A Handbok of Diagnosis, Theraphy and Disease Prevention and Control fort he Veterinarian. Merck & Co. Rahway, N.J., USA, 1991. p. 965-970.
- Giraudel JM, Toutain PL, Lees P.** Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. *American Journal of Veterinary Research* 2005, 66, 700–709.
- Glerum LE, Egger CM, Allen SW, Haag M.** Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery* 2001, 30(4), 351-358.
- Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS.** Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979, 17(2), 81-110.
- Herz A.**Multiple opiate receptors and their functional significance. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*1983, 18, 227-233.
- Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D.** Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1998, 212(1), 61-65.
- Hommeril JL, Bernard JM, Gouin F, Pinaud M.** Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. *British Journal Anaesthesia*1994, 72, 383-387.
- Höglund OV, Dyall B, Grasman V, Edner A, Olsson U, Höglund K.** Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative respiratory and heart rate in cats subjected to ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2018, 20(10), 980-984.

- Höglund OV, Hagman R, Stridsberg M.** Chromogranin A and cortisol at intraoperative repeated noxious stimuli: Surgical stress in a dog model. *Sage Journals* 2015, 3, 1- 6.
- Hwang Y, Yun H.** Effects of Acute Hepatic and Renal Failure on Pharmacokinetics of Flunixin Meglumine in Rats. *Experimental Animals* 2011, 60(2), 187-191.
- Kaestner S.** Perioperative Analgesia, Montavon PM, Voss K, Langley-Hobbs SI. (edt), Edinburgh: Saunders Elsevier, 2009.
- Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Tajima T, Sugii S.** Changes in concentrations of serum amyloid A protein, α 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1999, 68(1), 91-98.
- Katz J.** Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Canadian Journal of Anesthesia* 2001, 48, 105.
- Katzung BG.** Basic & Clinical Pharmacology (9 th ed), Mcgraw Hill Companies, 2004.
- Kaya S, Pirinçci İ, Ünsal A, Karaer Z, Tarş B, Bilgili A, Akar F.** Veteriner Farmakoloji, 4, 2, Kaya S. (edt), Medisan Yayınevi, Ankara, 2006.
- Korkmaz Gürel Ö.** Değişik muskuloskeletal sistem hastalıklarının basınç ağrı eşiği üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul 2009, 91.
- Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE.** Postoperative analgesics and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Veterinary Record* 1994, 134, 187-191.
- Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A.** Efficacy and kinetics of carprofen, administered perioperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery* 1998, 27, 568-582.
- Lascelles BD, Cripps P, Mirchandani S.** Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: Dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *Journal of Small Animal Practice* 1995, 36, 535-541.
- Lascelles BD, Court MH, Hardie EM, Robertson SA.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2007, 34, 228-250.
- Leal RO, Gil S, Sepúlveda N, McGahie D, Duarte A, Niza MMRE, Tavares L.** Monitoring acute phase proteins in retrovirus infected cats undergoing feline interferon- ω therapy. *Journal of Small Animal Practice* 2014, 55(1), 39-45.
- Lees P, Giraudel J, Landoni MF, Toutain PL.** PK-PD integration and PK-PD modeling of nonsteroidal antiinflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2004a, 27, 491–502.

Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal antiinflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2004b, 27, 479–490.

Lepori LR. Neuropathic pain Miniatlas (1), Dursun AN. (edt),2005.

Machado ML, Soares JHN, Kuster de Albuquerque Gress MA, dos Santos e Castro D, Teodoro Rosa K, Bauer de Araujo Doria P, Otero Ascoli F. Dose-finding study comparing three treatments of remifentanyl in cats anesthetized with isoflurane undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2018, 20(2), 164-171.

Mansour A, Watson SJ, Akil H. Opioid receptors: past, present and future. *Trends Neurosci* 1995, 18, 69-70.

Martin WR. Pharmacology of opioids, *Pharmacological Reviews* 1983, 35, 283-323.

Mathews KA, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PVM, Wright B, Yamashita K. Guidelines For Recognition, Assessment And Treatment Of Pain. WSAWA, *Journal of Small Animal Practice* 2014.

Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2002, 12(2), 89-97.

Michelsen J, Heller J, Wills F, Noble GK. Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Australian Veterinary Journal* 2012, 90(12), 474-478.

Möllenhoff A, Nolte I, Kramer S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *Journal of Veterinary Medicine. A Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 2005, 52, 186–198.

Oliveira JP, Mencialha R, Sousa CAS, Figueiredo MA, Jorge SF. Pain assessment in cats undergoing ovariohysterectomy by midline or lateral celiotomy through use of a previously validated multidimensional composite pain scale. *Acta Cirurgica Brasileira* 2014, 29(10), 633-638.

Raganath L, Kumar SSS. Comparative studies on changes in C-reactive protein, serum cortisol, blood glucose and aspartate amino transferase level following left flank method and laparoscopic method of ovariohysterectomy in bitches. *Veterinarski Arhiv* 2007, 77(6), 523-529.

Reid J, Nolan AM, Hughes JML, Lascelles D, Pawson P, Scott EM. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare* 2007, 16 (S), 97-104.

- Robertson SA, Lascelles BDX, Taylor PM.** Effect of 0.1, 0.2, 0.4, and 0.8 mg/kg of intravenous butorphanol on thermal antinociception in cats, *Veterinary Anaesthesia and analgesia* 2003, 30, 108.
- Robertson SA, Taylor PM, Lascelles BDX, Dixon MJ.** Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *Veterinary Record* 2003, 153(15), 462- 465.
- Rosow CE.** Butorphanol in perspective. *Acute Care*1988, 12 (1), 2-7.
- Sakals SA, Rawlings CA, Laity J, Hofmeister EH, Radlinsky MG.** Evaluation of a laparoscopically assisted ovariectomy technique in cats. *Veterinary Surgery* 2018, 47(S1), O32-O38.
- Sarıtaş ZK, Sarıtaş TB, Pamuk K, Korkmaz M, Yaprakçı MV, Yılmaz O, Demirkan I.** Evaluatin of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Bratislava Medical Journal* 2015, 116(3), 191-195.
- Slingsby LS, Waterman-Pearson AE.** Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice* 2002, 43, 286-289.
- Srithunyarat T, Höglund OV, Hagman R, Olsson U, Stridsberg M, Lagerstedt AS, Petterson A.** 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* 2016, 9, 381, 1-9.
- Steagall PVM, Moutinho FQ, Mantovani FB, Passarelli D, Thomassian A.** Evaluation of the adverse effects of subcutaneous carprofen over six days in healthy cats. *Research in Veterinary Science* 2009, 86, 115–120.
- Stein C.** Opioids in pain control. Basic and clinical aspects. *Cambridge University Press* 1999.
- Tekel N.** Postoperatif ağrının kontrolünde analjeziklerin rolü. *Atatürk Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2007, 17(1), 39-45.
- Vachharajani NN, Shyu WC, Greene DS, Barbhैया RH.** The pharmacokinetics of butorphanol and its metabolites at steady state following nasal administration in humans. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1997, 18, 191-202.

Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal (FASEB J)* 2004, 18, 790–804.

WEB_1. (2014) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cortisol2.svg>

WEB_2. (2018) https://www.medscape.com/viewarticle/450937_3

WEB_3. (2015)

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/carprofen273715371649711?lang=en®ion=TR>

WEB_4 (2018) https://csuanimalcancercenter.org/assets/files/csu_acute_pain_scale_feline.pdf

Yamamoto S, Shida T, Miyaji S, Santsuka H, Fujise H, Mukawa K, Furukawa E, Nagae T, Naiki M. Changes in serum c-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Veterinary Research Communications* 1993, 17, 85-93.

Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi (1st ed), Ankara, 1999, 198-220.

EKLER

Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 25 Ağustos 2016

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2016 Yılı VII. Oturumu
Sayı : 64583101/2016/145
Proje Başlığı : Ovaryohisterektomi yapılan kedilerde preemtif butorfanol ve karprofen uygulamalarının kortizol, C-reaktif protein ve yaşamsal veriler üzerine etkileri
Proje Yürütücüsü : Beyazıt MUSAL
Proje Ekibi : İzel EROL

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan

Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Şişil SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Deniz ÇOBAN
Üye

Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

(Yıllık İzinli)
Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Vet. Hek. Atıla M. UÇMAKLIOĞLU
Üye

(İzinli)
Yurdağül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ER İZEL
Uyruk : T.C
Doğum yeri ve tarihi : Karşıyaka / 18.08.1992
Telefon : 0532 741 43 83
E-mail : izelerol@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2014

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Unvan
2014-2017	Özel Veteriner Klinikleri	Veteriner Hekim
2017-2018	Dolunay Veteriner Kliniği	İş veren – Veteriner Hekim