

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**VETERİNERLİK CERRAHİSİ**  
**DOKTORA PROGRAMI**

**TAVŞANLARDA ORŞİEKTOMİ ÖNCESİNDE**  
**KULLANILAN KETOPROFEN, MELOKSİKAM VE**  
**BUPRENORFİNİN İNTRAOPERATİF ANALJEZİK**  
**ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK**  
**ARAŞTIRILMASI**

**KEREM UZUN**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Nuh KILIÇ**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-23017 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN-2024**

## KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahisi Doktora Programı çerçevesinde Kerem UZUN tarafından hazırlanan “Tavşanlarda Orşiektomi Öncesinde Kullanılan Ketoprofen, Meloksikam ve Buprenorfinin İntraoperatif Analjezik Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/08/2024

Üye : Prof. Dr. Nuh KILIÇ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi .....  
(T.D.)  
Üye : Prof. Dr. Murat SARIERLER Aydın Adnan Menderes Üniversitesi .....  
Üye : Prof. Dr. Nihat TOPLU Aydın Adnan Menderes Üniversitesi .....  
Üye : Prof. Dr. Gültekin ATALAN Erciyes Üniversitesi .....  
Üye : Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ Fırat 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 Enstitüsünün ..... tarih ve ..... sayılı oturumunda alınan ..... nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

## TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam süresince tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam sayın Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Doktora tezimin istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesinde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmasının laboratuvar analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Veteriner Hekim Dr. Bilgehan AKAR'a içtenlikle teşekkür ederim.

Doktora tezinin deneysel çalışma aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın Öğr. Gör. Dr. Nimet KILIÇ'a, Veteriner Hekim Adem ÇETİZ'e, sayın Öğretim Görevlisi Tahir ÖZALP'a, sayın Öğretim Görevlisi Alper ÖZTURAN'a, sayın Veteriner Hekim Burak BAYDOĞAN'a, sayın Veteriner Hekim Aziz AVCI'ya, sayın Veteriner Hekim Furkan ERSAYAN'a ve diğer cerrahi anabilim dalı doktora ve yüksek lisans öğrencilerine teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için çok kıymetli babam Mehmet UZUN'a, annem Nacifer UZUN'a, kardeşlerim Tuğçe UZUN ve Alaettin UZUN'a ve tüm ailemle birlikte desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Araş. Gör. Gürsel KAZIL, Ali DEMİR ve Hasan ABALI'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmama VTF-23017 numaralı proje ile sağladığı maddi katkılardan dolayı Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkürü borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
RESİMLER DİZİNİ .....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ÖZET .....	xv
ABSTRACT .....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağrı.....	3
2.1.1. Ağrının Etimolojisi ve Tanımı.....	3
2.1.2. Ağrının Oluşum Mekanizması .....	4
2.1.3. Ağrının Algılanması .....	5
2.1.3.1. Transdüksiyon .....	6
2.1.3.2. Transmisyon .....	7
2.1.3.3. Modülasyon .....	8
2.1.3.4. Projeksiyon .....	8
2.1.3.5. Persepsiyon.....	9
2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması.....	10
2.1.4.1. Nörofizyolojik Mekanizmasına Göre Ağrı.....	11
2.1.4.1.1. Nosisepatif Ağrı .....	11

2.1.4.1.2. Nöropatik Ağrı.....	11
2.1.4.1.3. Somatik Ağrı .....	13
2.1.4.1.4. Viseral Ağrı .....	14
2.1.4.2. Süresine Göre Ağrı .....	16
2.1.4.2.1. Akut ağrı.....	16
2.1.4.2.2. Kronik ağrı.....	16
2.1.4.2.3. Yaşayan Ağrı .....	17
2.1.5. Fizyolojik ve Patolojik Ağrı .....	18
2.1.5.1. Fizyolojik Ağrı .....	18
2.1.5.2. Patolojik Ağrı .....	18
2.1.6. Periferik ve Merkezi Duyarlılık.....	19
2.1.7. Tavşanlarda Ağrı .....	20
2.1.7.1. Tavşanlarda Ağrının Etkileri .....	21
2.1.7.2. Tavşanlarda Ağrının Belirlenmesi.....	21
2.1.7.3. Tavşanlarda Ağrının Değerlendirilmesi .....	22
2.1.7.4. Tavşanlarda Ağrı Ölçekleri .....	23
2.2. Analjezi.....	24
2.2.1. Analjezinin Tanımı .....	25
2.2.2. Analjezinin Sınıflandırılması.....	25
2.2.2.1. Preemptif Analjezi.....	25
2.2.2.2. Multimodal Analjezi.....	26
2.2.3. Analjezik Maddeler ve Tavşanlarda Kullanımları.....	27
2.2.3.1. Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler).....	27
2.2.3.1.1. Etki Mekanizması .....	28
2.2.3.1.2. Yan Etkiler.....	30
2.2.3.1.3. Tavşanlarda Kullanılan Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler) ...	30

2.2.3.1.3.1. Meloksikam .....	30
2.2.3.1.3.2. Ketoprofen .....	32
2.2.3.1.3.3. Karprofen.....	33
2.2.3.2. Opioidler.....	34
2.2.3.2.1. Buprenorfin.....	34
2.3. Tavşanlarda Orşiektomi Operasyonu .....	36
2.3.1. Orşiektominin (Kastrasyon) Endikasyonları ve Cerrahi Öncesi Hususlar .....	36
2.3.2. Hastanın Konumlandırılması ve Hazırlanması.....	36
2.3.3. Yaklaşım.....	37
2.3.3.1. Skrotal Yaklaşım .....	37
2.3.3.2. Preskrotal Yaklaşım.....	38
2.3.3.3. Abdominal Yaklaşım.....	38
2.4. Tavşanlarda Fizyolojik Parametreler ve Monitörizasyon.....	38
2.4.1. Monitörizasyonun Önemi .....	38
2.4.2. Kardiyovasküler Sistemin Monitörizasyonu .....	39
2.4.3. Solunum Sisteminin Monitörizasyonu .....	39
2.4.3.1. Oksijen Satürasyonunun Monitörizasyonu.....	40
2.4.4. Vücut Sıcaklığının Ölçülmesi (Termometri).....	41
2.4.5. Postoperatif Monitörizasyon .....	42
2.5. Tavşanlarda Serum Kortizol Düzeyi ve Ağrı İle İlişkisi .....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Gereç.....	44
3.1.1. Hayvan Materyali .....	44
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar .....	45
3.1.2.1. Hasta Başı Monitörü.....	45
3.1.2.2. Santrifüj Cihazı.....	46

3.1.2.3. Otomatik Pipet.....	46
3.1.2.4. Dijital Termometre .....	47
3.1.3. Kullanılan Anestezik ve Analjezikler.....	47
3.1.4. Laboratuvar Analizinde Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar .....	48
3.1.4.1. Tavşan Kortizol Kiti .....	48
3.1.4.2. ELİSA Mikroplate Okuyucu Cihazı.....	48
3.2. Yöntem .....	49
3.2.1. Tavşanların Gruplandırılması ve Analjezi Protokolü.....	50
3.2.2. Anestezi Protokolü .....	51
3.2.3. Çalışma Prosedürü.....	52
3.2.4. Orşiektomi Operasyonu.....	53
3.2.5. Ağrı Skoru .....	58
3.2.6. Tavşanların Monitörizasyonu.....	59
3.2.6.1. Hasta Baş Monitörü Proplarının Yerleştirilmesi .....	59
3.2.6.2. Tavşanların Monitörizasyonunda Yapılan Ölçümler.....	59
3.2.7. Laboratuvar Analizleri.....	60
3.2.7.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Serumun Elde Edilmesi.....	60
3.2.7.2. Serum Kortizol Düzeyinin Belirlenmesi .....	63
3.2.7.2.1. ELİSA Test Prensipleri.....	63
3.2.7.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması.....	63
3.2.7.2.3. Test Prosedürü .....	65
3.2.8. İstatistiksel Değerlendirme .....	68
4. BULGULAR .....	69
4.1. Kalp Frekansı.....	69
4.2. Solunum Frekansı .....	70
4.3. Vücut Sıcaklığı .....	72

4.4. SpO <sub>2</sub> (%).....	74
4.5. Kortizol (ng/ml).....	75
4.6. Ağrı Skoru .....	78
5. TARTIŞMA.....	79
5.1. Analjezik Madde Seçimi .....	79
5.1.1. Meloksikam .....	79
5.1.2. Ketoprofen.....	81
5.1.3. Buprenorfin.....	82
5.2. Uygulama Yolları ve Doz Ayarlaması .....	83
5.3. Cerrahi Prosedürün Seçimi.....	83
5.4. Klinik parametreler.....	84
5.4.1. Vücut Sıcaklığı .....	84
5.4.2. Kalp Frekansı.....	86
5.4.3. Solunum Frekansı .....	87
5.4.4. SpO <sub>2</sub> .....	88
5.4.5. Kortizol.....	89
5.4.6. Ağrı skoru.....	90
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	91
KAYNAKLAR.....	92
EKLER .....	109
Ek-1. (ADÜ-HADYEK).....	109
BİLİMSEL ETİK BEYANI .....	110
ÖZ GEÇMİŞ.....	111



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>%</b>	: Yüzde
<b>&lt;</b>	: Küçüktür
<b>&gt;</b>	: Büyüktür
<b>°C</b>	: Santigrat Derece
<b>°F</b>	: Fahrenheit Derece
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BRPS</b>	: Bristol Rabbit Pain Scale (Bristol Tavşan Ağrı Ölçeği)
<b>BUN</b>	: Kan Üre Nitrojeni
<b>CANCRS</b>	: Composite Pain Scale For Rabbit (Tavşanlara Özgü Yeni Bileşik Ağrı Skalası)
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CPS</b>	: Clinic Pain Scale (Klinik Ağrı Skalası)
<b>CRT</b>	: Kapiller Dolum Süresi
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay Test
<b>FCM</b>	: Dışkı Kortikosteron Metabolitleri
<b>H+</b>	: Hidrojen İyonu

<b>HETE</b>	: Siklize Olmayan Monohidroksi Asit
<b>HPA</b>	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Ekseni
<b>HRP</b>	: Bayır Turpu Peroksidazı
<b>IASE</b>	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IR</b>	: Kızılötesi (Infrared)
<b>im</b>	: İntramuskuler
<b>iv</b>	: İntravenöz
<b>K+</b>	: Potasyum İyonu
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>m.</b>	: Musculus
<b>m/s</b>	: Metre/Saniye
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mmHg</b>	: Milimetre Civa
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NBN</b>	: Norbuprenorfin
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NSAID</b>	: Non Steroidal Antienflamatuar İlaç
<b>OD</b>	: Optik Dansite
<b>OHE</b>	: Ovariohisterektomi
<b>PAG</b>	: Periaquaduktal Gri Madde
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
<b>pCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

<b>RAS</b>	: Retiküler Aktive Edici Sistem
<b>RbtGS</b>	: Rabbit Grimace Scale (Tavşan Yüz Buruşturma Ölçeği)
<b>RF</b>	: Retiküler Formasyon
<b>RVM</b>	: Rostral Ventromedial Medulla
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel Kandaki Oksijen Satürasyonu
<b>sc</b>	: Subkutan
<b>SH</b>	: Standart Hata
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Oksijen Satürasyonu
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b><math>\delta</math></b>	: Delta
<b><math>\mu</math></b>	: Mü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Ağrı veren duyumların üretilmesinde yer alan yollar .....	5
<b>Şekil 2.</b> Siklooksijenaz (COX) bağımlı prostaglandin üretimine odaklanan araşidonik asit zincirinin basitleştirilmiş bir versiyonu .....	29
<b>Şekil 3.</b> Meloksikamın kimyasal formülü .....	31
<b>Şekil 4.</b> Ketoprofenin yapısal formülü .....	32
<b>Şekil 5.</b> Karprofenin kimyasal yapısı .....	33
<b>Şekil 6.</b> Buprenorfinin kimyasal yapısı .....	35
<b>Şekil 7.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kalp frekanslarında meydana gelen değişimlerin grafiği.....	70
<b>Şekil 8.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından solunum frekanslarında meydana gelen değişimlerin grafiği.....	72
<b>Şekil 9.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından vücut sıcaklığında meydana gelen değişimlerin grafiği. ....	73
<b>Şekil 10.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından SpO <sub>2</sub> düzeylerinde (%) meydana gelen değişimlerin grafiği.....	75
<b>Şekil 11.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kortizol (ng/ml) düzeylerinde meydana gelen değişimlerin grafiği.....	78

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Çalışmada kullanılan tavşanlar ve barındırıldıkları kafesler .....	45
<b>Resim 2.</b> Çalışmada kullanılan hasta başı monitörü .....	45
<b>Resim 3.</b> (A,B) Çalışmada kullanılan santrifüj cihazı .....	46
<b>Resim 4.</b> Çalışmada kullanılan otomatik pipet .....	46
<b>Resim 5.</b> Çalışmada kullanılan dijital termometre .....	47
<b>Resim 6.</b> (A, B) Çalışma kapsamında kullanılan tavşan kortizol kiti (Elabscience® QuicKey Pro Rabbit Cortisol ELISA Kit, Houston, Texas, U.S.A). .....	48
<b>Resim 7.</b> Optic Ivymen System® Microplate 2100-C okuyucu cihazı. ....	49
<b>Resim 8.</b> Anestezik maddelerin kombine olarak aynı enjektöre çekilmesi .....	52
<b>Resim 9.</b> (A, B) Orşiektomi operasyonu öncesi operasyon bölgesinin tıraş, asepsi ve antisepsisi .....	54
<b>Resim 10.</b> (A) Orşiektomi operasyonu öncesi operasyon bölgesi ile cerrahın hazırlanması ve (B) operasyon bölgesinin steril serviyet ile sınırlandırılması .....	54
<b>Resim 11.</b> (A,B) Her iki scrotum üzerinde yapılan yaklaşık 3 cm uzunluğundaki ensizyon ..	55
<b>Resim 12.</b> (A,B) Deri altı dokuların diseksiyonu, tunica vajinalisin açılması ve testislerin açığa çıkarılması .....	56
<b>Resim 13.</b> (A) Her iki testisteki funiculus spermaticus ile testis arteri ve veninin emilebilir dikiş materyali ile ligatüre edilmesi, (B) ligatürün distalindeki testisin rezeksiyonu, (C) rezeke edilmiş testisler .....	57
<b>Resim 14.</b> (A) Her iki skrotumdaki skrotal deri ensizyonunun tek bir kat şeklinde 2/0 sentetik emilebilir dikiş materyali ile basit sürekli dikişlerle kapatılması ve operasyon bölgesinin postoperatif görünümü.....	58
<b>Resim 15.</b> (A,B) Hasta başı monitörü problemleri ve puls oksimetrenin anestezi altındaki tavşanlarda yerleştirilmesi .....	59
<b>Resim 16.</b> Tavşanların monitörizasyonu .....	60
<b>Resim 17.</b> (A, B, C, D) Tavşanda ependorf tüpüne kan örneği alınmasının aşamaları .....	61

<b>Resim 18.</b> (A) Kan örneğinin 1000 devir/dakika'da santrifüj edilmesi, (B, C, D) santrifüj sonrası elde edilen serumun yeni bir ependorf tüpüne otomatik pipet ile alınması .....	62
<b>Resim 19.</b> (A) ELİSA test kiti içinde bulunan reaktifler ve (B) serum örneklerinin oda sıcaklığına ulaşması için beklenilmesi. ....	63
<b>Resim 20.</b> Standart solüsyonların hazırlanış şeması. ....	64
<b>Resim 21.</b> Standart solüsyonun plate kuyucuklarına eklenmesi. ....	65
<b>Resim 22.</b> (A) Yıkama işlemi için araç ve gereçlerin hazırlanması, (B) Yıkama işleminin yapılışı. ....	66
<b>Resim 23.</b> (A) Her bir kuyucuğa 90 µl substrat eklenmesi, (B) Substratın eklenmesini takiben kitte bulunan kuyucukların mavi renk alması. ....	66
<b>Resim 24.</b> (A) Testte kullanılan stop solüsyonu, (B) Her bir kuyucuğa stop solüsyonunun eklenmesini takiben kuyucuklardaki renk değişimi. ....	67
<b>Resim 25.</b> Optic Ivymen System® Microplate 2100-C okuyucu cihazı ile okuma işleminin yapılışı. ....	67

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Ağrının Raj sınıflandırması (Raj, 2000).....	11
<b>Tablo 2.</b> Doktora tez çalışma protokol formu.....	50
<b>Tablo 3.</b> Gruplara göre anestezi ve analjezik maddelerin uygulanma zamanları .....	51
<b>Tablo 4.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kalp frekanslarında meydana gelen değişimler .....	70
<b>Tablo 5.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından solunum frekanslarında meydana gelen değişimler .....	71
<b>Tablo 6.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından vücut sıcaklığında meydana gelen değişimler .....	73
<b>Tablo 7.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından SpO <sub>2</sub> düzeylerinde meydana gelen değişimler.....	74
<b>Tablo 8.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kortizol (ng/ml) düzeylerinde meydana gelen değişimler .....	77
<b>Tablo 9.</b> Çalışma sırasında tavşanlarda belirlenen ağrı skorunun ortanca değerlerinin tablosu .....	78

## ÖZET

### TAVŞANLARDA ORŞİEKTOMİ ÖNCESİNDE KULLANILAN KETOPROFEN, MELOKSİKAM VE BUPRENORFİNİN İNTRAOPERATİF ANALJEZİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

Uzun K. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi (Veteriner) Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

**Amaç:** Bu çalışmada tavşanlarda cerrahi bir prosedür olan orşiektomi öncesinde kullanılan ketoprofen, meloksikam ve buprenorfinin intraoperatif analjezik etkilerinin karşılaştırılması olarak araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma materyalini 8 ay-3 yaş arası, 2.5-5.5 kg ağırlığında, 24 adet erkek, Yeni Zelanda Beyaz tavşanı (*Oryctolagus cuniculus*) oluşturmuştur. Tavşanlar dört gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol grubu olup herhangi bir analjezik madde kullanılmamıştır. İkinci gruptaki hayvanlara orşiektomiden 30 dakika önce meloksikam (1 mg/kg), üçüncü gruptaki hayvanlara ketoprofen (3 mg/kg) ve dördüncü gruptaki hayvanlara buprenorfin (0,025 mg/kg) kas içi olarak uygulanmıştır. Tavşanlar her bir analjezik maddelerin enjeksiyonundan 10 dakika sonra im olarak, 0.25 mg/kg dozunda medetomidin ve 35 mg/kg dozunda ketaminin kombine olarak uygulanmasıyla anestezisyona alınmıştır. Çalışmada preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak kalp frekansı (dakika<sup>-1</sup>), solunum frekansı (dakika<sup>-1</sup>), vücut sıcaklığı (°C) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub> (%)) ölçümlerinin yanında ağrı skorlaması da yapılmıştır. Çalışma sırasında ayrıca tavşanların marjinal kulak veninden, preoperatif olarak herhangi bir analjezik ve anestezi madde verilmeden önce, ketamine-medetomidine anestezisinden 10 dakika sonra, orşiektomi bitimini takiben ve postoperatif olarak 2., 4. ve 6. saatlerde ependorf tüplerine yaklaşık 0,5-1 ml kan örnekleri alınmış ve serum kortizol düzeyleri ölçülmüştür.

**Bulgular:** Kalp frekanslarında meydana gelen değişimlerin her bir operasyon ölçüm zamanı açısından gruplar arasında farklılık göstermediği bununla birlikte her bir uygulama grubunda operasyon zamanlarına göre meydana gelen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Solunum frekansının gruplar arasında her bir zaman diliminde anlamlı yönde değişim göstermediği buna karşın meloksikam uygulanan tavşanlarda preoperatif dönemde



gerçekleşen ölçümlerin intraoperatif döneme kıyasla anlamlı derecede ( $p=0,008$ ) düşük olduğu tespit edilmiştir. Buprenorfin uygulanan gruptaki tavşanlarda preoperatif ölçümlere göre intraoperatif ve postoperatif dönemdeki ölçümlerin sırasıyla ( $p=0,020$ ) ve ( $p=0,015$ ) düzeylerinde anlamlı olarak farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Vücut sıcaklığında her bir ölçüm zamanı için gruplar arasında farklılığın bulunmadığı belirlenmiştir. Her bir grup için operasyonun farklı zamanlarında yapılan ölçümlerde ise meloksikam uygulanan grupta preoperatif-postoperatif ve intraoperatif-postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimlerin bulunduğu, buprenorfin grubunda ise preoperatif-postoperatif dönem arasında anlamlı değişimlerin bulunduğu belirlenmiştir.  $SpO_2$  değerleri açısından intraoperatif dönemde uygulama grupları içerisinde ketoprofen ve kontrol grubu ölçümlerinin buprenorfin ölçümlerine kıyasla anlamlı derecede düşük seyir ettiği belirlenmiştir. Her bir grubun kendi zaman diliminde meydana gelen değişimlerde kontrol grubu hayvanlarının preoperatif döneme kıyasla intraoperatif ve postoperatif dönemlerde  $SpO_2$  seviyelerinin daha düşük olduğu, ketoprofen uygulanan grupta ise preoperatif dönem  $SpO_2$  seviyesinin postoperatif döneme göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte postoperatif dönemde meloksikam uygulanan hayvanların  $SpO_2$  değerleri ile ketoprofen ve buprenorfin uygulanan hayvanlar ile anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlenmiştir. Preoperatif dönemde analjezik madde uygulaması ile orşiektomi operasyonu uygulanan hayvanların kortizol seviyelerindeki değişimlerin zaman, grup ve grup-zaman ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı olduğu belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan hayvan gruplarındaki ağrı skorları baz alındığında kontrol grubunda bulunan hayvanların ağrı skorunun ortanca değerinin 2, meloksikam ve ketoprofen grubunda ağrı skorunun ortanca değerinin 1, buprenorfin grubunda ağrı skorunun ortanca değerinin 0 olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Erkek tavşanlarda orşiektomi operasyonunun preemptif analjezi çalışmaları için uygun bir çalışma modeli olabileceği kanısına varılmıştır. Meloksikam ve buprenorfin gruplarındaki tavşanlarda rektal yoldan ölçülen preoperatif ve intraoperatif vücut sıcaklıkları değerlerinde ortalama  $0,5^{\circ}C$  istatistiksel olarak azalma gözlenmiş, çalışma sırasında tavşanlarda kalp frekansı ve solunum frekansında anesteziye bağlı bazı değişiklikler gözlemlenmiştir. Ağrı ve ağrıya verilen yanıtta akut bir biyobelirteç olan serum kortizol düzeyi baz alınarak tavşanlarda orşiektomi operasyonlarında çalışmada belirtilen doz ve uygulama yollarında buprenorfinin en kuvvetli ketoprofenin de en zayıf analjezik etkiye sahip analjezik madde olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Ağrı, Analjezi, İntraoperatif, Orşiektomi, Tavşan.

## ABSTRACT

### COMPARATIVE INVESTIGATION OF INTRAOPERATIVE ANALGESIC EFFECTS OF KETOPROFEN, MELOXICAM AND BUPRENORPHINE USED BEFORE ORCHIECTOMY IN RABBITS

Uzun K. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Surgery Program, Ph.D. Thesis, Aydın, 2024.

**Objective:** This study aimed to comparatively investigate the intraoperative analgesic effects of ketoprofen, meloxicam and buprenorphine used before orchiectomy, a surgical procedure in rabbits.

**Material and Methods:** The study material consisted of 24 male New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), aged between 8 months and 3 years, weighing 2.5-5.5 kg. Rabbits are divided into four groups. The first group was the control group and no analgesic substance was used. Meloxicam (1 mg/kg) was administered to the animals in the second group, ketoprofen (3 mg/kg) to the animals in the third group, and buprenorphine (0.025 mg/kg) to the animals in the fourth group intramuscularly, 30 minutes before orchiectomy. Rabbits were anesthetized by the combined application of medetomidine at a dose of 0.25 mg/kg and ketamine at a dose of 35 mg/kg, 10 minutes after the injection of each analgesic agent. In the study, preoperative, intraoperative and postoperative heart rate ( $\text{minute}^{-1}$ ), respiratory frequency ( $\text{minute}^{-1}$ ), body temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) and peripheral oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$  (%)) were measured, as well as pain scoring. During the study, approximately 0.5-1 ml of blood was also collected from the marginal ear vein of the rabbits into eppendorf tubes before any analgesic or anesthetic agent was given preoperatively, 10 minutes after ketamine-medetomidine anesthesia, following the end of orchiectomy and at 2, 4 and 6 hours postoperatively and serum cortisol levels were measured.

**Results:** It was determined that the changes in heart frequencies did not differ between the groups in terms of each operation measurement time, however, the changes in each application group according to the operation times were not statistically significant. It was determined that the respiratory frequency did not change significantly between the groups in each time period,

but the measurements taken in the preoperative period in the rabbits administered meloxicam were significantly lower ( $p=0.008$ ) compared to the intraoperative period. In rabbits in the buprenorphine group, it was determined that intraoperative and postoperative measurements showed significant differences at ( $p=0.020$ ) and ( $p=0.015$ ), respectively, compared to preoperative measurements. It was determined that there was no difference between the groups in body temperature for each measurement time. In the measurements made at different times of the operation for each group, it was determined that there were statistically significant changes between the preoperative-postoperative and intraoperative-postoperative periods in the meloxicam applied group, and that there were significant changes between the preoperative-postoperative period in the buprenorphine group. In terms of SpO<sub>2</sub> values, it was determined that ketoprofen and control group measurements were significantly lower in the intraoperative application groups compared to buprenorphine measurements. In the changes that occurred in each group's own time period, it was determined that the SpO<sub>2</sub> levels of the control group animals were lower in the intraoperative and postoperative periods compared to the preoperative period, and in the ketoprofen applied group, the SpO<sub>2</sub> level in the preoperative period was significantly higher than the postoperative period. However, it was determined that the SpO<sub>2</sub> values of animals administered meloxicam in the postoperative period were significantly different from those of animals administered ketoprofen and buprenorphine. It was determined that the time, group and group-time relationships of the changes in cortisol levels of animals that underwent orchiectomy surgery with the application of analgesic substances in the preoperative period were statistically significantly different. Based on the pain scores in the animal groups used in the study, it was determined that the median value of the pain score of the animals in the control group was 2, the median value of the pain score in the meloxicam and ketoprofen group was 1, and the median value of the pain score in the buprenorphine group was 0.

**Conclusions:** It was concluded that orchiectomy operation in male rabbits may be a suitable study model for preemptive analgesia studies. An average statistical decrease of 0.5 °C was observed in preoperative and intraoperative body temperature values measured rectally in rabbits in the meloxicam and buprenorphine groups, and some anesthesia-related changes in heart rate and respiratory frequency were observed in rabbits during the study. Based on the serum cortisol level, which is an acute biomarker of pain and response to pain, it was concluded that buprenorphine has the strongest analgesic effect and ketoprofen has the weakest analgesic

effect in orchietomy operations in rabbits, at the doses and administration routes specified in the study.

**Key words:** Pain, Analgesia, Intraoperative, Orchietomy, Rabbit.

# 1. GİRİŞ

Laboratuvar hayvanları geçmişte olduğu gibi günümüzde de aşı çalışmaları, yeni ilaçların keşfi, kanser çalışmaları başta olmak üzere birçok alanda insanlık için önem arz etmektedirler. Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan deneysel çalışmalar sırasında meydana gelen ağrı büyük bir stres kaynağı olup gerekli önlemler alınmadığı takdirde çalışma sonucunu olumsuz yönde etkilemekle beraber hayvan refahı açısından da olumsuz bir durumdur. Bilimsel çalışmalar için önem arz eden laboratuvar hayvanlarından biri de tavşandır.

Fazla sayıdaki tavşan popülasyonuna rağmen cerrahi prosedür, anestezi ve analjezi protokolüne tabi tutulan tavşanlar hâlâ kedi ve köpeklerle kıyaslandığında sınırlıdır (Johnston, 2005; Keown ve diğerleri, 2011).

Son 10 ila 15 yılda küçük ve egzotik memelilerin tedavisine yönelik bakım standardı artmıştır. Buna paralel olarak hem klinik hem de araştırma alanlarında veteriner ağrı yönetimine olan ilgide önemli bir artış olmuştur. Ancak tavşanlar ve gelincikler gibi evcil küçük memelilerde ağrı yönetimi stratejilerini ele alan sınırlı sayıda yayın vardır (Johnston, 2005).

Tavşanlarda ağrıya sebep olabilecek durumları sınıflandırmak için üç çalışma yürütülmüştür. Pet tavşanlarındaki birinci çalışmada gastrointestinal hastalıklar, kavga yaralanmaları, kısırlaştırma ve ağırlı üriner sistem hastalıkları gibi yaygın olan durumlar rapor edilmiştir (Rooney ve diğerleri, 2014). İkinci çalışmada ağrının şiddeti ve pet tavşanlarında uygulanan cerrahi prosedürlere odaklanılmıştır. Ortopedik prosedürler, ovariohisterektomi, kastrasyon ve apsenin cerrahi tedavisini takiben en ağırlı prosedür olarak skorlanmıştır (Keown ve diğerleri, 2011). Laboratuvar tavşanlarındaki üçüncü çalışmada ise buna benzer olarak orşiektomi ve sezaryen ensizyonları hafif ila orta derecede ağrıya neden olurken majör laparotomi ve organ ensizyonunun orta ila şiddetli ağrıya neden olduğu kabul edilmiştir (Kohn ve diğerleri, 2007).

Ağrının değerlendirilmesinin ve ölçümünün ağrıyı değerlendirmek için bir altın standart metodunun eksikliği ve bireyler veya türler içinde ağrının ifadesindeki farklılıklardan dolayı zor olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bir av türü olarak tavşanlar evrimsel olarak ağrı belirtilerini gizlemeye predispozitedirler ve bu da ağrı değerlendirmesini çok daha zorlaştırmaktadır (Benato ve diğerleri, 2019).

Preemptif (önleyici) analjezi, ağrı henüz oluşmadan analjezik etkiyi oluşturmak ve hastanın hiç ağrı duymamasını sağlamaktır. Preemptif analjezinin klinik gerekçesi, periferde meydana gelen zararlı uyarılarla sinir liflerinin merkezi hassaslaşmasının önlenmesine dayanır. Bu uyarı, düşürülmüş bir ağrı eşiğine ve hiperaljeziye neden olur (Woolf ve Wall, 1986; Dahl ve diğerleri, 1993).

Bu çalışmada preemptif analjeziyi sağlamak amacıyla tavşanlarda cerrahi bir prosedür olan orşiektomi öncesinde kullanılan ketoprofen, meloksikam ve buprenorfinin intraoperatif analjezik etkilerinin karşılaştırılması olarak araştırılması ve bu sayede hangi analjezik maddenin tavşanlardaki deneysel çalışmalarda oluşan intraoperatif ağrıyı daha çok azalttığı sorusuna cevap bulunması amaçlanmıştır.

Çalışma sonrasında üzerinde çalışılacak olan analjezik maddelerden herhangi birinin diğer analjezik maddelere göre daha fazla intraoperatif analjezik etkinliği tespit edildiği takdirde gelecekte yapılacak olan tavşanlardaki cerrahi işlemlerin uygulanacağı deneysel çalışmalarda hem hayvanların daha az ağrı hissetmesi sağlanarak hayvan refahı sağlanmış olacak hem de çalışmaların bulgularının doğruluğu ve güvenilirliğinin artmasına katkı sağlayacak olması ile literatürde bu konuda ortaya çıkan eksikliğin giderilmesi ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara öncü olması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrı

Tavşanlar Amerika Birleşik Devletleri'nde çok yaygın bir evcil hayvan olup sayısı 2001'den 2007'ye kadar yaklaşık % 30'luk bir artış göstermiştir. Artan popülerite ile tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen tanısal ve cerrahi prosedürlerin karmaşıklığı ve rutin cerrahi prosedürlerin sıklığı artmaktadır. Daha çok sayıdaki klinisyen bu tür için yeterli analjezi sağlama ihtiyacı ile karşı karşıyadır. Genelde bu hayvanlarda ortaya çıkan ağrı yeterince tedavi edilmemektedir ve en azından dünyanın bazı bölgelerinde köpekler ve kedilerle karşılaştırıldığında tavşanlarda analjezik madde kullanımı daha az yaygındır (Lascelles ve diğerleri, 1999; Capner ve diğerleri, 1999).

Kontrolsüz ve yetersiz bir şekilde yönetilmiş perioperatif ağrı, iyileşme süresinin uzaması ve postoperatif gastrointestinal ileus pet tavşanlarında mortalitenin iyi bilinen sebepleridir (Longley, 2008; Brodbelt, 2009; Wenger, 2012).

#### 2.1.1. Ağrının Etimolojisi ve Tanımı

Pain (ağrı) kelimesi Orta İngilizce ve Anglo-Fransızca'da peine (acı, ızdırıp), Latince'de poena (ceza) ve Yunancada poinē (ödeme, ceza, karşılık) kelimesinden gelmektedir. Ağrı, hem fiziksel hem de psikolojik bileşenlerden oluşan karmaşık bir olgudur. Ağrının tüm yönlerini kapsayan tek bir tanımı olmamasına rağmen, en sık kullanılan tanım Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'nin (IASP): "Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya bu tür bir hasar açısından tanımlanan hoş olmayan bir duyuşsal ve duygusal deneyimdir." tanımıdır (IASP, 1979). Bu tanım 2020 yılında "Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya buna benzer hoş olmayan bir duyuşsal ve duygusal deneyimdir" olarak revize edilmiştir. Ayrıca bu tanım;

1. Ağrı her zaman biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden değişen derecelerde etkilenen kişisel bir deneyimdir.

2. Ağrı ve nosisepsiyon farklı fenomenlerdir. Ağrının, yalnızca duyu nöronlarındaki aktiviteden meydana geldiği kabul edilmez.

3. Bireyler yaşam deneyimleri boyunca ağrı kavramını öğrenirler.

4. Bir kişinin ağrı olarak deneyimlediği şeye dair ifadesine saygı duyulmalıdır.

5. Ağrı genellikle uyarlanabilir bir role hizmet etmesine rağmen fonksiyon ve sosyal ve psikolojik iyilik hali üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

6. Sözlü betimleme, ağrıyı ifade eden çeşitli davranışlardan yalnızca birisidir; iletişim kuramama, bir insanın veya insan olmayan bir hayvanın acı çekme olasılığını ortadan kaldırmaz.

şeklindeki notlar ile beraber revize edilmiştir (Raja ve diğerleri, 2020).

### **2.1.2. Ağrının Oluşum Mekanizması**

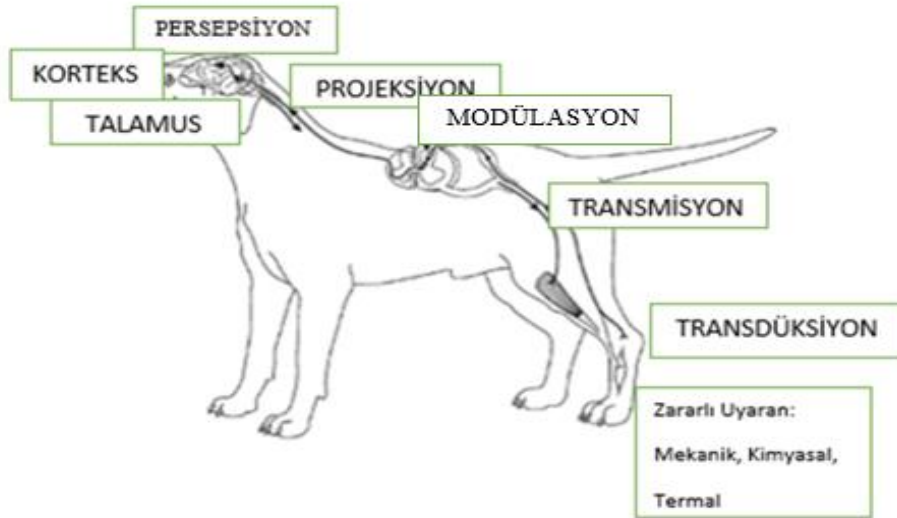
Ağrıyı algılamadan önce vücutta bir dizi fizyolojik süreç meydana gelir. Akut ağrı, yaklaşan veya ortaya çıkan tehlike konusunda uyarı sağlarken kronik ağrı ise hareketsiz ve kullanılmayan bir uzuv gibi vücudun etkilenen bir kısmının iyileşme şansını arttırmasına yardımcı olmaktadır. Ağrıya yönelik tek ve keskin bir uyarı ortadan kaybolabilir ve muhtemelen hiçbir iz bırakmaz. Tekrarlayan uyarılar, merkezi sinir sisteminde adaptif değişikliklere ve ağrıyı hem destekleyen hem de inhibe eden bir dizi sistemin aktivasyonuna neden olmaktadır. Omurilikte ve beyinde, çeşitli reseptör sistemlerinin sentezi ve aktivasyonunun yanı sıra ağrı hissini değiştiren çeşitli bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte glia hücrelerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu ağrı uyarısını ortadan kaldırdıktan sonra bile ağrının devam etmesine yol açabilen oldukça karmaşık bir süreçtir (Żylicz ve Krajnik, 2003).

Nosisepsiyon, ağrı reseptörlerinin (nosiseptörler) zararlı stimülasyonu ve özelleşmiş merkezi sinir sistemi (MSS) yolları aracılığı ile bilginin işlenmesi ile ilişkili fizyolojik tepkileri ifade etmektedir. Ağrı somatik dokulardan, viseral organlardan veya hasarlı sinir dokusundan kaynaklanabilir. Bu dokulardan kaynaklanan ağrının altında yatan nörolojik mekanizmalar ağrının özellikleri ve spesifik terapötik rejimlere verdiği yanıt gibi durumlarda farklılık gösterebilmektedir (Danneman, 1997).



Ağrının nedeni, nosiseptör adı verilen reseptörlerin irritasyonudur. Nosiseptörler, ağrılı uyarılara yanıt veren serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörler deride, hareket organlarında (periosteum, eklem kapsülü, ligamentler, kaslar), gözün korneasında ve diş pulpasında bulunmaktadır. Vücudun içinde meninkslerde, plevrada, peritonda ve organ duvarlarında da bol miktarda bulunmaktadır. Biyolojik, elektriksel, termal, mekanik ve kimyasal uyarılarla uyarılarak beyne bilgi iletirler. Uyarılar omuriliğe, ardından beynin merkezi bölgelerine iletildiğinde ağrı algısı oluşmaktadır. İmpulslar omuriliğin dorsal boynuzuna ulaşır, burada substantia gelatinosa'daki dorsal boynuz nöronları ile sinaps yaparlar ve sonra beyne girerler. Temel ağrı hissi talamusta oluşmakta olup ağrının algılandığı ve yorumlandığı limbik sistem (duygusal merkez) ve serebral korteks ile devam etmektedir (Żylicz ve Kraĭnik, 2003; Helms ve Barone, 2008; Apkarian ve diğeri, 2005).

### 2.1.3. Ağrının Algılanması



**Şekil 1.** Ağrı veren duyumların üretilmesinde yer alan yollar (Muir III, 2014).

Duyusal, motor ve otonom sinir liflerinden oluşan MSS'nin bir uzantısı olan periferik sinirler duysal ve motor bilgilerin iletildiği elektrik kabloları olarak tarif edilebilirler. Duyusal sinir liflerinin terminal uçları, çeşitli çevresel uyarıyı ayırt ederler (transdüksiyon) ve MSS'nin dorsal boynuzuna taşıyıp (transmisyon) elektrik sinyallerine (aksiyon potansiyellerine) dönüştürürler. Burada değişime uğrattıktan sonra (modülasyon) medulla

oblangataya ve beyne iletilirler (projeksiyon). Sinyaller daha sonra birleştirilir, tanınır, belirlenir (persepsiyon) ve uygun koruma deneyimlerine, koruyucu ve hatırlanan motor tepkilere dönüştürülürler (ikincil modülasyon) (Muir III, 2014).

### 2.1.3.1. Transdüksiyon

Zararlı ve zararsız bilgilerin tespiti, çevresel uyarıları aksiyon potansiyelleri adı verilen elektrik sinyallerine dönüştüren özel kapsüllenmiş ve açık (serbest) sinir uçları tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu reseptörler mekanik, termal ve kimyasal uyarılara (düşük ve yüksek eşik) karşı hassasiyetlerinde farklılık gösterirler ve zararlı ya da zararsız uyarılara karşı kusursuz bir yanıt sağlarlar. Periferik bir duyu reseptöründen iletilebilir bir elektrik sinyali (aksiyon potansiyeli) elde etmek için gereken minimum uyarının eşiği olarak kabul edilir. A $\beta$ , A $\delta$  ve C lifleri üzerinde bulunan duyu reseptörleri, duyu sürekliliğini sağlayan büyük derecede duyu örtüşme gösterirler. Bir reseptör eşik seviyesine ulaşıldığında, daha güçlü uyarılar daha fazla aksiyon potansiyeli ortaya çıkarır. Eşik üstü uyarının süresi ne kadar uzun olursa üretilen elektrik sinyalleri dizisi de o kadar uzun olmaktadır (Muir III, 2014).

Nosiseptörler sinir liflerinin son kısımlarında oldukları için basit yapılardır. Ağrı iletiminde yer alan A $\delta$  ve C adında iki tür lif bulunmaktadır. Büyük olan A $\delta$  lifleri, tipik olarak bir keskin, elektrik çarpması veya fiziksel bir darbe ile uyarılan keskin, iyi tanımlanmış bir ağrı üretir. Miyelinlidirler ve bir aksiyon potansiyelinin merkezi sinir sistemine doğru yaklaşık 20 metre/saniye hızda hareket etmesine izin verebilirler. A $\delta$  lifleri yoluyla iletim o kadar hızlıdır ki, vücut ağırlı uyarana göre daha hızlı tepki verir. Bu, canlının ağrıyı algılamadan önce etkilenen vücut kısmını geri çekmesine neden olur. Bu liflerin neredeyse hiç opioid reseptörü yoktur, uçlar kısımlarında bulunan ağrı reseptörleri ise her zaman beklememektedirler. Bu reseptörlerin farmakolojik modifikasyonu için sınırlı olasılıklar vardır. Pratikte analjezik ilaçlar kullanarak kronik (yavaş) ağrıyı engellemek kolay iken "keskin", "hızlı" ağrıyı bloke etmek zordur. İlk ağrıyı takiben, daha küçük C lifleri, "ikinci ağrı" olarak bilinen donuk yanma veya sızlama hislerini iletmektedirler (Żylicz ve Kraĵnik, 2003; Helms ve Barone, 2008; Apkarian ve diġerleri, 2005).

C lifleri çok incedir ve hasar görmeye karşı hassastırlar. Miyelin kılıfları yoktur, bu nedenle ağırlı uyarıların iletimi çok yavaştır (yaklaşık 0,5 - 2 m/s). Çok sayıda C lifi bir ağ halinde birleşmektedirler (Żylicz ve Kraĵnik, 2003; Schmidt ve diġerleri, 1997). Bu nedenle

genellikle dallanan C liflerinin kapsadığı alan geniştir ve hasta ağrıyı kısmen saptayabilmektedir. C lifleri mekanik, termal ve kimyasal uyarılara tepki verir. Ağrı uyarılarına ve ayrıca (özellikle histamine duyarlı liflerin bir parçası olan) kaşıntılı uyarılara tepki vermekteler (Schmelz ve diğerleri, 1997).

Bu sinir liflerinin uçlarında farklı reseptörler bulunur ve bunların en önemlileri opioid reseptörleridir. Bu reseptörlerin bir parçasını oluşturan proteinler ganglion hücrelerinde sentezlenir ve aksonların içinde hem omuriliğin köşelerindeki sinapsa hem de periferik dokulardaki sinir uçlarına taşınırlar. Aktif olmayan reseptör formları (uyku reseptörleri) sinir uçlarının hücre zarına dahil edilmişlerdir (Stein, 1995).

Uyku reseptörleri yangıdan dolayı uyanmış olabilirler. İnflamatuar hücreler tarafından üretilen çeşitli sitokinler, hasarlı perinöryuma nüfuz edebilir ve reseptörleri aktive edebilir. Bu şekilde, opioid reseptörleri aktive edilir ve sensitizasyondan sonra endojen ve ekzojen opioidlere tepki verebilirler. C lifi sinir uçları da prostaglandin ve diğer araçlar tarafından hassaslaştırılır. Prostaglandin sentezinin non-steroidal bir antiinflamatuvar ilaç ile inhibisyonu ve inflamasyonun kortikosteroidler tarafından inhibisyonu, liflerin sinir hassasiyetini azaltır ve ağrı eşliğini yükseltir. Bu temel savunma mekanizması, bağışıklık ve sinir sistemi arasındaki iş birliğine dayanmaktadır (Żylicz ve Krajenik, 2003).

### **2.1.3.2. Transmisyon**

Omuriliğe gelen ve omurilikten giden duyuşal ve motor elektriksel impulşlar (aksiyon potansiyelleri) periferik sinirler tarafından iletilir.

Periferik sinirler anatomilerine, boyutlarına ve ortalama iletim hızlarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Periferik sinirler, afferent (duyu) ve efferent (motor) sinir liflerini içerirler. Duyuşal sinirlerin periferik uçları, uzmanlaşmış (düşük eşikli) veya serbest (yüksek eşikli) sinir uçlarında sona eren çok sayıda dal oluşturmak üzere birbirinden ayrılırlar. Periferik sinirlerin afferent lifleri, omuriliğin yakınında dorsal kökü oluştururken omurilikten gelen efferent lif ventral kökü oluşturmaktadır. Dorsal kök tarafından innerve edilen deri bölgesine dermatom denir. Bitişik dermatomlar üst üste binerek dorsal kök yaralanmaları sonucu oluşabilecek duyu kusurlarını en aza indirirler. Periferik bir afferent sinir aktive edildiğinde ve uyarı bir aksiyon potansiyeline dönüştürüldüğünde omuriliğin dorsal boynuzuna iletilir. Normal koşullar altında zararsız duyuşal bir bilgi miyelinli Aβ sinir lifleri tarafından iletilirken,

zararsız ve bazı zararlı bilgiler minimal olarak miyelinli A $\delta$  sinir lifleri tarafından iletilirler. Zararlı bilgiler miyelinsiz C lifleri tarafından iletilmektedirler (Muir III, 2014).

### **2.1.3.3. Modülasyon**

Periferik duyuşal sinir impulşları omurilikte modüle edilir (güçlendirilir veya bastırılır). Omurilik beyaz madde (sinir liflerinin akşonları) ve gri madde (sinir hücreleri) olmak üzere ikiye ayrılır. Gri madde dorsal boynuz, orta bölge ve ventral boynuz olmak üzere üç ayrı bölgeye ayrılmıştır.

Dorsal boynuzun gri maddesi duyuşal bilgiyi alan, ileten ve beyne yansıtan ara nöronları (birbirine bağlanan sinirleri) ve yükselen nöronları içermektedirler. Ventral boynuz, iskelet kası işlevini kontrol eden ara nöronları ve motor nöronları içerir. Ara bölgenin gri maddesi, viseral kontrole aracılık eden ve bilgiyi daha yüksek merkezlere ileten otonomik preganglionik nöronları içerir.

Birincil duyuşal afferent sinir lifleri dorsal sinir kökü yoluyla omuriliğe girer ve gri maddenin dorsal boynuzundaki nöronlarla sinaps yapar. Duyuşal afferent sinir liflerinin çoğu, dorsal boynuzda girip burada sinaps yapmadan önce birkaç omurilik segmentinde (Lissauer yolu) çıkan ve inen dallar göndererek çatallanırlar. Duyuşal sinir lifleri, gelen duyuşal bilgiyi beyne ileten gri maddedeki projeksiyon nöronlarıyla doğrudan veya duyuşal bilgiyi projeksiyon nöronlarına ve daha yüksek merkezlere aktarılmadan önce düzenleyen ve değiştiren yerel uyarıcı ve inhibe edici ara nöronlarla dolaylı olarak sinaps yapabilirler (Muir III, 2014).

### **2.1.3.4. Projeksiyon**

Nosiseptif bilgi, dorsal boynuzun laminalarından köken alan nöron demetleri (sinir yolları) tarafından beyne iletilmektedir. Nosiseptif işlemede göreceli olarak çeşitli sinir yollarının önemi konusunda bazı tartışmalar vardır, bu nedenle yalnızca birincil öneme sahip yollardan bahsedilir.

Spinotalamik yol: Spinotalamik yol, en belirgin olan nosiseptif yoldur ve omuriliğin lamina I ve IV ila VII'sinden kaynaklanmaktadır. Bu yol, talamusta sonlanan nosiseptif spesifik ve geniş dinamik aralıklı nöronların akşonlarını içerir.

Spinoretiküler yol: Spinoretiküler yol aksonları, spinotalamik yol nöronlarınıninkine benzer yerlerden köken alır, ancak retiküler formasyon (RF) ve talamusta son bulur.

Spinomesensefalik yol: Spinomesensefalik yolun aksonları, lamina I ve V'den köken almakta ve orta beyinde (periakvaduktal gri bölge, limbik sistem, hipotalamus) son bulmaktadır.

Spinohipotalamik yol: Lamina III ve IV'teki nöronlardan köken alan aksonlar, bilgiyi hipotalamusa ve ventral ön beyine yansıtmaktadırlar (Muir III, 2014).

### **2.1.3.5. Persepsiyon**

Duyusal bilginin (algı) birleşmesi, işlenmesi ve tanınması, uyarılma, somatosensoryel girdi ve otonomik ve motor çıktının koordineli katkılarına yansıtan birleşik bir yanıt üretmek için internöronlar aracılığıyla iletişim kuran beynin çok sayıda özel alanında gerçekleşmektedir. Somatosensoryel yöntemler beyine doğru belirli yollar izlemektedir. Bunlar dorsal kolon-medial lemniskal sistem ve anterolateral sistemdir. Belirli bir vücut kısmından bilgi iletmek için birkaç nöral yolun kullanılmasına paralel işleme denir ve MSS'ye yeterli girdinin sağlanmasına yardımcı olur.

Dorsal kolon-medial lemniskal sistemdeki nöronlar, lamina III, IV ve V'den köken alır; kaudal medulladaki (beyin sapı) nöronlarla sinaps yapmak için yükselir ve dokunma, titreşim ve uzuv propriyosepsiyonu dahil olmak üzere dokunma hissi ile ilgili bilgileri aktarırlar. Beyin sapında yer alan retiküler aktive edici sistem (RAS), medial talamus ve limbik sisteme yapılan projeksiyonlar aracılığıyla bu duyuusal deneyimlerin ve ardından gelen ağrının duyuusal ve motivasyonel yönlerinin birleşmesi için kritik bir merkezdir.

RAS ayrıca motor, otonomik ve endokrin yanıtlara da aracılık eder. Anterolateral sistem, pons ve medulla, orta beyin (periakvaduktal gri madde (PAG)) ve talamusun RF'sinde sinaps yapan lamina I ve V'deki nöronlardan köken almaktadır. PAG ve talamus, duyuusal bilgi aktarımı için aktarma noktaları olarak hizmet eder. PAG bilgiyi talamusa ve hipotalamusa aktarır ve talamus bilgiyi serebral kortekse aktarır.

Anterolateral sistemin üç ana yolu öncelikle ağrılı ve sıcaklıkla ilgili duyumların iletilmesinde yer alan spinotalamik, spinoretiküler ve spinomesensefalik yollardır. Talamus bilgiyi somatosensoryel kortekse iletir, bu da bilgiyi limbik sistem de dahil olmak üzere bitişik

kortikal ilişki alanlarına yansır. Limbik sistem singulat girus (davranış, duygu), amigdala (koşullu korku, kaygı), hipokampus (hafıza), hipotalamus (sempatik otonomik aktivite) ve locus ceruleus'u (uyarılma, uyanıklık, davranış) içermektedir. Limbik sistemin kaudal uzantısı olan PAG korteks, amigdala ve hipotalamustan inen bilgiler ile medulla, RF (locus ceruleus dahil) ve omurilikten yükselen çıkıntıları alır. PAG'ın, nosiseptif girdinin azalan kolaylaştırıcı ve inhibe edici (endojen opioid) modülasyonu için önemli bir role sahip olduğu kabul edilir. PAG, adrenerjik ve serotoninerjik liflerin omuriliğin dorsal boynuzuna inerek inhibitör veya analjezik etkilere neden olduğu rostral ventromedial medulla (RVM) ve medüller RF ile bağlanır. RVM'den azalan kolaylaştırmanın birçok kronik ağrı durumunun kritik bir bileşeni olduğu düşünülmektedir. Toplu olarak, bu merkezler korku, kaygı ve saldırganlığı ortaya çıkaran duyuşsal bilgileri işler ve otonomik, nöroendokrin ve motor (iskelet ve iç organ) tepkilere aracılık eden efferent yolları etkinleştirir. Ayrıca, bu alanların tümü, MSS'ni korkulu veya stresli (acı verici) olaylara hazırlayan görsel, koku alma, işitsel ve somatik veya viseral uyarılar tarafından şartlandırılabilir. Stresli veya zararlı olaylara yanıt olarak meydana gelen fizyolojik, biyokimyasal, hücreşel ve moleküler değişiklikler, MSS'nin muazzam plastisitesini ve patolojik ağrının gelişiminde kronik stresin önemini vurgulamaktadır (Muir III, 2014).

#### **2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması**

Ağrı, hastalığa (arthritis, pankreatitis, kanser), anatomiye (idrar kesesi, pankreas, sırt, ortopedik), genel yerleşime (süperfişiyel, viseral, derin), süresine (geçici, akut, kronik), yoğunluğa (hafif, orta, şiddetli) ve manipülasyona yanıtı (palpasyon, komutlara yanıt) göre kategorize edilmektedir (Muir III, 2014).

Ağrı somatik dokulardan, viseral organlardan veya hasarlı sinir dokusundan kaynaklanabilir. Bu dokulardan kaynaklanan ağrının altında yatan nörolojik mekanizmalar, ağrının özelliklerine ve spesifik terapötik rejimlere verdiği yanıtı göre farklılık gösterebilmektedir (Danneman, 1997).

**Tablo 1.** Ağrının Raj sınıflandırması (Raj, 2000).

1. Nörofizyolojik Mekanizmaya Göre	2. Süresine Göre	3. Etiyolojisine Göre	4. Lokalizasyonuna Göre
Nosiseptif Ağrı	Akut Ağrı	Kanser Ağrısı	Baş Ağrısı
Nöropatik Ağrı	Kronik Ağrı	Postherpetik Nevralji	Yüz Ağrısı
Somatik Ağrı	Yaşayan Ağrı	Orak Hücreli Anemiye Bağlı Ağrı	Bel Ağrısı
Viseral Ağrı		Artrit Ağrısı	Pelvik Ağrı

#### **2.1.4.1. Nörofizyolojik Mekanizmasına Göre Ağrı**

##### **2.1.4.1.1. Nosiseptif Ağrı**

Nosiseptif ağrı doku hasarı tehlikesine karşı bir uyarı hissi olup hastalık ya da yaralanma sonucu hâlihazırda oluşmuş hasarı göstermektedir. Ağrı reseptörleri dış dokularda (deri ve mukozal ağrı), iç organlarda (göz, kulak, nazofarenks, kalp, kan damarları, abdominal organlar ve pelvis minör) bulunmaktadır. Kemiklerde, eklemlerde ve kaslarda da ağrı meydana gelebilmektedir. Sinir sistemi dışında hareket eden kimyasal ve fiziksel faktörler, ağrı reseptörlerini tahriş eden uyarıcılardır. Bu uyarılar, fizyolojik hasar görmemiş sinir sistemi tarafından ağrı olarak algılandıkları merkezlere iletilen elektriksel uyarılara dönüştürülür. Spesifik olmayan bir uyarı olarak serebral korteks aktivitesini uyardıkları ve ağrıya karşı duygusal tepkiyi belirleyen limbik sisteme ulaştığı retiküler sisteme giderler. Savunma refleksi beyin merkezlerinde oluşmaktadır (Domżał, 2007).

##### **2.1.4.1.2. Nöropatik Ağrı**

Tedavi edilmeyen ağrı, periferik ve merkezi sinir sisteminin hem ağrılı hem de geleneksel olarak ağrılı olarak kabul edilmeyen uyarılara karşı duyarlılığını artırabilir, hayvanın duyduğu ağrı hissiyatını artırabilir ve hatta dokunma gibi ağrısız uyarıların hayvana ağrı verdiği

senaryolar yaratabilir. Kalıcı tedavi edilmemiş ağrı, sinir sistemi hasarına ve nöropatik ağrının gelişmesine neden olabilmektedir (Barter, 2011).

Nöropatik ağrı, periferik veya MSS içindeki yaralanma veya işlev bozukluğundan kaynaklanan klinik açıdan önemli bir ağrı türüdür.

Tetikleyici travmanın kapsamlı olması gerekmez ve küçük veya belirsiz olabilir. İnsanlarda nöroma (hasarlı periferik sinir aksonları hasar bölgesinde filizler oluşturduğunda), nevralji (bir sinirin dağılımını takiben ağrı), nedenselji (travmatik periferik sinir yaralanmasını takiben ağrı; ödem, terleme ve kan akışındaki anormallikler gibi sempatik hiperaktivite belirtileri), amputasyon sonrası ağrı, fantom ağrısı (amputasyonun ardından kayıp uzuvda ağrı) ve merkezi ağrı (MSS'de birincil bir lezyon veya işlev bozukluğu) ile ayırt edilir. Bu sendromların çoğunda ortak olan özellikler arasında duyu eksiklik, disestezi (hoş olmayan bir anormal duyum), allodini, hiperpati (duyu algılama için artan eşik ile ilişkili hiperaljezi) ve/veya hiperaljezi yer alır. Bu sendromlarla ilişkili ağrı, genellikle ani elektrik çarpması benzeri ağrılarla birlikte yanma veya sızlama olarak karakterize edilir.

Hayvanların sinir yaralanmasından sonra benzer hisler yaşayıp yaşamadıkları bilinmemektedir, ancak hayvanların sinir yaralanmasından sonra anormal davranışlarda buldukları (kendini yaralama) iyi bilinmektedir. Aslında, hayvanlarda çeşitli deneysel sinir hasarı türleri insanlarda nöropatik ağrı modelleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle, hayvanların sinir hasarı ile bağlantılı olarak disestezi ve/veya ağrıya maruz kaldığını varsaymalıyız. Aşağıdakiler de dahil olmak üzere bir dizi olası nöropatik ağrı mekanizması varsayılmıştır. (1) Travmayı takiben duyarlı hale gelen C-lifleri, norepinefrine karşı artan bir duyarlılık geliştirebilir (Wall ve Gutnick, 1974; Hu ve Zhu, 1989), bu da strese ve artan sempatik çıkışı içeren diğer durumlara yanıt olarak ağrının şiddetlenmesine yol açar.

(2) Transeksiyon veya demiyelinizasyonun ardından, hasar görmüş sinirlerin hücre gövdeleri ve distal uçları, harici uyarı yokluğunda spontan uyarı üretimi ve kimyasal, mekanik ve elektriksel uyarıya karşı artan yanıt verebilir (Wall ve Gutnick, 1974; Calvin ve diğerleri, 1982; Baker ve Bostock, 1992; Kajander ve diğerleri, 1992).

(3) Periferik sinir hasarından birkaç dakika sonra başlayarak, omurilik nöronlarının spontan aktivitesinde ve alıcı alanlarında anormal spontan deşarjlara ve periferden gelen girdinin amplifikasyonuna neden olan kalıcı değişiklikler olur (Palecek ve diğerleri, 1992, 1993; Laird ve Bennett, 1991).



Talamus ve korteks dahil olmak üzere daha yüksek merkezlerde benzer tipte değişiklikler belgelenmiştir (Guilbaud ve diğerleri, 1990; Guilbaud ve Benoist, 1994). (Danneman, 1997).

### 2.1.4.1.3. Somatik Ağrı

Akut yüzeysel somatik nosisepsiyon veya deriden kaynaklanan nosisepsiyon, ince miyelinli (A-delta lifleri) veya miyelinsiz (C-lifleri) aksonların periferik uçları olan nosiseptörler olarak adlandırılan özelleşmiş reseptörlerin yoğun şekilde uyarılmasıyla başlamaktadır. Nosiseptörler, belirli zararlı uyarılara (doku hasarına neden olan veya neden olma tehdidinde bulunanlar) yanıt verir, ancak belirli koşullar altında zararsız uyarılara da yanıt verebilmektedirler. Çoğu A-delta lifi, yoğun mekanik uyarılara ve yoğun ısıya yanıt vermektedirler. Öncelikle iyi lokalize olmuş, keskin, yakıcı ağrı duyularına hizmet ederler. Çoğu C lifi veya polimodal nosiseptör yoğun mekanik uyarılara, yoğun ısıya ve çeşitli kimyasal tahriş edici maddelere yanıt verir. Donuk veya keskin yanma ağrısı hissine maruz kalırlar Tüm kutanöz C-liflerinin nosiseptör olmadığına dikkat edilmelidir; bazıları sıcaklık gibi uyarılara karşı tepki verirler. Hem A-delta hem de C-liflerinin alt sınıfları yoğun soğuğa yanıt verir. Genel olarak kutanöz nosiseptörlerin uyarılmasından kaynaklanan ağrı iyi lokalize edilmiştir (Danneman, 1997).

Akut derin somatik nosisepsiyon kaslar, eklemler, tendonlar, kemikler ve ilgili fasyalardan kaynaklanan nosisepsiyondur. Bu dokulardaki ağrı reseptörlerinin çoğu A-delta ve C-lifleridir, ancak bunlar sırasıyla Grup III ve Grup IV lifleri olarak adlandırılırlar. III nosiseptörleri birincil olarak yoğun mekanik stimülasyona (basınç, germe) yanıt verirken, Grup IV nosiseptörleri yoğun mekanik stimülasyona, termal stimülasyona veya kimyasal tahriş edici maddelere (yangı sırasında salınan kimyasallar) yanıt verebilirler. Kutanöz C liflerinde olduğu gibi, tüm Grup III veya Grup IV lifleri nosiseptör değildir. Derin somatik dokulardan kaynaklanan ağrı deriden kaynaklanan ağrıya göre daha az lokalizedir. Gövde ve uzuvlardan gelen nosiseptif afferentlerin çoğu, dorsal köklerin lateral kısmı aracılığıyla omuriliğe girer. Dorsal kök bölgesine girdikten sonra lifler, beyaz maddenin posterolateral fasikülünde (Lissauer yolu) longitudinal olarak uzanan, kısa, çıkan ve inen dallara ayrılmaktadırlar. Lifler, anterolateral sistemin çıkan yollarına (spinotalamik, spinoretiküler ve spinomezensefalik) çıkıntı yapan gri maddenin dorsal boynuzundaki nöronlarla sinaptik bağlantılar yapmak için Lissauer yolunu bir ila iki segment içinde terk ederler. Bu yollar aracılığıyla, lifler beyin sapı

içindeki retiküler oluşum, talamus, hipotalamus ve limbik sistem dahil olmak üzere çeşitli yapılara uzanır. Bu alanlardan gelen lifler, nosiseptif bilgileri serebral korteksin birincil ve ikincil somatosensoriyel ve limbik bölgelerine iletirler (Danneman, 1997).

Yüz, kornea, sinüsler, diş özü ve dudakların, yanakların ve dilin mukoza zarından gelen nosiseptif afferentler trigeminal sinir ve trigeminal ganglion aracılığıyla omuriliğe taşınır. Trigeminal ganglion yoluyla nosiseptif bilgi beyin sapı içindeki çeşitli yapılara ve nihayetinde serebral kortekse iletilir. Supraspinal işleme nosiseptif uyarımın bilinçli farkındalığı, bu uyarımın hoş olmayan olduğunun farkına varılması ve çeşitli duygulanımsal-motivasyonel tepkiler (korku, öfke, kaçma arzusu) veya bilişsel çağrışımlar (beklenti, geçmiş deneyimlerle karşılaştırma) için gereklidir. Başka bir deyişle, nosisepsiyonun ağrı haline gelmesi, daha yüksek merkezler tarafından işlenerek gerçekleşir (Danneman, 1997).

#### **2.1.4.1.4. Viseral Ağrı**

Viseral ağrı, somatik ağrıdan birkaç açıdan farklıdır: tüm organlardan (karaciğer ve böbrekler) uyandırılmaz; belirli türdeki yaralayıcı uyaranlarla (yanma, kesme) birlikte ortaya çıkmaz; diffuzdur, yetersiz lokalizedir ve genellikle başka yerlere ait olabilir ve buna otonomik ve motor refleksler eşlik eder (Cervero, 1988).

Ayrıca, bazı iç organlarda gerçek nosiseptörler bulunurken (Cervero, 1982; Kumazawa, 1986; Berkley ve diğerleri, 1988; Cervero ve Sann, 1989), diğer organlardan (idrar kesesi, kolon) kaynaklanan ağrıya, hem zararsız düşük yoğunluklu uyarıma hem de zararlı yüksek yoğunluklu uyarıma yanıt veren reseptörler aracılık ediyor gibi görünmektedir (Malliani ve Lombardi, 1982; Bahns ve diğerleri, 1986; Janig ve Koltzenburg, 1991).

Bu son organlarda, düşük yoğunluklu stimülasyon dolgunluk gibi ağrısız duyumlar üretirken, yüksek yoğunluklu stimülasyon ağrı üretir.

Uzun süreli yüksek yoğunluklu stimülasyonla (hipoksi veya yangı kaynaklı) nosiseptörler duyarlı hale gelir, daha önce yanıt vermeyen reseptörler (sessiz nosiseptörler) yanıt vermeye başlar ve devam eden afferent baraj MSS'de fonksiyonel değişikliklerle sonuçlanır (Cervero ve Janig, 1992; Cervero, 1994). Bu olaylar kronik ağrı durumuna yol açmaktadır.

İç organlardan kaynaklanan ağrının somatik yapılardan (miyokard enfarktüsünü takiben koldaki ağrı) kaynaklandığı algılandığında ortaya çıkan ifade edilen ağrı fenomenini açıklamak

için birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan en yaygın kabul görenleri Ruch'un izdüşüm-yakınsama kuramından türetilmiştir (Willis, 1985). Bu teoriye göre, spinotalamik yoldaki birçok nöron aynı dermatomdan kaynaklanan hem viseral hem de somatik dokulardan yakınsak girdiler alır.

Omurilik nöronlarının viseral afferentlerden gelen girdiyle aktivasyonu beyin tarafından yakınsak somatik afferentlerden geliyormuş gibi yanlış yorumlanabilir. Çünkü bunlar nosiseptif girdinin en yaygın kaynaklarıdır (Danneman, 1997).

İç organlardan (bağırsak, karaciğer, dalak, böbrek ve mesane) kaynaklanan viseral afferent ağırlı uyarılar, sempatik ve parasempatik yollar boyunca ilerleyen A $\delta$  ve C lifleri tarafından iletilir. Parasempatik, esas olarak vagal ve splanknik afferent sinir lifleri, distal kolon (rektum) ve mesane dahil olmak üzere iç organlardan gelen zararlı girdilerin iletilmesinden de sorumludur. Bu fark (sempatik ve parasempatik yollarla iletim), iç organlardan gelen girdilerin çoğunun algılanamayabileceği anlamına gelir (Muir III, 2014).

Lokal klemleme, yakma (koter) ve kesme genellikle iç organ yapılarına uygulandığında ağrı oluşturmaz. Generalize veya diffüz yangı, iskemi ve mezenterik gerilme veya genişleme (gastrik dilatasyon ve volvulus) önemli sempatik bileşenler ile ilişkili çok şiddetli ağrı üretir (taşikardi, taşipne). Yangı ve doku hasarı zararsız olan düz kas kasılma aktivitesine yanıt olarak mekanosensitivite üreten bağırsak ve mesanede büyük bir "sessiz" nosiseptör popülasyonunu aktive ettiği de bilinmektedir. Viseral nosisepsiyon, kopioid reseptör agonistlerine çok daha duyarlıdır. kopioid reseptör agonisti butorphanolun sistemik ve lokal uygulaması, viseral (kolon, idrar kesesi) ağrının tedavisinde (miligram/miligram bazında) klasik bir  $\mu$ opioid agonisti olan morfinden daha etkili olabilir. Viseral afferent sinir lifleri, gastroözofageal, duodenogastrik, kolonogastrik, rektokolonik, peritoneogastrointestinal ve işeme refleksi döngüleri dahil olmak üzere enterik sinir sisteminin modüle edilmesinde önemlidir (Muir III, 2014).

Viseral yapıların refleksi regülasyonu ekstrinsik innervasyon ve akson refleksleri, ekstrapinal ve spinal yollar ve splanchnovagal ve vagovagal yollar tarafından tetiklenen motorsekresyon ve motorvasküler refleksleri de içerir. Vagal afferent lifler beyin sapında sonlanır. Nükleus traktus solitarius, vagal ve splanknik afferent girdiler için ana projeksiyon bölgesidir ve vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği de PAG ve talamusa geçen duyuşsal bilginin entegrasyonunda rol oynar (Muir III, 2014).

#### **2.1.4.2. Süresine Göre Ağrı**

Ağrının süresi akut ve kronik ağrı arasında ayırım yapılmasını sağlayan ölçülebilir bir özelliktir. Sırt ağrısının akut fazından sonra nöksler meydana gelebilir ve bunlarla birlikte akut ağrı kronik ağrıya dönüşmektedir. Migrende ağrı akuttur fakat hastalık kroniktir.

Üç aydan uzun süren herhangi bir ağrının kronik ağrı olduğu varsayılmaktadır. Ağrı, baş ağrısı veya nevraljide olduğu gibi sürekli ve paroksizmal olabilir. Semptomların süresi göz önüne alındığında, ağrı aşağıdaki gruplara ayrılabilir.

##### **2.1.4.2.1. Akut ağrı**

Süresi 3 aydan kısa olan ağrı türüdür ve bir uyarı-savunma işlevi görmektedir (ameliyat sonrası ağrı, travmatik, tıbbi prosedürlerle ilişkili).

##### **2.1.4.2.2. Kronik ağrı**

Süresi 3 aydan uzun olan ağrı türü olup doğası gereği uyarı ve savunma görevini yerine getiremeyen ağrı, kendi içinde hastalık olarak kabul edilir ve multiterapötik faaliyetler gerektirir (Świeboda ve diğerleri, 2013).

Kronik ağrı, normal iyileşme süresinin ötesinde devam eden ağrı ve 6 aydan fazla devam eden ağrı olarak çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Kronik ağrı nasıl tanımlanırsa tanımlansın, bunun sadece uzun süreli bir akut ağrı şekli olmadığını anlamak önemlidir (Danneman, 1997).

Akut ağrı altta yatan teşhis edilebilir bir fiziksel patoloji ile ilişkilidir, genellikle klasik analjezik ilaçlara yanıt verir ve altta yatan neden çözüldüğünde ortadan kalkması beklenebilir. Buna karşılık, kronik ağrı herhangi bir ayırt edilebilir aktif patolojik süreçle ilişkili olmayabilir ve nadiren klasik analjeziklere geçici olarak yanıt verir. Bunlar kritik farklar olup kronik ağrıyı akut ağrıdan ayırmayan veya kronik ağrıyı sanki akut ağrıymış gibi tedavi etmeye çalışan klinisyen kesinlikle başarısızlığa mahkumdur. Birçok farklı durum ve sendrom, maligniteler, kronik yangısal bozukluklar (kolesistitis, kolitis) ve ortopedik bozukluklar (spinal stenoz, osteofitler) dahil olmak üzere kronik ağrı ile ilişkilidir. Tüm kronik ağrı türlerinin paylaştığı ortak temel özellik, periferik ve/veya MSS içindeki anormal aktivitedir. Bu anormal aktivite ilk

akut hareketle ilgili normal nosiseptif girdi ile tetiklenir, ancak sinir sistemindeki fonksiyonel değişiklikler nedeniyle kendi kendini idame ettirir hale gelir. Sonuç olarak, periferik nosiseptif girdi kesildikten sonra bile ağrı devam edebilir (Danneman, 1997).

Kronik ağrıya katkıda bulunabilecek anormal fonksiyon türleri şunlardır: (1) nosiseptörlerin hassaslaşması; (2) uyarımın hasarlı nöronlardan komşu hasarsız nöronlara yayılması (hem nosiseptörler hem de normalde zararsız sıcaklık veya basınç gibi hafif duyuumlara hizmet eden düşük eşikli reseptörler); (3) dorsal boynuz nöronlarının çevresel alıcı alanlarının genişlemesi; (4) merkezi nosiseptif yollar içindeki nöron popülasyonlarında artan uyarılabilirlik; (5) nosiseptif yollarda uyarılabilirliğin engellenmesinin azalmasına yol açan endojen inhibitör mekanizmaların aktivitesinde azalmadır. Nosiseptörlerin önemli bir özelliği doku hasarı, yangı veya tekrarlanan veya uzun süreli stimülasyonu takiben daha az yoğun stimülasyona yanıt verme eğilimleridir. Bu fenomene sensitizasyon denir ve hiperaljezi fenomeninden kısmen sorumludur. Hiperaljezi, ağrılı uyarana artan bir yanıttır. Daha önce zararsız uyarılara yanıt olarak ağrı algısına ve herhangi bir dış uyaran yokluğunda ortaya çıkan spontan ağrıya neden olan, alçaltılmış bir ağrı algılama eşiği ile ilişkilidir (Danneman, 1997).

Hiperaleji, hem yaralı/yanıklı dokuda (birincil hiperaleji) hem de çevredeki "normal" dokuda (ikincil hiperaleji) meydana gelir. Hiperalejinin nörofizyolojik temeli karmaşıktır ve tam olarak anlaşılammıştır, ancak kısmen yaralı ve yanıklı dokularda salınan kimyasalların aracılık ettiği nosiseptörlerdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bunlar bradikinin, histamin, serotonin, prostaglandinler, interlökinler ve P maddesini içerir. Çalışmalar, MSS'deki işlevsel değişikliklerin de hiperaleji fenomenine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Danneman, 1997).

#### **2.1.4.2.3. Yaşayan Ağrı**

Çoğunlukla akut ağrının yanlış tedavisi sonucunda ortaya çıkar, iyileşmiş dokuya rağmen devam eder ve hasar akut ağrıya neden olur (Świeboda ve diğerleri, 2013).

## **2.1.5. Fizyolojik ve Patolojik Ağrı**

### **2.1.5.1. Fizyolojik Ağrı**

Deri reseptörlerinin, mukoza zarlarının ve korneanın zarar verici bir faktör tarafından irrite edilmesinin neden olduğu yüzeysel ağrıdır (Świeboda ve diğerleri, 2013).

Ağrı aşırı basınç, sıcak, soğuk, kimyasal veya elektriksel irrite edici maddeler tarafından yüksek eşikli periferik ağrı reseptörlerinin (nosiseptörler) aktivasyonuna bağlı olduğu için sıklıkla nosiseptif ağrı olarak adlandırılır. Bu bir hayvanın derisi sıkıldığında, dürtüldüğünde veya agresif bir şekilde palpe edildiğinde veya potansiyel olarak zararlı bir aletle kısa bir süre temas ettiğinde hissettiği ağrı türüdür. Fizyolojik veya nosiseptif ağrı, vücudu potansiyel tehlike veya doku hasarına karşı uyarıya hizmet eden, oldukça lokalize, genellikle geçicidir. Ağrı yoğunluğu, refleks geri çekilme yanıtlarıyla yüksek oranda ilişkilidir. Diğer tüm ağrı türleri çoğunlukla doku (inflamatuvar) veya sinir (nöropatik) hasarından kaynaklanan patolojik veya klinik olarak kabul edilebilir (Muir III, 2014).

### **2.1.5.2. Patolojik Ağrı**

Hasarlı dokulardan salınan ağrı mediatörleri tarafından ağrı reseptörlerinin kronik olarak irrite edilmesinden kaynaklanır (Świeboda ve diğerleri, 2013).

Patolojik ağrı bir uyarının varlığında veya yokluğunda veya zararsız uyaranlara yanıt olarak (allodini) ortaya çıkar ve genellikle abartılı (hiperaljezi) ve uzun süreli (hiperpati) tepki üretir. Fizyolojik ağrı gibi patolojik ağrının akut formu, kullanmamaya, dinlenmeye ve iyileşmeye, korunmaya ve kaçınmaya yol açan koruyucu bir işlev görüp daha fazla yaralanmayı en aza indirir ve onarım süreçlerini destekler (Muir III, 2014).

Abartılı (yoğun travma) veya uzun süreli (kronik) ağrı, bir hayvanın yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir koruyucu rolün çok ötesinde önemli bir etkiye sahiptir ve homeostazı bozarak, patofizyolojik değişiklikleri ve önemli ölçüde ağrı duymayı başlatır ve bir hayvana ötenazi yapmak için klinik karara katkıda bulunabilecek anormal ve beklenmedik davranışlar üretir. Analjezik ilaçların uygulanmasına rağmen veya bu nedenle anormal (hareket etme isteksizliği, etkileşim eksikliği) veya beklenmeyen davranışlar (saldırganlık) yaygındır, bu da

uygun analjezik tedavisinin seçiminden önce dikkatli değerlendirme ihtiyacını vurgulamaktadır. Ağrı farklı termal, mekanik, kimyasal ve elektriksel eşiklere bağlı olarak zararlı uyaranları ileten fonksiyonel olarak uzmanlaşmış A $\delta$  ve C sinir terminali nosiseptörlerinin aktivasyonu ile üretilir. Bu afferent ağrı işleme liflerinin serbest sinir uçları, uyarının şekline, yoğunluğuna, süresine ve konumuna bağlı olarak zararlı uyaranları kodlamaktadır (Muir III, 2014).

Ağrı üreten uyarının yoğunluğu, zararsız duyumları ortaya çıkarmak için gerekenden çok daha fazladır ve ağrının şiddetini belirlemede en önemli faktördür. Yoğunluk diğer somatosensasyonlarınkine benzer bir uyarın yoğunluğu tepki ilişkisi ile niceliksel olarak tanımlanabilir. Doku hasarı olmadığında, nosiseptör aracılı ağrının fizyolojik olduğu kabul edilir ve hayvanı potansiyel olarak zararlı uyaranlara karşı uyarır. Çoğu patolojik ağrı, doku veya sinir hasarından sonra ortaya çıkar ve daha önce belirtildiği gibi klinik olarak yangısal veya nöropatik olarak kategorize edilir. Patolojik ağrı doku hasarı veya duyuşal sinir sisteminin fizyolojisi veya anatomisindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Patolojik ağrının zamansal yönleri sürekli olarak değişir (dinamik plastisite) ve ağrıyı başlatmak için gereken uyarının yoğunluğunda bir azalma (aşırı duyarlılık) ve uyarın-tepki eğrisinde sola doğru bir kayma ile karakterize edilir. Allodini, hiperaljezi ve hiperpatiden doku hipersensitivitesinin (nosiseptif sensitizasyon) gelişimi sorumludur (Muir III, 2014).

### **2.1.6. Periferik ve Merkezi Duyarlılık**

Periferik duyarlılık, yaralanma bölgesinde ve çevre dokularda doku hasarı ve yangının neden olduğu nörokimyasal değişiklikler tarafından oluşur ve yaralanma bölgesinde hiperaljezi (primer hiperaljezi) ile sonuçlanır. Hasarlı hücrelerden, yangısal hücrelerden (lenfositler, nötrofiller, mast hücreleri, makrofajlar), postganglionik sempatik efferent sinir uçlarından ve primer sinir lifinin kendisinden hücre içi bileşenlerin salınması ve aktivasyonu, periferik nosiseptörlerin duyarlılığını uyarır ve artırır (Muir III, 2014).

Doğrudan doku hasarı ATP, iyonlar (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>), prostaglandinler, bradikinin ve sinir büyüme faktörlerinin lokal salınımına ve yayılmasına neden olur. Lenfositler, nötrofiller ve makrofajlar sitokinleri (interleukin1 (IL1), IL6 ve tümör nekroz faktörü  $\alpha$ ) serbest bırakır. Mast hücre degranülasyonu, 5hidroksitriptamin (serotonin) ve histaminin lokal konsantrasyonunu

arttırır. Sempatik sinir lifleri tarafından lokal yangısal yanıtı ve yangı mediatörlerini güçlendiren maddeler (katekolaminler, nöropeptid Y) salınır (Muir III, 2014).

Birincil afferent duyuşal sinir lifleri mast hücrelerinin degranülasyonuna, lokal vazodilatasyona ve plazma ekşravazasyonuna neden olan nöropeptitleri (P maddesi, CGRP) serbest bırakır, bu da inflamatuvar yanıtın daha da artmasına ve çevre dokulara aşırı duyarlılığın yayılmasına (ikincil hiperaljezi) neden olur. Bu maddeler birlikte, yüksek eşikli nosiseptörleri düşük eşikli nosiseptörlere dönüştüren ve ekşlemlerde, viısı

seral ve kutanöz dokularda bulunan "uyuyan" veya sessiz nosiseptörleri (toplam nosiseptör popülasyonunun %10 ila %40'ı) aktive ederek ağrıyı artıran "hassaslaştırıcı bir çorba" üretir (Muir III, 2014).

Merkezi duyarlılık, omurilikteki nöronların uyarılabilirliğindeki bir değişiklik ve/veya omurilik glial hücrelerinin aktivasyonu ile üretilir ve birincil hiperaljeziye katkıda bulunur. Primer hiperaljezi (ikincil hiperaljezi) alanı dışındaki ağrı hipersensitivitesinden merkezi sensitizasyon sorumludur. Hafif, seyrek, zararlı uyarılar MSS'de (omurilik, beyin sapı ve beyin) ağırlı uyarının başlangıcını, süresini, yoğunluğunu ve yerini gösteren hızlı uyarıcı potansiyeller üretir (Muir III, 2014).

### **2.1.7. Tavşanlarda Ağrı**

Tavşanlarda ağrı genel olarak yeterli düzeyde tedavi edilmemekle birlikte dünyanın bazı bölgelerindeki köpek ve kedilerle kıyaslandığında tavşanlara analjezik uygulanması daha az oranda yaygındır (Lascelles ve diğerleri, 1999; Capner ve diğerleri, 1999).

Bunun nedenleri arasında tavşanlara daha az düzeyde aşına olunması, tavşanlarda analjezik dozu, etkinlik ve güvenlik ile ilgili daha az bilgi düzeyine sahip olunması, tavşanlarda bazı analjeziklerin olası yan etkileri konusundaki endişeler ile birlikte tavşanlarda ağrı ve ağrı yönetiminin etkinliğinin değerlendirilmesindeki zorluklar düşünülebilir. Bu endişelerden bazıları geçerli olmasına rağmen, tüm memelilerde altta yatan fizyolojik ve anatomik benzerlikler, tavşanların daha aşına olunan diğer memeli türleri gibi ağrı duyduğu ve bu nedenle etik olarak bu hayvanlara olası travma, ameliyat ve hastalık gibi ağrılar yaşayacakları durumlarda rahatlama sağlamakla yükümlü olduğumuzu düşündürmektedir (Barter, 2011).



### **2.1.7.1. Tavşanlarda Ağrının Etkileri**

Tedavi edilmeyen ağrı, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna ek olarak komplement uyarımı, sitokin sistemleri ve araziidonik asit uyarımı aktivasyonu gibi birçok istenmeyen etkiye sahiptir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu taşikardi, aritmiler, vazokonstriksiyon, değişen kalp debisi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ile sonuçlanabilir. Organ perfüzyonunda, sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinde değişiklikler meydana gelebilir. Ağrı solunum hızını değiştirebilir ve tidal hacmi azaltabilir, bu da mevcut herhangi bir solunum sistemi hastalığının şiddetini artırabilir (Barter, 2011).

Tedavi edilmeyen ağrının diğer zararlı etkileri arasında katabolik bir durumun indüklenmesi, iştah azalması veya anoreksi, gecikmiş yara iyileşmesi, bağışıklık sistemi yanıtında azalma ve hastanede daha uzun süre kalma yer alır. Ağrı ayrıca gastrointestinal motiliteyi azaltabilir. Gıda alımı ile dehidrasyondaki eşzamanlı azalmaların tümü ve enterotoksemi, hepatik lipidozis gibi hastalık süreçleri ileusu daha da ilerletebilir ve tavşanlarda yaşamı tehdit eden problemlere neden olabilir. Durumu kritik olan veya travma geçirmiş hastalar bu ilave hastalıklarla başa çıkmak için en az fizyolojik rezerve sahiptir. Tedavi edilmeyen ağrı birçok türde ve belki de tavşan gibi bir av türünde daha fazla oranda morbiditeyi ve potansiyel olarak mortaliteyi artırır (Barter, 2011).

Basit bir ifadeyle ağrı yolu, sinir sistemi (transdüksiyon) tarafından zararlı bir uyarının saptanmasıyla başlar. Bu bilgi daha sonra merkezi sinir sistemine (transmisyon) aktarılır ve burada bilgi bütünleştirilir ve işlenir ve ardından ağrı (persepsiyon) olarak yorumlanacağı daha yüksek merkezlere aktarılır (Barter, 2011).

### **2.1.7.2. Tavşanlarda Ağrının Belirlenmesi**

Herhangi bir türde özellikle tavşanda ağrıyı ayırt etmek zor olabilir. Bir tavşanın yaşadığı ağrının derecesini değerlendirmek için genel kabul görmüş nesnel kriterler bulunmamaktadır ve bireyler ağrılı uyarılara verdikleri tepkilerde büyük düzeyde farklılıklar gösterebilirler (Barter, 2011).

Diğer evcil hayvan türlerinde, davranışa dayalı ağrı skorlama sistemleri geliştirilmiş ve başarılı bir şekilde klinik olarak uygulanmıştır (Holton ve diğerleri, 2001; Murrell ve diğerleri, 2008).

Bir av türü olarak tavşanlar, avlanmadan kaçınmak için zayıflıklarını gizleyecek şekilde gelişmişler ve bu nedenle yabancılar tarafından doğrudan gözlemlendiklerinde normal biçimde görünümünü korumak için ağrılarını gizleyebilirler. Sağlıklı tavşanlar parlak, uyanık, aktif ve çok meraklıdır; ancak endişeli veya korkmuş bir tavşan hareket etmez ve bu nedenle davranışı değerlendirilemez. Klinik olarak tavşanlar genellikle ağrıya karşı hareketsiz kalarak yanıt verirler ve bu nedenle ağrı seviyesini değerlendirecek çok az aktivite veya davranışa sahiptirler. Normal fizyolojik davranışlarını sergilemeleri için tavşanların kendilerini güvende hissettikleri bir ortamda barındırılmaları önemlidir. Davranışsal gözlemler en iyi, belirli durumlarda normal tavşan davranışı ve ideal olarak bireysel tavşanın davranışı hakkında ayrıntılı bilgiye sahip kişiler tarafından yapılmaktadır. Kalp frekansı, solunum frekansı ve kan basıncındaki değişikliklerin ağrı ile tutarlı olabilmesinin yanında bu değişikliklere başka çeşitli faktörler de neden olabilir. Bu parametreler karmaşık fizyolojik kontrol altındadır ve farmakolojik ajanlar, hastalık süreçleri, stres ve anksiyete tarafından değiştirilebilir (ve hastanede yatan, hasta veya yaralı herhangi bir tavşanın endişeli olması muhtemeldir) (Barter, 2011).

Ağrının davranışsal göstergeleri duruş, hareket veya yürüyüşteki değişiklikleri içerir. Hareket etmekten veya vücudun ağrılı bölgelerine temas etmekten (koruma) kaçınmak için duruş değiştirilir ve lokomotor aktivite genel olarak azalır (Flecknell ve Morton, 1991).

### **2.1.7.3. Tavşanlarda Ağrının Değerlendirilmesi**

Ağrı deneyimi fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri içeren çok boyutlu bir durumdur. Bu değişiklikler ağrı yaşayan tavşanlarda belirlenebilir ve değerlendirme araçları olarak kullanılabilir (Kohn ve diğerleri, 2007).

Ancak ağrının tanınması gözlemcinin bireyselliği, yaşı ve özneliği gibi faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca fizyolojik parametreler enfeksiyon ve stres gibi pozitif uyarılma ve eş zamanlı problemler tarafından da değiştirilebildikleri için sınırlı bir işleve sahiptirler ve böylece ağrıdan kaynaklanan değişiklikleri maskeleyebilirler (Benato ve diğerleri, 2019).

Davranış değişikliklerinin tavşanlarda ağrıyı değerlendirmek için daha güvenilir ve değerli bir yöntem olduğu düşünülür ve bu tür için normal kabul edilen davranışa dönüş, ağrının artık olmadığı veya analjezik tedavinin etkili olduğunun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Mayer, 2007).

#### 2.1.7.4. Tavşanlarda Ağrı Ölçekleri

Ağrı ölçekleri tavşanlarda daha kapsamlı bir ağrı değerlendirmesini yapmak ve ağrının yoğunluğunun nicelleştirilmesine izin vermek için kullanılabilir: puan ne kadar yüksekse, hayvanın çektiği ağrı seviyesi de o kadar yüksek olur. Bu ölçek uygulayıcının başarılı ağrı yönetiminin sağlanıp sağlanmadığını veya hayvanın ağrı hissetmesini önlemek için daha fazla analjezi gerekip gerekmediğini belirlemesine yardımcı olabilir (Benato ve diğerleri, 2019).

Kedi ve köpeklerin yanı sıra tavşanlar ve sıçanlar gibi laboratuvar hayvanlarında ağrıyı belirlemek için bilinen ilk girişim 1985'te yapılmıştır. 0 (normal) ile 3-4 (şiddetli) arasında bir ölçek kullanarak genel bir puan elde etmek için vücut ağırlığı, hayvanın görünümü, fizyolojik parametreler, provoke edilmemiş davranış ve dış uyaranlara davranışsal tepkiler gibi çeşitli değişkenler kullanılmıştır (Morton ve Griffiths, 1985).

Tavşan Yüz Buruştırma Ölçeği (Rabbit Grimace Scale) (RbtGS), laboratuvar ortamındaki tavşanlarda fiziksel parametrelerin yanında ağrı ve stresin tanımlanmasına yardımcı olmak ve ağrı teşhisini desteklemek amacıyla geliştirilmiş bir ağrı skor sistemidir. Yüz buruştırma ölçekleri popülerdir ve ağrıyı ölçmek için yüz ifadesindeki değişiklikler kullanılır. Son zamanlarda tavşanlarda da geliştirilmiş ve onaylanmıştır (Keating ve diğerleri, 2012).

RbtGS ile 5 farklı alan (orbita sıkılaşması, yanak düzleşmesi, burun deliği şekli, bıyık değişimi ve konumu, kulak şekli ve konumu) değerlendirilmektedir. Bu ölçekte 0 ağrı yok, 1 orta derecede ağrı var ve 2 bariz olarak ağrı var şeklinde puanlanabilir. Bu nedenle, bu puanları toplarken bir tavşan 0 (algılanabilir ağrı yok) ile 10 (şiddetli ağrı) arasında puan alabilir. Beşin üzerindeki herhangi bir puan, hayvanın ağrı duyduğunu göstermektedir (Varga, 2016).

RbtGS'nin kullanımı kolaydır, ancak bıyık pozisyonu gibi bazı yüz göstergelerinin değerlendirilmesi zor olabilir (Hedenqvist ve diğerleri, 2016).

Yüz buruştırma ağrı ölçekleri, yoğun bir klinik ortamda kullanımı hızlı ve güvenilir oldukları için çok popüler ağrı değerlendirme araçlarıdır (Mogil ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte ağrı deneyimi çok boyutludur ve ağrıyı değerlendirirken bileşik ağrı ölçekleri altın standart olarak kabul edilir (Duhn ve Medves, 2004).

Tavşanlara Özgü Yeni Bileşik Ağrı Skalası (CANCRS, Composite Pain Scale For Rabbit), yakın bir zamanda RbtGS ile fizyolojik parametreleri (pupilla genişlemesi, solunum frekansı, solunum paterni, kalp frekansı) ve davranışsal yanıtları (palpasyona yanıt, zihinsel

durum ve vokalizasyon) içeren bir klinik ağrı skalası (CPS) ile birleştirilerek tavşanlara özgü yeni bir bileşik ağrı skalası (CANCRS) tasarlanmıştır (Banchi ve diğerleri, 2020).

Bu ölçek, ağrı yoğunluğunu dört seviyede derecelendirmektedir (ağrı yok, rahatsızlık, orta derecede ağrı ve şiddetli ağrı). Genel ağrı ölçeği (CANCRS) ve iki bileşen unsuru: (RbtGS ve CPS) güvenilirlik ve geçerlilik açısından test edilmiştir. Buna göre, her iki unsurun da klinik bir ortamda güvenilir değerlendirme araçları olduğunu ve CPS' nin ise farklı ağrı seviyeleri arasında ayırım yapmadığını göstermiştir. Fizyolojik parametreler, stres ve enfeksiyon gibi eşzamanlı sorunlar tarafından değiştirilebildikleri için ağrıyı değerlendirirken sınırlamalar gösterebilir (Cooper ve diğerleri, 2009; Wenger, 2012).

Bristol Tavşan Ağrı Ölçeği (Bristol Rabbit Pain Scale) (BRPS), her biri dört ağrı yoğunluğuna (0, 1, 2 ve 3) sahip altı kategoriden (Davranış, Hareket, Duruş, Kulaklar, Gözler ve Bakım) oluşmakta ve toplam 0 ila 18 arasında puanlama yapılmaktadır. Bu ölçek çeşitli yöntemlerin bir kombinasyonu kullanılarak geliştirilmiştir. Grup tartışması ve tavşanların davranışsal gözlemine odaklanmaktadır. Ağrısı olan ve olmayan tavşanlara özgü ölçeğin öğelerini doğrulamak için perioperatif dönemde tavşanların davranış gözlemleri yapılır. BRPS, tavşanlara özgü parametrelere dayalıdır ve hem düz hem de sarkık kulaklı tavşanların ağrılarının değerlendirilmesine izin vermektedir (Benato ve diğerleri, 2021).

## **2.2. Analjezi**

Postoperatif olarak etkili bir şekilde ağrının giderilmesi, perioperatif bakıma ilave bir tedavi olarak düşünülmelidir. İnsanlarda stres ve kaygının yaşanan ağrının derecesini ve ağrı kesici ihtiyacını arttırdığına dair geniş kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca, veteriner hekimler hem sıkıntıyı ve rahatsızlığı hem de ağrıyı hafifletmekle ilgilenmelidir. Postoperatif ağrının giderilmesi küçük memeli hayvanların tamamı için önem arz eder, ancak tavşanlarda ve kobaylarda bunu sağlamak ameliyat sonrası komplikasyonsuz bir iyileşme sağlamak için özellikle önemlidir. Diğer türlerde olduğu gibi tavşanlarda da ağrıyı önlemenin en belirgin yolu analjezik ilaçların kullanılmasıdır, ancak ilaç seçimi ve uygulama zamanı dikkatle değerlendirilmelidir. Diğer önemli faktörleri de gözden kaçırmamak önemlidir, örneğin dokuların nazik bir şekilde ele alındığı dikkatli bir cerrahi teknik, postoperatif ağrı derecesini azaltır. Analjezik kullanımı ayrıca besleme, sıvı desteği ve genel hasta bakımı ile birleştirilmelidir (Flecknell, 2018).

### **2.2.1. Analjezinin Tanımı**

Analjezinin tanımı, Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'ne (IASP) göre: “Normalde ağrılı olan stimülasyona yanıt olarak ağrının olmaması” olarak ifade edilmektedir (IASP, 1979).

### **2.2.2. Analjezinin Sınıflandırılması**

Veteriner hekimlikte perioperatif analjezi sadece cerrahi bir işlem sonrası olumsuz etkileri ve komplikasyonları azaltmak için değil, aynı zamanda anestezi altındaki riskleri azaltmak için de büyük önem taşımaktadır (Bonnet ve Marret, 2005).

Doğru bir analjezi protokolü ağrıyı en aza indirmeyi amaçlar ve hayvanın normal davranışlar sergilemesini sağlayarak iyileşmeyi daha çabuk başlatır. Ağrı hem farmasötik hem de farmasötik olmayan yaklaşımlarla kontrol edilebilir. Farmasötik olmayan yaklaşımlar ağrı yönetimine yönelik multimodal bir yaklaşımın parçası olarak ilaç kullanılmayan yöntemler olarak tanımlanır (Corti, 2014).

Soğuk ve sıcak uygulamalar, akupunktur (Parmen ve diğerleri, 2015) ve düşük seviye lazer tedavisi gibi teknikler tavşanlarda anekdot olarak kullanılmaktadır (Cho ve diğerleri, 2004).

#### **2.2.2.1. Preemptif Analjezi**

Preemptif analjezi cerrahi prosedürün neden olduğu nosiseptif transmisyondaki fizyolojik sonuçlarını azaltmak için cerrahi işlem öncesinde başlatılan ve işlem sırasında uygulanan bir tedavidir. Nosiseptif yollardaki bu koruyucu etki nedeniyle preemptif analjezi ameliyat sonrası başlatılan benzer bir analjezik tedavisinden daha etkili olma potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak, postoperatif ani olarak ortaya çıkan ağrı azaltılabilmekte ve kronik ağrı gelişimi önlenmektedir (Woolf ve Chong, 1993).

Preemptif analjezinin sensitizasyonu azaltarak postoperatif hiperanaljezi ve allodini insidansını azalttığı düşünülmektedir (Ong ve diğerleri, 2005).

Sensitizasyonun azalmasının postoperatif ağrının büyüklüğünü ve süresini azalttığı düşünülmektedir. Postoperatif ağrı kontrolü için preemptif analjezi kavramı 1913'te, analjezik maddelerin cerrahi bir prosedürden önce uygulandıklarında daha etkili olduğunu öne süren klinik gözlemlere dayanan varsayımlarını temel alan Dr. George W. Crile tarafından öne sürülmüştür (Crile, 1913).

Genel olarak analjeziklerin preemptif olarak uygulanması, ağrıya tepki olarak sonradan analjeziklerin uygulanmasından daha başarılı ağrı yönetimi ile ilişkilidir (Muir ve Gaynor, 2002).

Ayrıca analjeziklerin preemptif veya cerrahi öncesi uygulanması genellikle cerrahi prosedür sırasında genel anestezi gereksinimlerini azaltır. Bu nedenlerle preemptif analjezi postoperatif ağrıya yol açabilecek prosedürler uygulanan tüm tavşanlar ve gelincikler için anestezi rejiminin bir parçası olmalıdır (Johnston, 2005).

Hayvanlarda yapılan çalışmalar preemptif analjezinin pozitif yönlerini göstermiş olsa da, insanlar üzerindeki klinik deneyler ilaç kullanımını kadar etkililik konusunda da tutarsızdır (Ong ve diğerleri, 2005).

Bu tutarsızlığa preemptif analjezinin tanımlanmasında bir tekdüzeliğin olmaması, metodolojideki farklılıklar gibi birçok faktör neden olabilir (Heck ve Mitchell, 2005).

#### **2.2.2.2. Multimodal Analjezi**

Multimodal analjezi farklı mekanizmalarla ve sinir sistemindeki farklı bölgelerde etki gösteren farklı analjeziklerin birleştirilmesiyle elde edilir ve bireysel analjeziklerin tek başına uygulanmasının olumsuz etkilerini azaltan aditif veya sinerjistik analjezi ile sonuçlanır (Kehlet ve Dahl, 1993).

Ameliyat sonrası ortaya çıkan karmaşık humoral ve nöronal yanıt perioperatif ağrı yönetimi için dengeli bir yaklaşım gerektirmektedir (Kehlet ve Dahl, 2003).

Bu nedenle multimodal analjezik yaklaşım cerrahi bölgeden omuriliğe nöral iletimi engellemek ve omurilik sensitizasyonunu azaltmak için bölgesel anestezi ve analjezinin kullanılmasıdır. Hayvan çalışmalarında iyi tanımlanmış ve gösterilmiş olan omurilik sensitizasyonunun insanlarda kanıtlanması zordur (Woolf, 2007).

Multimodal analjezi, etkinliği en üst düzeye çıkaran ve bir analjeziğin yan etkilerini en aza indirmeye çalışan optimal dozajlarda bireysel ajanların etkinliğini yakalar. Bu önemli kavram kombinasyon halinde kullanıldıklarında akut ağrının önlenmesinde veya tedavisinde sinerjistik etkilere sahip olabilecek farklı analjezi mekanizmalarına sahip ajanların teorisini kullanır. Bu rejimler uygulanan prosedür, bireysel ilaçların yan etkileri ve hastaların önceden var olan tıbbi durumları göz önünde bulundurularak hastalara bireysel olarak uyarlanmalıdır (Buvanendran ve Kroin, 2009).

Ağrı birçok şekilde önlenebilir ve azaltılabilir ve uzman görüşü, birlikte uygulanan iki veya daha fazla farklı tipte analjezik ilacın kombinasyonu olan multimodal bir yaklaşımın düşünülmesi gerektiğidir (Bonnet ve Marret, 2005).

Pet tavşanı hekimliğinde multimodal analjezi tavsiye edilmektedir (Longley, 2008; Wenger, 2012; Goldschlager ve diğerleri, 2013).

### **2.2.3. Analjezik Maddeler ve Tavşanlarda Kullanımları**

Akut ağrı cerrahi prosedürleri, travmayı ve çeşitli tıbbi durumları, özellikle de yangısal bir bileşenle ilişkili durumları takiben ortaya çıkabilir. Bir analjezi planı oluşturmak için ağrının şiddetini, olası süresini, hayvanın hospitalize edilip edilmeyeceğine ve mevcut monitörizasyon ve bakım düzeyini göz önünde bulundurmak faydalı olacaktır. İlaçlar daha sonra bir hayvanın bazı ilaç sınıflarının yan etkilerine duyarlılığını artırabilen altta yatan tıbbi veya fizyolojik koşullar gibi faktörlerle birlikte bu kriterleri ele alacak şekilde seçilebilir (Barter, 2011).

Akut ağrı tedavisi için kullanılan 5 ana ilaç sınıfı vardır: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), opioidler, lokal anestezipler, alfa 2 adrenerjik reseptör agonistleri ve diğer ilaçlar (N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, serotonin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanalı antagonistleri) (Barter, 2011).

#### **2.2.3.1. Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler)**

Bir grup olarak bu ilaçlar antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktiviteye sahiptir ve özellikle bir inflamatuvar bileşen varsa hafif ila orta şiddette akut veya kronik ağrının tedavisinde faydalıdır (Burke ve diğerleri, 2006).

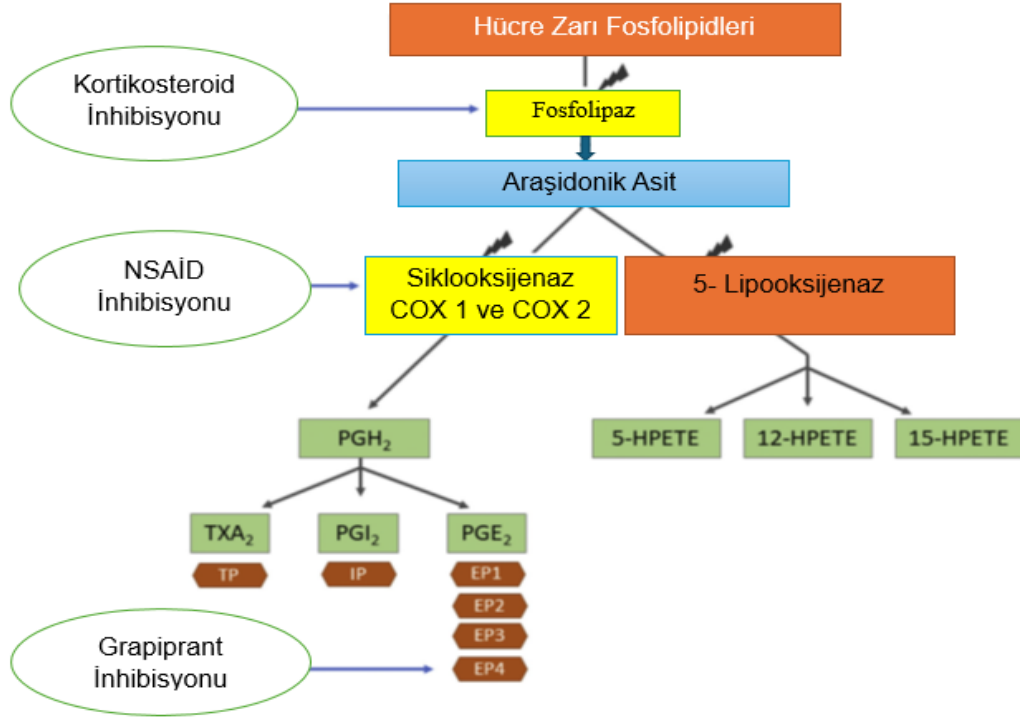
Bu ilaçlar opioidlerle sinerjistik olarak hareket ediyor gibi görünmekte olup NSAID'lerle kombinasyon halinde daha düşük opioid dozları kullanılabilir. NSAID'lerin etki başlangıcı yavaştır ve doz aralığı nispeten geniştir. Oral NSAID'ler postoperatif ağrı kontrolünü birkaç gün uzatmak için ve özellikle kronik olarak ağrılı durumların tedavisinde yararlıdır. Bu ilaçların diğer türlerde böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal ülserasyon ve trombosit fonksiyonunun inhibisyonu gibi iyi bilinen yan etkileri bulunmaktadır (Barter, 2011).

#### **2.2.3.1.1. Etki Mekanizması**

NSAID'ler, hücre zarında siklooksijenaz (COX) enzimlerinin ekspresyonunu inhibe ederek etki göstermektedirler (Flower ve Vane, 1972).

Bu enzimler, araşidonik asitten bazı prostaglandinlerin biyosentezinde esas olarak görev yapmaktadırlar (Şekil 2). En az iki tane COX izoformu bulunmaktadır (COX-1 ve COX-2). NSAID'ler spesifik COX enzimlerini inhibe ederek farklı biyolojik ve homeostaz fonksiyonlarından sorumlu prostaglandinlerin biyosentezini inhibe ederler. COX-1 çoğu hücrede yapısal enzim olarak ifade edilir. Prostaglandin biyosentezi yoluyla COX-1, tromboksan ve prostasiklin üretimi yoluyla vasküler homeostaz, gastrik mukus salgılanması ve bikarbonat üretimi yoluyla gastroproteksiyon ve renal perfüzyon (özellikle hipotansif koşullar altında) gibi fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde rol oynamaktadır (Monteiro ve Steagall, 2019).





**Şekil 2.** Siklooksijenaz (COX) bağımlı prostaglandin üretimine odaklanan araşidonik asit zincirinin basitleştirilmiş bir versiyonu (Monteiro ve Steagall, 2019).

COX-2 izoformu öncelikle doku yaralanmasından sonra salınır. Prostaglandin biyosentezi yoluyla endotoksinler, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi yangı mediatörlerinin üretiminden sorumludur (Kulkarni ve diğerleri, 2000).

Bu mediatörler, yangının ana belirtileri (ağrı, sıcaklık artışı, kızarıklık, şişme ve fonksiyon kaybı) ile karakterize edilen doku hasarına karşı inflamatuvar yanıtta katılırlar. Ağrı periferel nosiseptörlerin bu mediatörler (yani transdüksiyon) tarafından hassaslaştırılmasından ve bunun sonucunda nosiseptif girdinin omuriliğe iletilmesinden kaynaklanır. Periferden omuriliğe sabit ve güçlendirilmiş nosiseptif girdi aynı zamanda merkezi sensitizasyona neden olabilir (Lees ve diğerleri, 2004).

COX-2 ayrıca nöral, üreme ve böbrek dokularında ve ülser onarımında yapıcı bir rol oynayabilir. NSAID'ler, COX enzimlerinin aktivitesini inhibe ederek normal homeostazi bir düzeyde bozar ve olumsuz etkilerin gelişmesine neden olur. Selektif COX-2 inhibitörleri kullanılırken bile NSAID kaynaklı yan etki riski mevcuttur (Monteiro ve Steagall, 2019).

Eliminasyon karaciğerdeki metabolizmayı takiben renal sistem yoluyla gerçekleşmektedir. Bununla birlikte diğer türlerde dışkı eliminasyonuna yol açan bilier sekresyon raporları da bulunmaktadır (Rubio ve diğerleri, 1980; Lees, 2009).

### **2.2.3.1.2. Yan Etkiler**

Potansiyel yan etkiler prostaglandin inhibisyonunun mantığına dayalıdır ve gastrointestinal irritasyon, protein kaybına yol açan enteropati, böbrek hasarı ve trombosit agregasyonunun önlenmesi nedeniyle uzamış kanama süresini içermektedir (Monteiro ve Steagall, 2019).

NSAID'ler anoreksi, ishal ve kusma dahil olmak üzere gastrointestinal değişikliklere neden olabilir (Monteiro-Steagall ve diğerleri, 2013).

NSAID tedavisi insanlar için onaylanan NSAID formülasyonlarının evcil hayvanlara yanlışlıkla uygulanması nedeniyle oluşan gastrointestinal ülserasyon en yaygın predispozisyon faktörüdür (Lascelles ve diğerleri, 2005).

### **2.2.3.1.3. Tavşanlarda Kullanılan Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler)**

NSAID'ler ateş düşürücü (antipiretik), yangı giderici(antiinflamatuvar) ve ağrı kesici (analjezik) aktiviteye sahiptir (Mathews ve diğerleri, 2014).

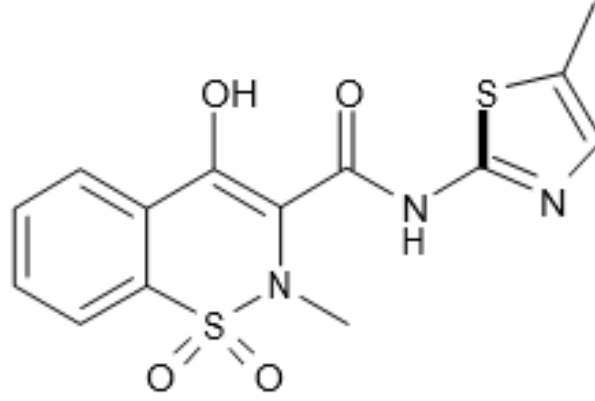
Tavşanlarda kullanılan yaygın olarak bildirilen NSAID'ler karprofen ve meloksikamdır (Barter 2011).

Flunixin meglumin ve ketoprofenin tavşanlarda da kullanıldığı bildirilmiştir (Coulter ve diğerleri, 2009), ancak bu türdeki etkinlikleri hakkında çok az düzeyde bilgi mevcuttur.

#### **2.2.3.1.3.1. Meloksikam**

Meloksikam insanlarda ve son zamanlarda bazı evcil hayvanlarda analjezik bir ajan olarak yaygın şekilde kullanılan yeni bir siklooksijenaz-2 (COX-2) seçici NSAID'tir. Diğer birçok NSAID'ten farklı olarak meloksikamın yüksek oral biyoyararlanımı ve uzun bir yarılanma ömrüne sahip olması meloksikamı veteriner hekimliğinde kullanım için çekici bir analjezik yapar (Turner ve diğerleri, 2006).

Meloksikam, piroksikama benzer bir enolkarboksimid NSAID'tir. Kimyasal tanımı 4 hidroksi-2-metil-N-(5 metil-2-tiyazolil)-2H-1,2 benzo-tiazin-3 karboksamid 1,1-dioksittir ve Şekil 3'te gösterildiği gibi bir kimyasal yapıya sahiptir (Fleischmann ve diğerleri, 2002).



**Şekil 3.** Meloksikamın kimyasal formülü (Fleischmann ve diğerleri, 2002).

Meloksikamın etki mekanizması prostaglandin sentetazı inhibe etmesi açısından muhtemelen diğer tüm NSAID'lerle aynıdır (Engelhardt, 1996).

Meloksikam hayvan modellerinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktivite göstermiştir (Engelhardt ve diğerleri, 1995).

Meloksikam temel olarak sitokrom P450 2C yoluyla tamamen farmakolojik olarak aktif olmayan dört metabolite metabolize olur. Değişmemiş meloksikamın metabolitleri ve eser miktarda (%0.2) idrar ve feçesle atılır. İlacın belirgin biliyer ve/veya enteral sekresyonu mevcuttur (Fleischmann ve diğerleri, 2002).

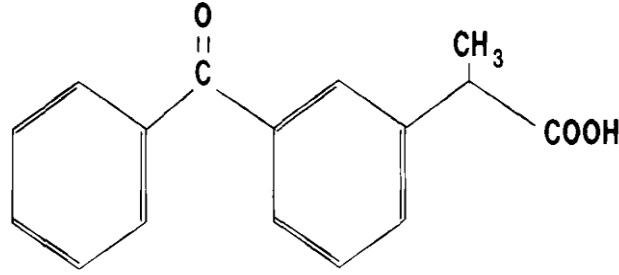
Meloksikam tavşanlar da dahil olmak üzere evcil hayvanlarda test edilmiş ve sık kullanılmakta olan bir NSAID'dir (Turner ve diğerleri 2006; Leach ve diğerleri 2009; Goldschlager ve diğerleri 2013). Sc, im ve oral olarak uygulanabilir. Tavşanlarda 0.6-1 mg/kg arası bir doz tavsiye edilmektedir (Meredith, 2015).

10 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapılan bir çalışmada tavşanlara 5 gün boyunca günde bir kez oral olarak verilen 0,3-1,5 mg/kg dozunda meloksikam ile tedavi edilebileceğini bildirmiştir (Turner ve diğerleri, 2006). Bu sonuçlar daha sonra doğrulanmış olup günde bir kez 0,2-0,3 mg/kg'luk dozda verilen meloksikam 10 günlük bir süre boyunca sekiz adet dişi Yeni Zelanda tavşanı tarafından tolere edilmiştir (Carpenter ve diğerleri, 2009).

2013 yılında oral olarak verilen meloksikamın farmakokinetiğini değerlendirmek için bir çalışma yürütmüştür. Altı Yeni Zelanda tavşanı üzerinde 5 gün boyunca günde bir kez 1 mg/kg dozunda test edilmiş ve iyi tolere edildiği bulunmuştur (Fredholm ve diğerleri, 2013). Bu sonuçlar daha sonra 29 gün boyunca günde bir kez 1 mg/kg meloksikam uygulamasının bu türde güvenli olduğunu ve belirgin bir yan etki tespit edilmediğini göstererek doğrulanmıştır (Delk ve diğerleri, 2014).

#### 2.2.3.1.3.2. Ketoprofen

Ketoprofen, süstitüe edilmiş 2-fenilpropionik asit grubuna ait nonsteroidal bir antiinflamatuvar ilaçtır. Yapısal formülü (2-(3-benzolfenil)-propiyonik asit), şekil 4'de gösterilmektedir; moleküler ağırlığı 254.29'dur (Kantor, 1986).



Şekil 4. Ketoprofenin yapısal formülü (Kantor, 1986).

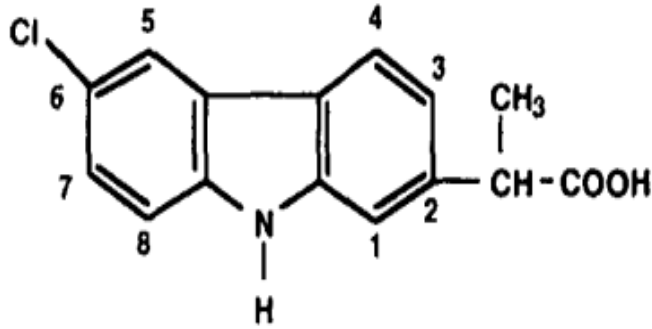
Propiyonik asit türevi grubunun oldukça güçlü ve güvenli bir nonsteroid antiinflamatuvar ilacı olan ketoprofen, ibuprofen prototipinden 3 yıl sonra, 1967'de Fransa'da sentezlenmiştir. Çeşitli hayvan modellerinde (sıçan, fare, tavşan, kobay ve güvercinler) ketoprofen, akut inflamasyona (artan vasküler geçirgenlik, ödem ve eritem), subakut inflamasyona (plörezi, apse ve granülom oluşumu) ve kronik inflamasyona karşı güçlü aktivite göstermiştir (deneysel artrit ve sinovit). Tüm NSAID'lerde olduğu gibi, ketoprofenin farmakodinamik aktivitelerinin fizyolojik temelini, araşidonik asit metabolizmasına müdahale ettiği varsayılmaktadır (Kantor, 1986).

Ketoprofen analjezik ve antipiretik etkileri olan arilkarboksilik asitten türetilen propiyonikler ailesine ait, steroid olmayan bir antiinflamatuvar ilaçtır. Siklooksijenaz 1 ve 2 (COX 1 ve COX 2) enzimlerini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek etki göstermekte bu da proinflamatuvar prostaglandin öncüllerinin üretimini azaltmaktadır. Çocuklarda ve yetişkinlerde inflamatuvar ve kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının, ağrının ve ateşin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Gallelli ve diğerleri, 2007).

Ketoprofenin bilinen yan etkileri arasında kardiyovasküler reaksiyonlar (periferik ödem), merkezi (baş ağrısı, uyuşukluk), dermatolojik (topikal kullanımdan sonra ciltte hassasiyet ve ışığa duyarlılık), kan (ödem, trombosit fonksiyon bozukluğu), karaciğer (artmış karaciğer enzimleri), gastrointestinal (kusma, ishal, ülser ve midede kanaması), göz, böbrek, solunum (astım), sistemik (terleme) gibi yan etkileri bulunmaktadır (Carbone ve diğerleri, 2013).

### 2.2.3.1.3.3. Karprofen

Karprofen zayıf siklo-oksijenaz inhibitörü özelliklere sahip bir NSAID'dir ve hafif ila orta şiddette akut ve kronik ağrıyı tedavi etmek için kullanılır. Tavşanlarda iv, sc ve oral olarak 2-4 mg/kg dozunda uygulanabilir (Hawkins, 2002; Carpenter ve Marion, 2017).



Şekil 5. Karprofenin kimyasal yapısı (Rahman ve diğerleri, 1993).

Yakın tarihli bir çalışma, tavşanlara ameliyat sonrası buprenorfin ile birlikte uygulanan 5 mg/kg karprofenin, kontrol grubuyla (sadece buprenorfin) karşılaştırıldığında yüz buruşurma skalası ağrı puanını azaltmadığını göstermiştir (Hedenqvist ve diğerleri, 2016).

### 2.2.3.2. Opioidler

Opioidler, orta ila şiddetli ağrının tedavisi için temel dayanak noktasıdır. Opioidler, mu ve/veya kappa opioid reseptörlerine bağlanarak analjezi sağlamaktadırlar. Bu reseptörler, çıkan nosiseptif girdiyi inhibe ederek, inen inhibitör yolları aktive ederek ve nörotransmitter salınımını azaltarak antinosiseptif etki uyguladıkları merkezi sinir sisteminde bulunur (Gutstein ve Akil, 2010).

Bu ilaçlar sistemik, oral, lokal (eklem içi) ve epidural veya subaraknoid yolla uygulanabilir. Memelilerde opioidlerin önemli yan etkileri arasında sedasyon, solunum depresyonu ve azalmış gastrointestinal motilite yer almaktadır. Gastrointestinal peristaltığın inhibisyonu, enterik nöronlar ve bağırsak kas hücreleri tarafından eksprese edilen mu ve/veya kappa opioid reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır (Shahbazian ve diğerleri, 2002).

Sistemik olarak uygulanan opioidlerin analjezik etkinliği, tavşanlarda bazı deneysel ağrı modellerinde değerlendirilmiştir. Buprenorfin, butorfanol, nalbuphine ve pentazosin, deney tavşanlarının tıraş edilmiş olan sırtlarına uygulanan lazere yanıt olarak cilt seğirmesi gecikmesini arttırmıştır. Bu çalışmada, 0,0075 mg/kg'dan 0,3 mg/kg'a artan buprenorfin dozlarının maksimum analjezi üzerinde çok az etkisi olduğu görülmüştür (cilt seğirmesinin uzamasıyla değerlendirildiğinde), ancak etki süresini en düşük dozda ortalama 150 dakikadan en yüksek dozda 780 dakikanın üzerine çıkarmıştır (Flecknell ve Liles, 1990).

Opioidler, önemli homolojiyi paylaşan G-proteinine bağlı reseptörler üzerinde etki gösterir. Mu, kappa ve delta olmak üzere üç opioid reseptör tipi tanımlanmıştır (Mansour ve diğerleri, 1995).

#### 2.2.3.2.1. Buprenorfin

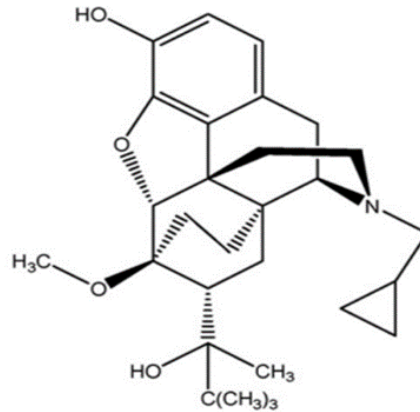
Buprenorfin kısmi agonist veya agonist-antagonist olarak sınıflandırılır. Mu reseptörlerinde kısmi agonist etkilere, kappa ve delta reseptörlerinde ise antagonist etkilere sahiptir. Buprenorfin, diğer opioidlere kıyasla biraz daha uzun etki başlangıcına ve daha uzun etki süresine sahiptir. Kısmi bir agonist olarak buprenorfinin analjezik ve solunum depresyonu tavan etkisi vardır. Sonuç olarak hafif ila orta derecede analjezi ve sedasyon sağlamada faydalıdır. Ameliyatın türüne ve tipine bağlı olarak şiddetli ağrı morfin, fentanil veya hidromorfon gibi tam agonistlerle destek tedavisi gerektirebilir. Ancak buprenorfin ameliyattan

önce kullanıldığında anesteziyi uzatabilir ve kullanılması gereken anestezik madde ihtiyacını azaltabilir (Lester ve diğerleri, 2012).

Murphy ve diğerleri (2010), tavşanlara anesteziden 1 saat önce subkutan olarak 0,03 mg/kg dozda buprenorfin verildiğinde medetomidin-ketamin ile sağlanan cerrahi anestezinin uzadığını göstermişlerdir.

Shafford ve Schadt (2008), tavşanlarda kolorektal distansiyondan önce (0,06 mg dozda iv) buprenorfin verildiğinde, hayvanın bu zararlı uyarana tepkisini azalttığını göstermişlerdir. Bu nedenle, preemptif olarak kullanıldığında bunun viseral analjezi için kabul edilebilir bir ajan olduğu sonucuna varmışlardır.

Buprenorfin bir  $\mu$  opioid reseptörü kısmi agonisti olup morfinden yaklaşık 25 kat daha güçlüdür. Etkileri morfine benzer ancak birçok modelde daha düşük düzeyde maksimum etkinliğe sahiptir. Ancak buprenorfin kronik ağrıda morfinden daha etkili olabilir. Buprenorfinin güvenlik profili çok geniştir ve terapötik dozların üzerinde bile kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde küçük olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Morfinden farklı olarak buprenorfin daha az bulantı ve kusmaya neden oluyormuş gibi görünse de meydana gelebilmektedirler. Buprenorfin, kedilerde morfine kıyasla daha az yan etki yaratabilir (Kukanich ve Wiese, 2015).



**Şekil 6.** Buprenorfinin kimyasal yapısı (Prommer, 2015).

Zirve etkileri, morfine benzer şekilde, iv uygulamadan yaklaşık 45-90 dakika sonra ortaya çıktığı görülmekte olup klinik olarak anlamlı etkiler iv doz uygulamasından sonraki 20 dakika içinde ortaya çıkmaktadır (Pieper ve diğerleri, 2011).

Buprenorfin, tam  $\mu$  agonistlerin etkilerini antagonize edebilir, ancak antagonizmanın derecesi tam olmayabilir. Buprenorfinin önceden uygulanmasının,  $\mu$  opioid reseptörüne çok daha fazla afinitesi nedeniyle, tam  $\mu$  agonistlerinin daha sonraki uygulamasını daha az etkili veya etkisiz hale getirdiğine inanılmaktadır (Goyenechea Jaramillo ve diğerleri, 2006).

Bu etkileşimin derecesi muhtemelen bağıl dozlara, dozlar arasındaki zamanlamaya, türe ve nosiseptif ortamın türüne göre belirlenir. Analjezik etki süresinin doza, uygulama yoluna, türe, ağrı şiddetine ve ilaca bireysel yanıtı bağılı olarak morfinden daha uzun, 4-8 saatten 12 saate kadar olması beklenmektedir (Kukanich ve Wiese, 2015).

### **2.3. Tavşanlarda Orşiektomi Operasyonu**

#### **2.3.1. Orşiektominin (Kastrasyon) Endikasyonları ve Cerrahi Öncesi Hususlar**

Erkek tavşanlarda orşiektominin (kastrasyon) endikasyonları arasında üremenin önlenmesi, özellikle tam olarak cinsel olgunluğa erişmeden önce yapıldığında saldırganlık, cinsel davranış ve idrarla işaretlemeye azalma (Richardson ve Flecknell, 2006) ve testis neoplazisinin önlenmesi bulunmaktadır (Suzuki ve diğerleri, 2011; Maratea ve diğerleri, 2007; Anderson ve diğerleri, 1990).

Tavşanlar, yaklaşık 10 haftalık yaşta testisler hemiskrotal keseler içinde elle hissedilir hale gelir gelmez kastre edilebilirler (Harcourt-Brown ve Chitty, 2013).

#### **2.3.2. Hastanın Konumlandırılması ve Hazırlanması**

Operasyon öncesi genel anestezi uygulanır, tavşan sırtüstü yatırılır ve hassas deriyi travmatize etmemeye dikkat edilerek preskrotal alan, hemiskrotal keseler ve prepusyum derisi tıraş edilir. Ensizyon hattında subkutan olarak lokal anestetik enjekte edilebilir ve testis blokları gerçekleştirilir. Cerrahi bölge aseptik olarak hazırlanır.



### 2.3.3. Yaklaşım

Orşiektomideki cerrahi yaklaşım skrotal, preskrotal veya abdominal şeklinde olabilmektedir (Richardson ve Flecknell, 2006; Millis ve Walshaw, 1992; Capello, 2005).

#### 2.3.3.1. Skrotal Yaklaşım

Skrotal açık-kapalı teknik, kısa işlem süresi avantajına sahip iken çift ensizyon gerektirmekte olup operasyona hazırlık sırasında skrotal deri kolayca irrite olabilir ve operasyon yarasının tavşanların yaşadığı kafes altlığı yoluyla kontaminasyonu mümkündür (Szabo ve diğerleri, 2016).

Testisin ventral kısmındaki skrotal deriye ensizyon yapılır. Testis ensizyon hattından dışarı çıkarılırken yavaşça serbest bırakılır ve dışarı çıkarılır. Testis ve tunika yavaşça çekilir. Tunika içindeki damarlar, vas deferens ve testis pedikülü kaudal olarak açığa çıkarılır. Tunika vajinalisin açılması tunikanın içindeki yağ yastığının çıkarılmasını sağlar bu sayede testis kolaylıkla dışarı çıkarılabilir. Tunika vajinalisin kaudal ucu ile skrotal deri arasındaki bağlantı parçası dikkatle kesilerek testisin daha fazla dışarı çıkması sağlanır. Tunika vajinalisin pedikülü arter forsepsi ile pedikül tabanına doğru iki kez klemplenir. Her bir klemplenmiş bölge 3-0 veya 4-0 sentetik emilebilir dikiş materyali ile ezilmiş dokuya sıkıca ligatüre edilir. Böylece tunika içindeki damarlar ve vas deferens ligatüre edilir ve daha önce açılmışsa inguinal kanal kapatılır (Szabo ve diğerleri, 2016).

Tavşan büyük veya obez ise veya tunika anormal derecede kalınsa güvenlik için bir transfiksasyon dikişi kullanılabilir veya tunika kapatılmadan önce damarlar ayrı ayrı ligatüre edilmelidir. Damarlar, vas deferens ve tunika ligatürün üzerinden kesilir ve testis uzaklaştırılır. Daha sonra ligatürlerde kanama olup olmadığı kontrol edilir. Hiçbir deri dikişine gerek yoktur ve kendi kendine travmayı tetikleyebileceği için bundan dikiş uygulanmaması daha iyidir. Gerekirse doku yapıştırıcısı kullanılabilir (Szabo ve diğerleri, 2016).

### **2.3.3.2. Preskrotal Yaklaşım**

Preskrotal yaklaşım sadece bir insizyon gerektirir ve cerrahi alanın steril olarak hazırlanması skrotal yaklaşıma göre daha kolaydır. Ancak işlem süresi genellikle daha uzundur (Szabo ve diğerleri, 2016).

Median hat üzerinde tek bir preskrotal ensizyon yapılır ve inguinal bölgeye doğru künt diseksiyon yapılır. Testis pedikülü kavranır ve geri çekilir ve testis yukarı çekilerek dışarı çıkarılır. Tunika vajinalisin kaudal ucu ile skrotal deri arasındaki bağlantı açıkça ayrılır. Tunika vajinalis yağ dokusunu uzaklaştırmak ve pedikülün daha ince olmasını ve ligatürünü kolaylaştırmak için açılabilir. Daha sonra pedikül fasyadan kurtarılır, ezilir ve ligatüre edilir, böylece tunika vajinalis kapatılır. Ligatürün distalindeki tunik rezeke edilmelidir. Deri ensizyonu tek veya çift kat olarak kapatılmalıdır (Szabo ve diğerleri, 2016).

### **2.3.3.3. Abdominal Yaklaşım**

Abdominal yaklaşım abdominal boşluğa girmeyi gerektirdiğinden daha ağırlıdır ve inguinal veya hemiskrotal fitıkların tedavisi veya gerçek kriptorşizmin tedavisi için kullanılmalıdır (Capello, 2005).

## **2.4. Tavşanlarda Fizyolojik Parametreler ve Monitörizasyon**

### **2.4.1. Monitörizasyonun Önemi**

Anestezi ve ameliyat sırasında bir hayvanın kısa süreli refahından sorumlu olan temel vücut sistemleri merkezi sinir sistemi (MSS), kardiyovasküler sistem ve solunum sisteminden oluşur. Bu sistemlerin üçü de işlevlerini etkileyen normal homeostatik mekanizmalar bozulduğunda anesteziden önemli ölçüde etkilenmektedirler. Anestezi monitörizasyonu cerrahi bir prosedür sırasında vücuttaki tüm sistemlerde meydana gelen riskin boyutunun farkına varılmasına ve hayvanda istenmeyen uzun vadeli etkileri önlemek için anestezi protokolünde ayarlamalar yapılmasına olanak tanımaktadır. Monitörizasyonun etkili olabilmesi için

problemin erken belirlenmesi, değişikliklerin doğru yorumlanması ve uygun müdahale olarak üç temel sürecin sağlanması gerekmektedir (Mason ve Brown, 1997).

#### **2.4.2. Kardiyovasküler Sistemin Monitörizasyonu**

Kardiyovasküler sistem sadece yeterli dolaşımın olup olmadığını belirlemek için değil, aynı zamanda birçok anestezi maddenin kardiyovasküler sistemde depresif özelliklere sahip olması nedeniyle de monitörize edilmelidir. Kalp frekansının belirlenmesi palpasyonla, bir stetoskopla yapılan oskültasyonla veya özofagal stetoskopunun kullanılmasıyla sağlanabilir. Bradikardi veya taşikardinin varlığını belirlemek için kullanılan her hayvanın normal dinlenme sırasındaki kalp frekansının bilinmesi gerekmektedir (Lester ve diğerleri, 2012).

Tavşanların nispeten küçük bir kalbi vardır. Kalp ağırlığı tavşanın toplam vücut ağırlığının yalnızca % 0,2'sini temsil ederken köpeklerde bu oran % 0,76'dır. Tavşanlarda kalp frekansı 180-300 atım/dakika arasında değişebilir ve daha yüksek kalp frekansı sıklıkla strese bağlı artan sempatik tonus nedeniyle görülmektedir (Sohn ve Couto, 2012).

Nabız hızı ve karakteri erişilebilir bir bölgenin (Safenöz, karotis, femoral, lingual, auriküler veya kuyruk arterleri) palpasyonu ile belirlenebilir. Kemirgenlerde parmaklardan alınan nabız tespiti zor ya da imkansız olabilir. Kapiller dolum süresi (CRT) 2 saniyeden az olmalıdır ve uzamış bir CRT yetersiz doku perfüzyonunun göstergesi olabilir. Kalp fonksiyonunu yeterli şekilde değerlendirebilmek için kalp frekansı, nabız hızı, nabız karakteri ve CRT toplu olarak değerlendirilmelidir (Lester ve diğerleri, 2012).

#### **2.4.3. Solunum Sisteminin Monitörizasyonu**

Anestezi altındaki hayvanların yeterli gaz değişimine sahip olup olmadığını belirlemek için solunum sistemini değerlendirmek gereklidir. Solunum frekansı göğüs veya karın duvarının doğrudan gözlemlenmesi, oskültasyon ve rezervuar torbası hareketinin gözlemlenmesi dahil olmak üzere çeşitli yollarla belirlenebilir. Kemirgenlerde solunum hızını görsel olarak değerlendirmek zor olabilir. Solunum derinliği ve karakteri de bradipne, taşipne veya apne gibi anormallikler açısından izlenmelidir (Lester ve diğerleri, 2012).

Dinlenme halindeki tavşanlarda normal solunum frekansı dakikada 30 ila 60 arasındadır. Dinlenme sırasında diyafram interkostal kaslardan ziyade kas kasılmaları için kullanılır. Tavşanın ağız açık bir şekilde yaptığı solunum normal değildir ve ciddi bir solunum sistemi probleminin veya agonal solunumun bir göstergesidir ( Johnson-Delaney ve Orosz, 2011).

#### **2.4.3.1. Oksijen Satürasyonunun Monitörizasyonu**

Puls oksimetre hemoglobinin oksijen satürasyon seviyesini yansıtır. Puls oksimetreler aynı zamanda kızılötesi (IR) diyotların altındaki kanın pulsatile akışından kalp frekansını da belirler. Problar parmaklara/patilere, dile, kuyruğun proksimal kısmına ve kulağa yerleştirilebilir. İkincisi deksmedetomidin gibi periferik vazokonstriksiyona neden olan bazı anesteziğin kullanıldığı tavşanlarda düşük sonuçlar gösterebilir (Lester ve diğerleri, 2012).

Puls oksimetre bir ışık kaynağı ve fotodetektör aracılığıyla dokuların ışık emilimini ölçen ve kandaki hemoglobinin oksijen doygunluğu seviyesini gösteren bir alettir. Hemoglobinin oksijen doygunluğu ( $SaO_2$ ), arteriyel kandaki kısmi oksijen basıncıyla ilişkili olup her  $PaO_2$  değeri için oksijenle doyurulmuş hemoglobinin karşılık gelen bir yüzdesi vardır. Yeterli arteriyel oksijenasyon 60 mm Hg'den büyük (ve ideal olarak  $> 90$  mmHg) minimum  $PaO_2$  değerini gerektirmektedir. 60 mmHg'lik  $PaO_2$ , arteriyel kandaki hemoglobinin % 90 doygunluğuna karşılık gelmektedir. Puls oksimetre kullanılarak hemoglobin doygunluğundaki değişiklikler sürekli olarak monitörize edilebilir.  $SaO_2$  değeri %90'ın altına düştüğünde hayvan hipoksemik hale gelir ve belirtildiği gibi %100 oksijen uygulamak, endotrakeal entübasyon ve ventilasyona yardımcı olmak gibi oksijenizasyonu düzeltmek için adımlar atılmalıdır. Ayrıca yanlışlıkla düşük oksimetre değerleri oluşturabilecek bir takım durumlar da bulunmaktadır. Puls oksimetre büyük ölçüde iyi periferik perfüzyona bağlı olduğundan hipotansiyon ve hipotermi doğruluğu olumsuz etkileyemektedir. Hareket artefaktları (hastanın hareketi veya titremesi) ve parlak olmayan ışık kaynakları (floresan ışıklar, ameliyat ışıkları, ısı lambaları), probun bir sinyali tespit etme yeteneğini engelleyebilmektedir.  $SaO_2$ 'yi bildirmenin yanı sıra puls oksimetre sıklıkla kalp frekansı için de bir değer vermektedir. Kalp frekansı değeri nabızın palpe edilmesiyle veya oskültasyonla elde edilen gerçek kalp frekansıyla önemli ölçüde farklılık gösteriyorsa rapor edilen  $SaO_2$ 'nin doğruluğu sorgulanmalıdır. Puls oksimetre problemleri dil gibi pigmentless, tüysüz dokulara yerleştirildiğinde en iyi sonucu vermektedir. Küçük laboratuvar hayvanı türlerinde yararlı olabileceği kanıtlanabilen termometre gibi rektal olarak

yerleştirilen probalar artık özel olarak veteriner hekimliği için tasarlanmaktadır (Mason ve Brown, 1997).

#### **2.4.4. Vücut Sıcaklığının Ölçülmesi (Termometri)**

Vücut sıcaklığı bir hayvanın sağlık durumunu değerlendirmede temel bir parametredir. Merkezi vücut sıcaklığı derin vücut bölgelerinin veya hipotalamusun ölçümüdür (Goodwin, 1998).

Merkezi vücut sıcaklığı gerçek standart olmasına rağmen bu ölçümler karın içi radyoteleometri, pulmoner arter kateterizasyonu, özofagus problemleri ve idrar kesesi kateterizasyonu gibi invaziv prosedürler gerektirmektedir (Fuller ve Mitchell, 1999; González ve diğerleri, 2002; Goodwin, 1998).

Klinik şartlarında rektal yoldan ölçülen vücut sıcaklığı hayvanın vücut sıcaklığını öğrenmek için en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu teknik kısıtlama ve müdahale gerektirse de minimal invaziv bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Chen ve White, 2006).

Küçük laboratuvar hayvanları, yüksek yüzey alanı/vücut kütle oranları nedeniyle hipotermiye eğilimlidir. Tüylerin tıraş edilmesi, sıvı dezenfektanların uygulanması, soğuk yüzeylerle temas ve bazı preanestetik ve anestezi maddelerinin (soğuk, kuru inhalan anestezi) uygulanması ısı kaybını daha da artırır (Lester ve diğerleri, 2012).

Anestezi sırasındaki hipotermi anestezi maddelerinin etki süresinin uzaması (inhale ve enjekte edilebilir), anestezi sonrası uyanma süresinin uzaması, ameliyat sırasında artan kan kaybı, allojenik transfüzyon gereksinimlerinin artması, cerrahi yara enfeksiyonlarının görülme insidansının artması, periferik yara dokularında hipoksi indüksiyonu, bağışıklık sistemi fonksiyonunun bozulması ve postoperatif istenmeyen miyokard ataklarının riskinin artması gibi insanların postoperatif komplikasyonlar yatkın hale gelebileceğini göstermiştir. (Reynolds ve diğerleri, 2008).

Bu yüzden tüm anestezi süresi boyunca termal destek (masa örtüleri, ısıtma yastıkları, basınçlı hava ısıtma cihazları, sıcak su battaniyeleri ve ılık sıvılar) sağlamak zorunludur. Vücut sıcaklığını ölçmek için uygun boyutta bir termometre kullanılmalıdır. Merkezi vücut sıcaklığı özofagus sıcaklığı probunun kullanılmasını gerektirir. Alternatif olarak çoğu nabız oksimetrelerinde sıcaklık problemleri mevcuttur ve rektal olarak yerleştirilebilir veya vücudun düz

bir yüzeyine uygulanabilir. Ayrıca bir hayvanın merkezi vücut sıcaklığını önceden belirlenmiş bir aralıkta tutmak için rektal sıcaklık problemlerini kullanan geri bildirim kontrollü ısıtma cihazları da mevcuttur (Lester ve diğerleri, 2012).

Yetişkin bir Yeni Zelanda tavşanının dinlenme halindeki normal vücut sıcaklığı 38,5–39,5°C (101,3–103,1°F) arasındadır (Ruckebusch ve diğerleri, 1991). Tavşanlar 20°C'nin (68°F) üzerindeki sıcaklıklardan rahatsız olurlar ve 28°C'nin (82°F) üzerindeki sıcaklıklarda önemli ölçüde strese maruz kalabilirler (Sohn ve Couto, 2012).

#### **2.4.5. Postoperatif Monitörizasyon**

Postoperatif monitörizasyon ameliyattan sonraki ilk 7 gün boyunca veya varsa deri dikişleri ve staplerler alınmaya kadar daha sık olmasa da günde en az bir kez yapılmalıdır. Hayvanlar iştah, su alımı, vücut ağırlığı, idrar çıkışı, dışkı çıkışı, dehidrasyon durumu, ensizyon hattının görünümü, vücut sıcaklığı ve yaşamsal belirtiler ve ağrıyı gösteren davranışlar gibi parametreler açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu durum özellikle tavşanlarda kobaylarda ve çinçillalarda önemli olup ileus bu türlerde yaygın ve ciddi bir postoperatif komplikasyondur (Lester ve diğerleri, 2012).

#### **2.5. Tavşanlarda Serum Kortizol Düzeyi ve Ağrı İle İlişkisi**

Kortizol adrenal korteksin zona fasikülatası tarafından üretilen ve strese yanıtta rol oynayan bir glukokortikoiddir. Kortizol kan basıncı ve kan şekeri üzerinde yükseltici, bağışıklık sistemi üzerinde ise baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Kortizol seviyelerinin günlük ritim ve diğer çevresel etkilere göre değiştiği bilinmektedir (Washington ve Van Hoosier, 2012).

Tavşandaki adrenal hormonların referans seviyeleri 2,6-3,8 µg/dl kortizol ve 1,54 µg/dl kortikosteronu içermektedir. Kortizol tavşanlarda bulunan baskın steroid hormondur (Fecteau ve diğerleri, 2007).

Tavşanlarda elle tutma ve kısıtlamaya bağlı oluşan stres yaşa ve zorlanmaya bağlı olarak steroid salınımına neden olabilmektedir (Redgate ve diğerleri, 1981). Steroidler bazı biyokimyasal analizleri etkileyebilir (Lindena ve Trautschold, 1986). Bu yüzden stresin laboratuvar sonuçları üzerindeki etkisini azaltmak için tavşanlarda tutma yöntemlerini, kan

alma tekniğini ve anestezi uzunluğunu standardize etmek önemlidir (Washington ve Van Hoosier, 2012).

Yeni Zelanda Beyaz tavşanlarında gaz anesteziğin etkisi üzerine yapılan bir çalışmada halotanın serum kortikosteron düzeylerini artırdığı bulunurken izofluranın ise bu türde kortikosteron ve serotonin düzeylerini artırdığı belirlenmiştir (Gil ve diğerleri, 2007).

Yeni Zelanda Beyaz tavşanlarında yapılan bir çalışmaya göre grup halinde barındırılmanın bireysel olarak barındırılan tavşanlara göre daha düşük beyaz kan hücresi sayısı ve daha yüksek plazma kortizol seviyeleri ürettiğini göstermiştir (Fuentes ve Newgren, 2008). Sıcaklık stresinin tavşanlarda kortizol düzeylerinde artışa neden olduğu da belirlenmiştir (De la Fuente ve diğerleri, 2007). Lökositlerdeki değişiklikler kortizol seviyelerindeki değişikliklerle ilişkilidir (Toth ve Krueger, 1989).

Stres adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenalinin artan salınımından dolayı kan basıncında artışa neden olur (Washington ve Van Hoosier, 2012).

Stres hem fiziksel hem de psikolojik sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Aşırı stres bağışıklık, kardiyovasküler, nöroendokrin ve merkezi sinir sistemlerinde olumsuz sonuçlara yol açabilir (Anderson, 1998). Özellikle kronik stres endokrin sisteminin glukokortikoidleri serbest bırakmasını içeren “savaş ya da kaç” tepkisinde salınan kimyasalların sürekli yüksek seviyeleri nedeniyle ciddi bir etkiye sahip olabilir (Edwards, 2012; Whirledge ve Cidlowski, 2013).

Kortizolün biyokimyasal strese yanıt olarak salgılanması sağlık ve ayırt etme olaylarında hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin iyi karakterize edilmiş baskılanmasına katkıda bulunur (Oswald ve diğerleri, 2006; Staab ve Maser, 2010; Juster, 2010).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK)'nin 14.06.2022 tarih ve 64583101/2022/53 sayılı onayı ile yürütüldü (Ek-1).

Çalışma materyalini 24 adet erkek, 8 ay-3 yaş arası, 2.5-5.5 kg arasında Yeni Zelanda Beyaz Tavşanı ((New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*)) oluşturdu. Tavşanlar Manisa ilinde bulunan sertifikalı bir tavşan üretim çiftliğinden temin edildi.

Tavşanlar bireysel kafeslerde barındırıldı. Kafesler günlük olarak temizlendi ve altlık materyali olarak odun talaşı ve buğday samanı kullanıldı. Hayvanların barındırıldıkları ortam 18-22°C sıcaklıkta, %30-%70 nem oranında merkezi olarak havalandırılmış olup ortam 12 saat gece 12 saat gündüz olacak şekilde otomatik olarak aydınlatıldı.

Yem ve su kafes içinde sürekli hazır olarak bulundurulurken ad-libitum beslenme uygulandı. Yem materyali olarak standart tavşan yemi ve kuru yonca kullanıldı. Tavşanlar üretim çiftliğinden getirildikten sonra adaptasyonlarının sağlanması amacıyla 7 gün süreyle beklenildi. Daha sonra yapılan klinik muayene sonucunda sağlıklı olduklarından emin olunduktan sonra çalışmaya başlandı.



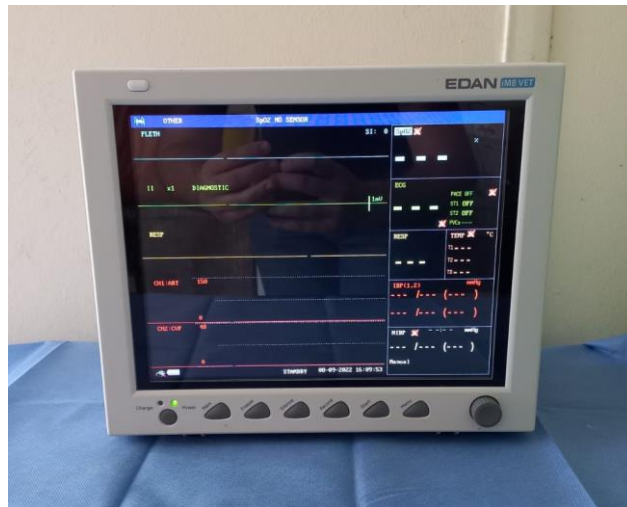


**Resim 1.** Çalışmada kullanılan tavşanlar ve barındırıldıkları kafesler

### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar

#### 3.1.2.1. Hasta Başı Monitörü

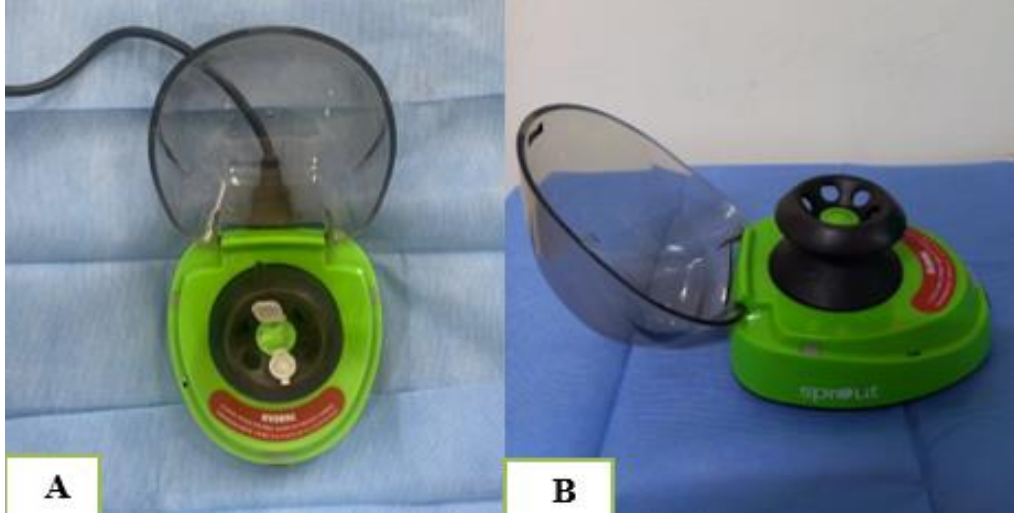
Çalışma kapsamındaki tavşanlar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında bulunan Resim 2’de görülmekte olan Hasta Başı Monitörü (EDAN IM8 VET, Shenzhen, P. R. China) kullanılarak monitörize edildiler.



**Resim 2.** Çalışmada kullanılan hasta başı monitörü

### 3.1.2.2. Santrifüj Cihazı

Çalışma kapsamında tavşanlardan alınan kan Resim 3'te gösterilen santrifüj cihazı (Sprout® Heathrow Scientific, Amerika) ile santrifüj edilip serum elde edildi.



**Resim 3.** (A,B) Çalışmada kullanılan santrifüj cihazı

### 3.1.2.3. Otomatik Pipet

Çalışma kapsamında, Resim 4'de gösterilen otomatik pipet (Biohit® Proline® 10-100 mikrolitre, Helsinki, Finlandiya) santrifüjü takiben oluşan serumun tüplere alınması için kullanıldı.



**Resim 4.** Çalışmada kullanılan otomatik pipet

#### 3.1.2.4. Dijital Termometre

Çalışma kapsamında Resim 5'te gösterilen dijital termometre (Nimo Med<sup>®</sup>, KD-204 Dijital Derece, Yancheng, Çin) rektal yoldan vücut sıcaklığının ölçülmesi amacıyla kullanıldı.



**Resim 5.** Çalışmada kullanılan dijital termometre

#### 3.1.3. Kullanılan Anestezik ve Analjezikler

Çalışmada preanestezik madde olarak medetomidin (medetomidin hidrokloride, 1mg/ml, Domitor<sup>®</sup>, Pfizer, İstanbul) anestezik madde olarak dissosiyatif anestezik olan ketamine (ketamine hidrokloride, Ketazol<sup>®</sup> % 10, 100 mg/ml, İnterhas, Ankara) kombine olarak kullanıldı.

Çalışmada analjezik olarak meloksikam (Melosym<sup>®</sup>, 5 mg/ml, İpm, İstanbul) ketoprofen (Ketojezik<sup>®</sup>, 100 mg/ml, Teknovet, İstanbul) ve buprenorfin (Simbadol<sup>®</sup>, 1,8 mg/ml, Zoetis) kullanıldı.

### 3.1.4. Laboratuvar Analizinde Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

#### 3.1.4.1. Tavşan Kortizol Kiti

Çalışma kapsamında, Resim 6’da gösterilen tavşan kortizol kiti (Elabscience® QuicKey Pro Rabbit Cortisol ELISA Kit, Houston, Texas, U.S.A) tavşanlarda serum kortizol düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanıldı.



**Resim 6.** (A, B) Çalışma kapsamında kullanılan tavşan kortizol kiti (Elabscience® QuicKey Pro Rabbit Cortisol ELISA Kit, Houston, Texas, U.S.A)

#### 3.1.4.2. ELİSA Mikroplate Okuyucu Cihazı

Çalışma kapsamında, Resim 7’de gösterilen ELİSA mikroplate okuyucu cihazı (Optic Ivymen System® Microplate 2100-C okuyucu cihazı, İspanya) ELİSA kitinin okutulması amacıyla kullanıldı.



**Resim 7.** Optic Ivymen System® Microplate 2100-C okuyucu cihazı

### **3.2. Yöntem**

Çalışma öncesi tüm tavşanlar klinik muayeneden geçirildi ve sağlıklı olduklarından emin olunduktan sonra çalışmada kullanıldılar. Her gruptaki tavşan için Tablo 2'deki form oluşturuldu ve dolduruldu.

**Tablo 2.** Doktora tez çalışma protokol formu

DOKTORA TEZ ÇALIŞMA PROTOKOL FORMU		Tarih:	
<u>Çalışma Grubu/No:</u>	<u>Vücut Ağırlığı (kg):</u>		
<u>Medetomidine dozu (mg/kg):</u>	<u>Analjezik Türü:</u>		
<u>Medetomidine miktarı (ml):</u>	<u>Analjezik Dozu (mg/kg):</u>		
<u>Ketamine dozu (mg/kg):</u>	<u>Analjezik Miktarı (ml):</u>		
<u>Ketamine miktarı (ml):</u>	<u>Enjeksiyon Saati:</u>		
<u>Enjeksiyon Saati:</u>			
<u>Anestezi Başlangıç Saati:</u>	<u>Anestezi Bitiş Saati:</u>		
<u>Operasyon Başlangıç Saati:</u>	<u>Operasyon Bitiş Saati:</u>		
<b>MONİTÖRİZAYON</b>			
	<b>Preoperatif</b>	<b>İntraoperatif</b>	<b>Postoperatif</b>
<b>Vücut Sıcaklığı (°C)</b>			
<b>Kalp Frekansı (Dakika<sup>-1</sup>)</b>			
<b>Solunum Frekansı (Dakika<sup>-1</sup>)</b>			
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>			
<b>SAVUNMA REAKSİYONU(AĞRI SKORU)</b>			
<b>Tavşan Ağrı Skorlama Sistemi</b>			
<b>Skor 0</b>	Herhangi bir ağrı reaksiyonu yok ve kaslar gevşek		
<b>Skor 1</b>	Artmış kas tonusu, hafif alt çene hareketi ve arka ekstremitelerin hafif oynatılması		
<b>Skor 2</b>	Diş gıcırdatma ve arka ekstremitelerin tamamen hareket ettirilmesi		
<b>Skor 3</b>	Vokalizasyon (bağırma) ve arka ayakların yere sertçe vurulması		

### 3.2.1. Tavşanların Gruplandırılması ve Analjezi Protokolü

Çalışmada materyalini oluşturan 24 tavşan her biri altışarlı olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki tavşanlar kontrol grubu olduğu için herhangi bir analjezik madde kullanılmadı. İkinci gruptaki tavşanlara orşiektomiden 30 dakika önce analjezik madde olarak 1 mg/kg

dozunda meloksikam intramuskuler (im), üçüncü gruptaki hayvanlara 3 mg/kg dozunda ketoprofen intramuskuler (im) ve dördüncü gruptaki hayvanlara 0.05 mg/kg dozunda buprenorfin intramuskuler (im) olarak m. quadriceps femoris kası içine uygulandı.

### 3.2.2. Anestezi Protokolü

Her bir analjezik maddenin enjeksiyonunu takiben 10 dakika sonra tavşanlar, 0.25 mg/kg dozunda medetomidin preanestezik maddesi ve 35 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür dissosiyatif anestezik maddesinin kombine olarak aynı enjektör içine çekilmesi ve intramuskuler olarak uygulanmasıyla anestezije alındı. Tablo 3'te anestezik ve analjeziklerin uygulanma zamanı detaylı olarak açıklanmıştır. Enjeksiyonu takiben tavşanlar gözlem altında tutuldu ve anestezije girmelerini takiben hasta başı problemleri bağlanarak monitörize edildiler.

**Tablo 3.** Gruplara göre anestezik ve analjezik maddelerin uygulanma zamanları

	<b>Analjezik Madde</b>	<b>Analjezik Madde Dozu (mg/kg)</b>	<b>Analjezik Madde Uygulama Zamanı (preoperatif)</b>	<b>Anestezik Madde</b>	<b>Anestezik Madde Dozu (mg/kg)</b>	<b>Anestezik Madde Uygulama Zamanı (preoperatif)</b>
<b>Grup 1</b>	Kontrol	-	-	Ketamin+ Medetomidin	35,0+ 0,25	20 dakika önce
<b>Grup 2</b>	Meloksikam	1 mg/kg	30 dakika önce	Ketamin+ Medetomidin	35,0+ 0,25	20 dakika önce
<b>Grup 3</b>	Ketoprofen	3 mg/kg	30 dakika önce	Ketamin+ Medetomidin	35,0+ 0,25	20 dakika önce
<b>Grup 4</b>	Buprenorfin	0.05 mg/kg	30 dakika önce	Ketamin+ Medetomidin	35,0+ 0,25	20 dakika önce



**Resim 8.** Anestezik maddelerin kombine olarak aynı enjektöre çekilmesi

### 3.2.3. Çalışma Prosedürü

Her gruptaki tavşan için aşağıdaki adımlar uygulandı:

1- Her tavşanın vücut ağırlığı çalışma öncesi rutin olarak tartılarak belirlendi ve kaydedildi.

2- Çalışma öncesi tavşanların ağırlıklarına göre tüm ilaçların doz ayarlaması yapıldı ve kaydedildi.

3- Hasta başı monitörü problemleri hastaya bağlandı. Sessiz ve sakin bir ortamda fizyolojik parametreler monitör aracılığı ile kaydedildi (kalp frekansı, solunum frekansı, vücut sıcaklığı, SpO<sub>2</sub>)

4- Marjinal kulak veninden T-0 kanı alındı ve alınan kan hemen santifrj edilip serum kısmı başka bir tüpe aktarıldı. Buzdolabında -20 °C’de muhafaza edildi.

5- Preemptif analjezik madde orşiektomi operasyonundan 30 dakika önce uygulandı.

6- 10 dakika beklenildikten sonra kombine olarak preanestezik madde olan medetomidin ve anestezik madde olan ketamin aynı enjektöre çekilip intramuskuler olarak uygulandı (Orşiektomiden 20 dakika önce).

7- Enjeksiyonu takiben tavşanlar bir süre takip edildiler. Anesteziye girmelerini takiben operasyon masasına sırtüstü olarak yatırıldılar ve tekrar hasta başı monitörü problemleri takıldı. Tablo 2’deki monitörizasyon kısmındaki fizyolojik parametreler monitör ve vücut sıcaklığı



rektal olarak dijital termometre ile ölçölüp kaydedildi (kalp frekansı, solunum frekansı, vücut sıcaklığı, SpO<sub>2</sub> )

8- Medetomidine-ketamine enjeksiyonundan 10 dakika sonra T-1 kanı marjinal kulak veninden alındı ve daha önce bahsedildiği gibi santrifüj edilip elde edilen serum -20 °C'de buzdolabında saklandı (Orşiektomiden 10 dakika önce).

9- Operasyon bölgesinin tıraşı ve kaba temizliği yapıldıktan sonra bölgenin asepsi ve antisepsisinin sağlanması amacıyla önce Povidon iyot (Batiqon, %10) sonra alkol kullanıldı.

10- Tüm malzemelerin hazırlanmasından sonra cerrahın operasyon önlüğü, bone, eldiven giymesini takiben operasyon bölgesi steril serviyetle sınırlandırıldı.

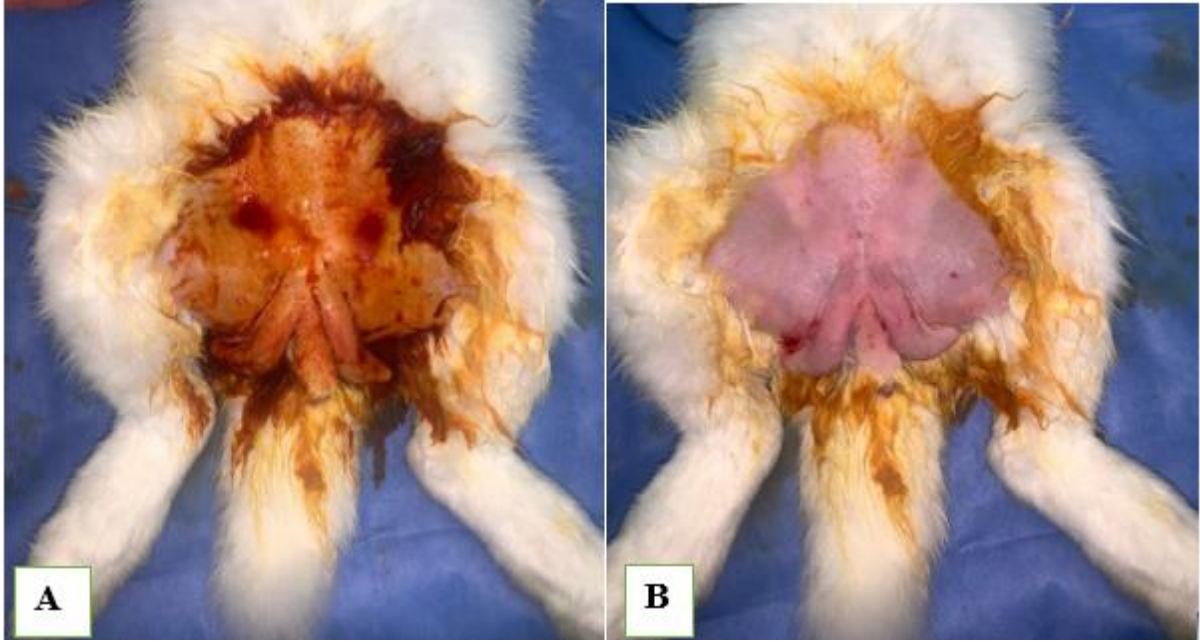
11- Analjezik maddenin uygulanmasından 30 dakika sonra skrotum ensizyonu ve ağrı skorlaması yapıldı. Orşiektomi operasyonu bitişinde ensizyon hattı basit sürekli dikiş ile kapatıldıktan sonra bölge povidon iyot (Batiqon, % 10) ile temizlendi.

12- Orşiektomi operasyonu bitiminde T-2 kan alımı gerçekleştirildi.

13- T-3 kanı postoperatif olarak 2. saatte, T-4 kanı postoperatif olarak 4. saatte, T-5 kanı postoperatif olarak 6. saatte marjinal kulak veninden alındı. T-5 kan alımı sonrası her tavşana paranteral antibiyotik sefaleksim (Cephaset<sup>®</sup> % 15, 150 mg/ml, Alke<sup>®</sup>) sc olarak uygulandı.

#### **3.2.4. Orşiektomi Operasyonu**

Anestezik madde uygulandıktan 20 dakika sonra tavşanlar operasyon masasına sırtüstü pozisyonda yatırıldılar. Bölgenin tıraşı sonrası asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak bölge steril serviyetle sınırlandırıldı.

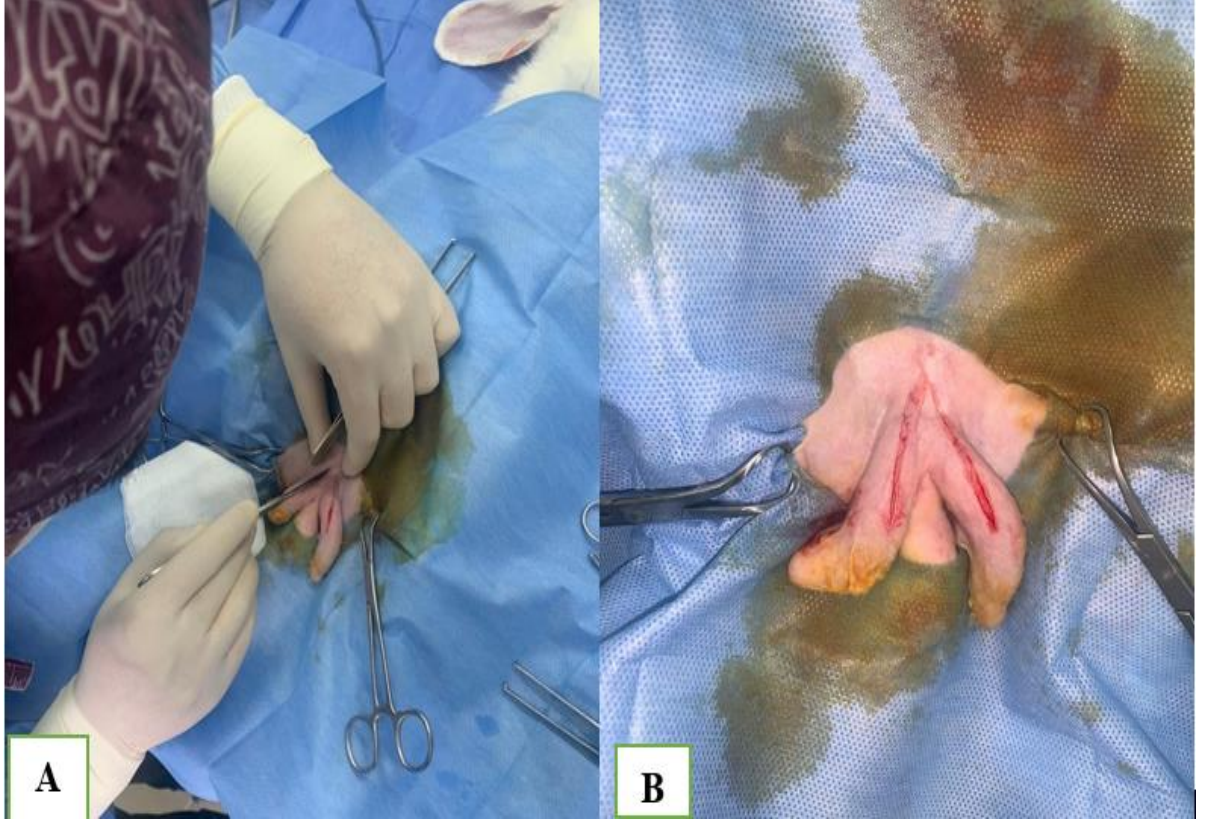


**Resim 9.** (A, B) Orşiektomi operasyonu öncesi operasyon bölgesinin tıraş, asepsi ve antisepsisi



**Resim 10.** (A) Orşiektomi operasyonu öncesi operasyon bölgesi ile cerrahın hazırlanması ve (B) operasyon bölgesinin steril serviyet ile sınırlandırılması

Orşiektomi operasyonu her bir skrotum üzerinde 3 cm uzunluğundaki skrotal ensizyon ve inguinal bölgeye doğru küt disseksiyon yapılarak gerçekleştirildi.



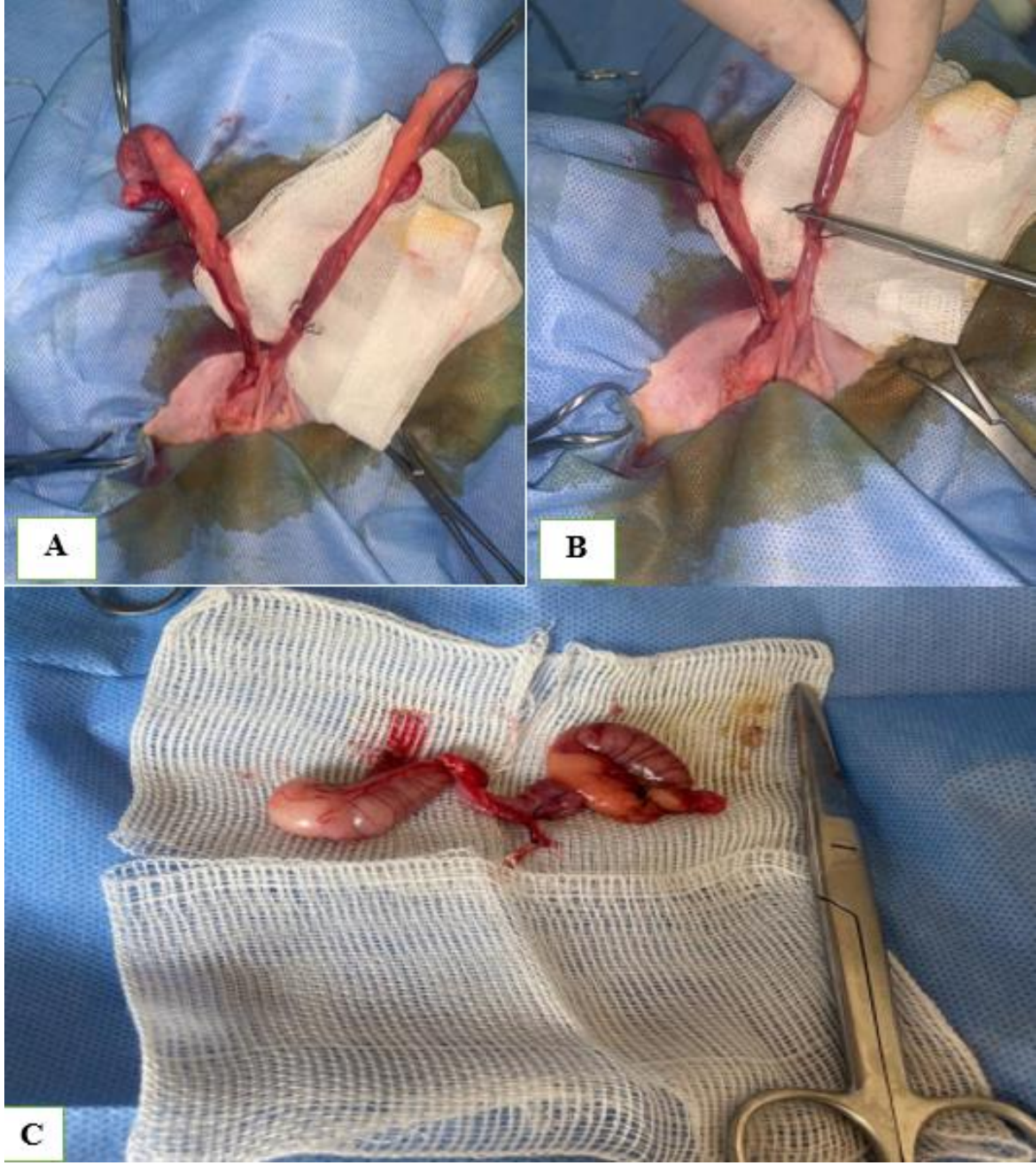
**Resim 11.** (A,B) Her iki skrotum üzerinde yapılan yaklaşık 3 cm uzunluğundaki ensizyon

Testis pedikülü kavranıp geri çekildi ve testis dorsale ve laterale doğru çekildi. Tunika vajinalisin kaudal ucu ile skrotal deri arasındaki bağlantı keskin bir şekilde disseke edildi. Tunica vaginalis yağ yastığını uzaklaştırmak ve pedikülün daha ince ve daha kolay ligatüre edilmesi için açıldı.



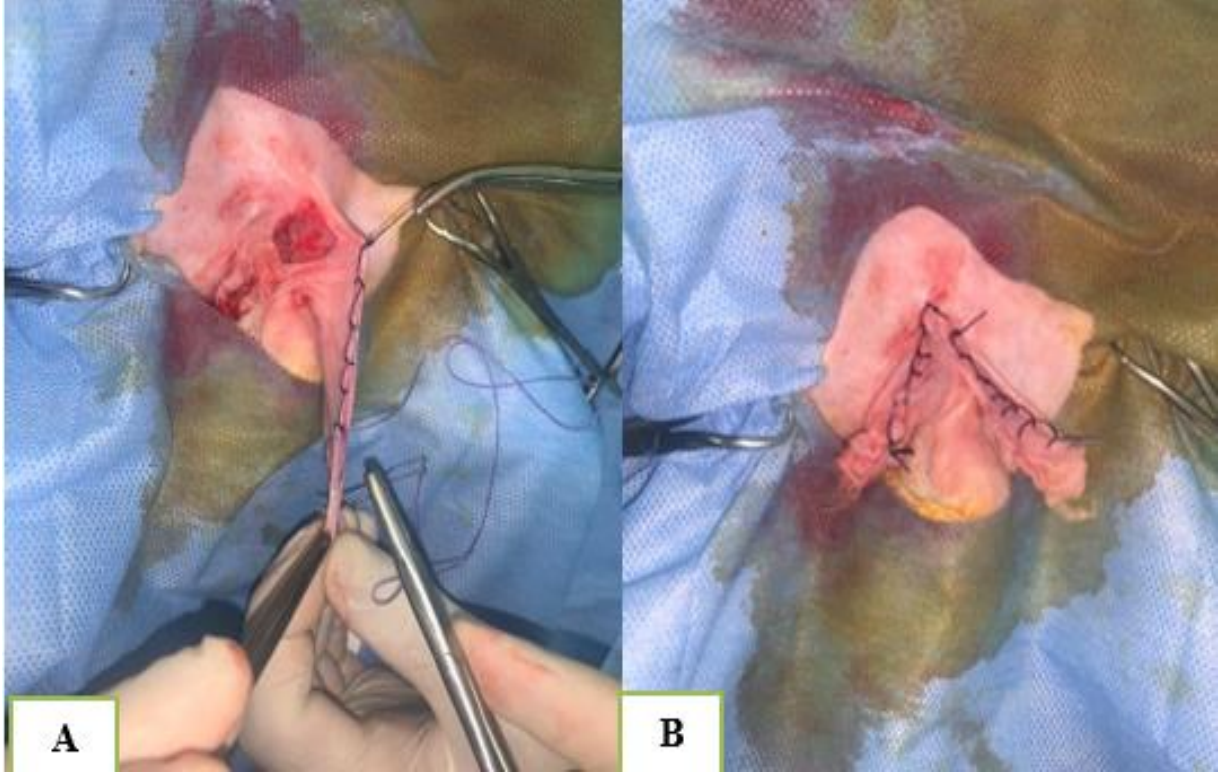
**Resim 12.** (A,B) Deri altı dokuların diseksiyonu, tunica vajinalisin açılması ve testislerin açığa çıkarılması

Pedikül daha sonra fasyadan kurtarıldı ve her iki testisteki funiculus spermaticus ile testis arteri ve venine 2 adet 2/0 sentetik emilebilir dikiş materyali (polyglactin 910) ile ligatür yerleştirilip ligatürün distalindeki tunika rezeke edildi.



**Resim 13.** (A) Her iki testisteki funiculus spermaticus ile testis arteri ve veninin emilebilir dikiş materyali ile ligatüre edilmesi, (B) ligatürün distalindeki testisin rezeksiyonu, (C) rezekte edilmiş testisler

Skrotal deri ensizyonu tek bir kat şeklinde 2/0 sentetik emilebilir dikiş materyali (polyglactin 910, VICRYL®) ile basit sürekli dikişlerle kapatıldı. Operasyon bölgesine antiseptik olarak povidon iyot (Batiqon, %10) kullanılıp operasyon sona erdi.



**Resim 14.** (A) Her iki skrotumdaki skrotal deri ensizyonununun tek bir kat şeklinde 2/0 sentetik emilebilir dikiş materyali ile basit sürekli dikişlerle kapatılması ve operasyon bölgesinin postoperatif görünümü

### 3.2.5. Ağrı Skoru

Ağrı skorlaması her iki skrotumdaki skrotal deri ensizyonu sırasında cerrah ve bir yardımcısı tarafından yapıldı ve kaydedildi. Ağrıyı derecelendirmek amacıyla çalışmada kullanılacak olan ağrı skoru sistemine göre;

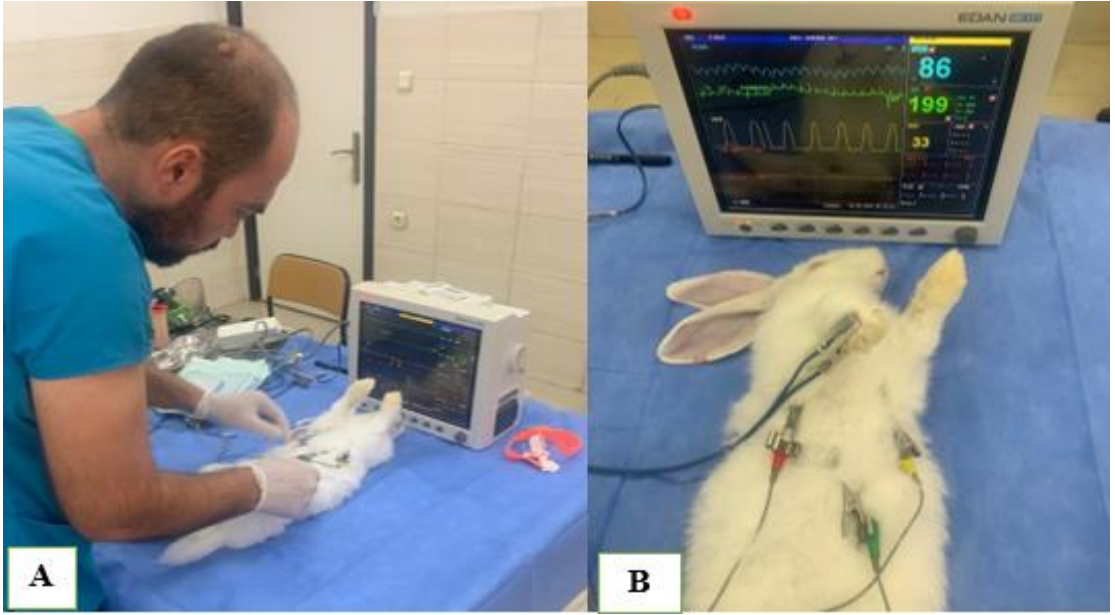
- Skor 0; Herhangi bir ağrı reaksiyonu yok ve kaslar gevşek
- Skor 1; Artmış kas tonusu, hafif alt çene hareketi ve arka ekstremitelerin hafif oynatılması
- Skor 2; Diş gıcırdatma ve arka ekstremitelerin tamamen hareket ettirilmesi
- Skor 3; Vokalizasyon (bağırma) ve arka ayakların yere sertçe vurulması şeklinde bir ağrı ölçeği (Clemm, 2008) uygulandı ve Tablo 2'deki çizelgeye kaydedildi.

### 3.2.6. Tavşanların Monitörizasyonu

#### 3.2.6.1. Hasta Başı Monitörü Problarının Yerleştirilmesi

Çalışmadaki tüm gruptaki tavşanlarda;

- Kırmızı prob sağ koltuk altı bölgesine,
- Sarı renkli prob sol koltuk altı bölgesine,
- Yeşil renkli prob ventral hat üzerinde sternal bölgeye ultrason jeli kullanılarak yerleştirildi.
- Puls oksimetre sağ/sol ön patiye yerleştirildi.

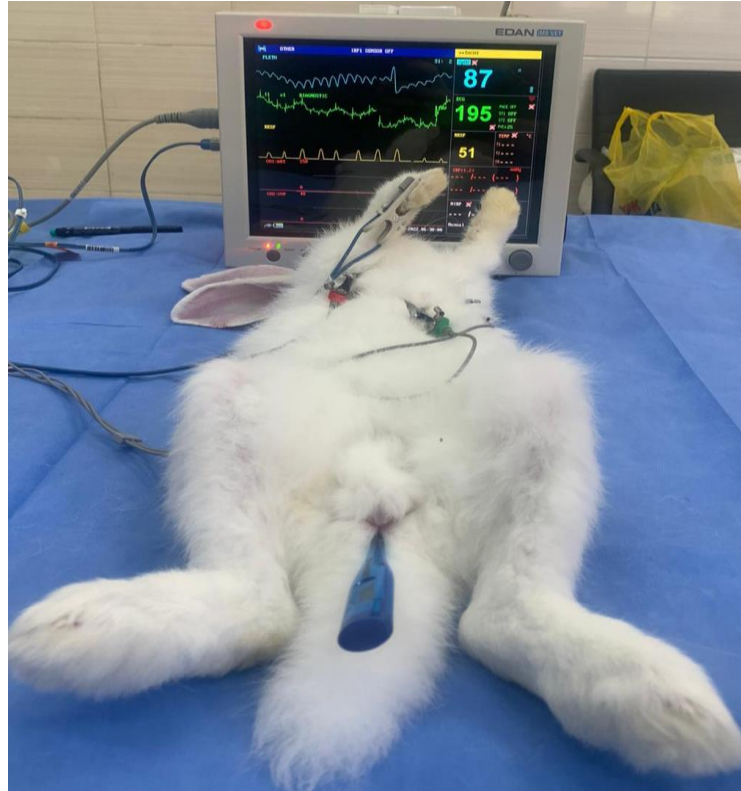


**Resim 15.** (A,B) Hasta başı monitörü problemleri ve puls oksimetrenin anestezi altındaki tavşanlarda yerleştirilmesi

#### 3.2.6.2. Tavşanların Monitörizasyonunda Yapılan Ölçümler

- Solunum Frekansı ( $\text{dakika}^{-1}$ ): 1 dakika süre içindeki her bir solunum hareketinin hasta başı monitörü ile sayısı belirlendi ve kaydedildi.

- Kalp Frekansı (dakika<sup>-1</sup>): 1 dakika süre içindeki her bir kalp frekansı hasta başı monitörü ile belirlendi ve kaydedildi.
- Vücut Sıcaklığı (°C): Dijital termometre ile rektal olarak vücut sıcaklığı ölçüldü ve kaydedildi.
- Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO<sub>2</sub> (%)): Tavşanların sağ/sol ön patisine yerleştirilen puls oksimetre ile belirlenen periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub> (%)) hasta başı monitörü ile takip edildi ve kaydedildi.



**Resim 16.** Tavşanların monitörizasyonu

### **3.2.7. Laboratuvar Analizleri**

#### **3.2.7.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Serumun Elde Edilmesi**

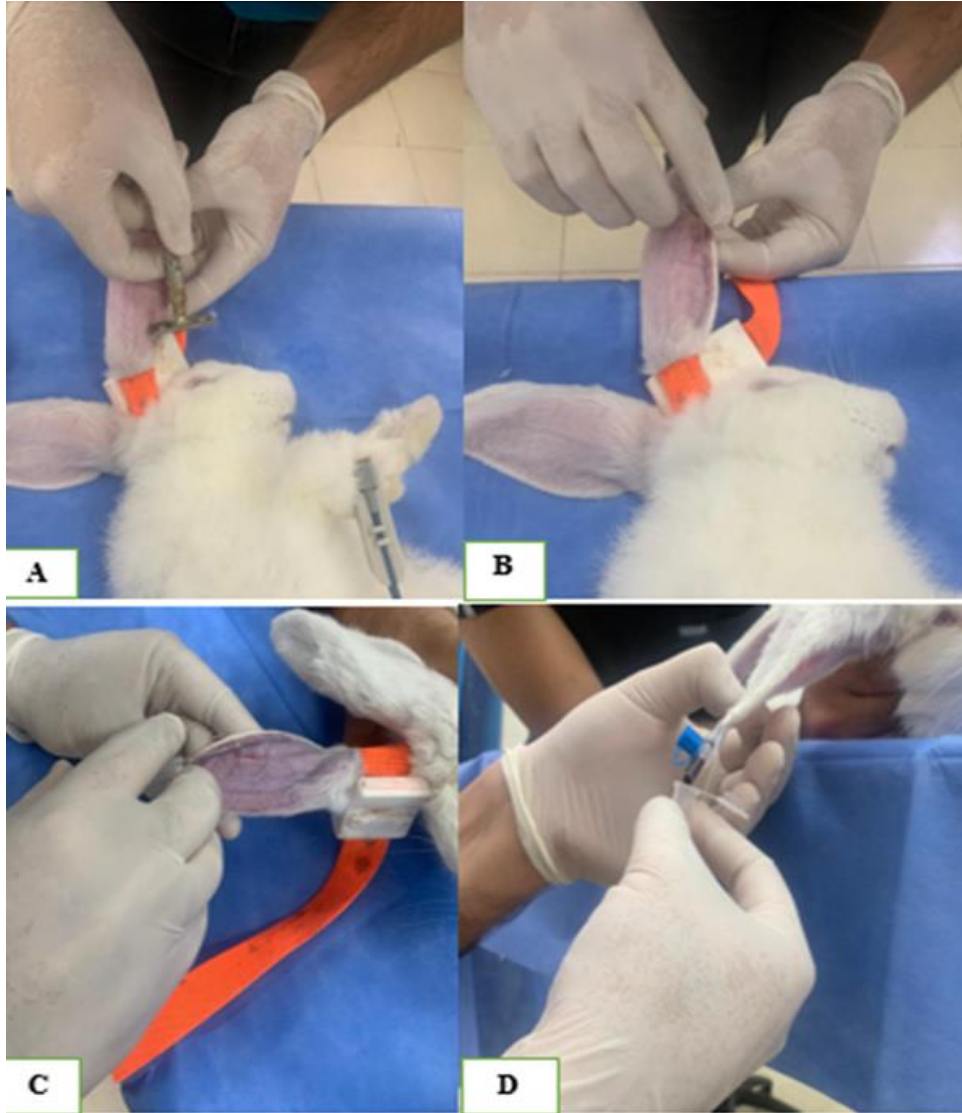
Çalışmadaki her tavşanda marjinal kulak veninden preoperatif olarak herhangi bir analjezik ve anestezik madde verilmeden önce, ketamine-medetomidine anestezisinden 10



dakika sonra, orşiektomi bitimini takiben ve postoperatif olarak 2, 4 ve 6. saatlerde ependorf tüplere yaklaşık 0,5- 1 ml kan örnekleri alındı.

Çalışmadaki tavşanlarda kan örneği alım zamanları;

- T-0: Analjezik ve anestezik maddeler uygulanmadan önce
- T-1: Medetomidine-ketamin uygulanmasından 10 dakika sonra
- T-2: Orşiektomi operasyonu bitimi
- T-3: Postoperatif 2. Saat
- T-4: Postoperatif 4. Saat
- T-5: Postoperatif 6. Saat



**Resim 17.** (A,B,C,D) Tavşanda ependorf tüpüne kan örneği alınmasının aşamaları

Numuneler 15 dakika boyunca 1000 devir/dakika'da 2-8 °C'de santrifüj edildi. Elde edilen serum yeni bir ependorf tüpüne alınıp -20 °C'de buzdolabına konularak muhafaza edildi.



**Resim 18.** (A) Kan örneğinin 1000 devir/dakika'da santrifüj edilmesi, (B, C, D) santrifüj sonrası elde edilen serumun yeni bir ependorf tüpüne otomatik pipet ile alınması

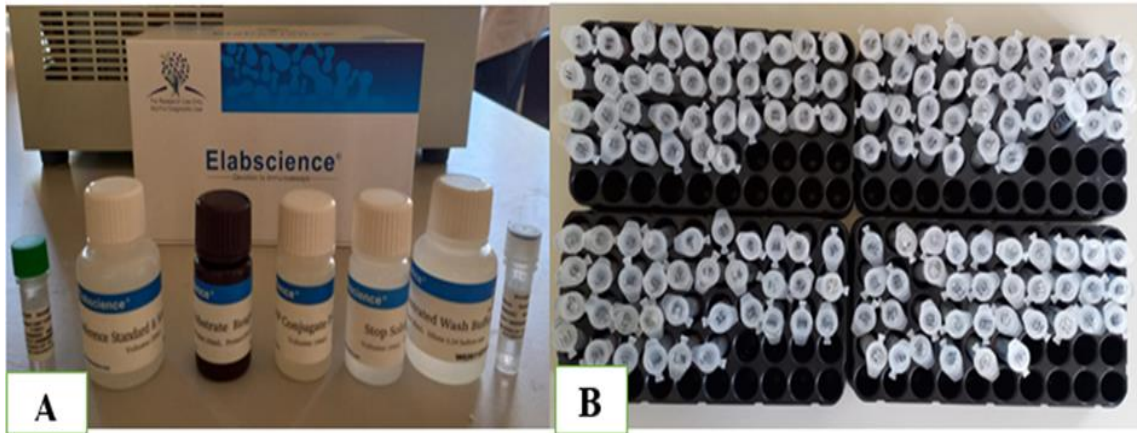
### 3.2.7.2. Serum Kortizol Düzeyinin Belirlenmesi

#### 3.2.7.2.1. ELİSA Test Prensipleri

Çalışmada kullanılan E-OSEL-RB0002 katalog numaralı ELISA kiti, rekabetçi ELISA prensibini kullanmaktadır. Bu kitede sağlanan mikro ELISA plağı tavşan kortizolü ile önceden kaplanmıştır. Tavşan kortizolü için özel numuneler (veya Standartlar) ve Bayır Turpu Peroksidazına (HRP) bağlı antikor, mikro ELISA plaka kuyucuklarına eklenmiştir. Örneklerdeki (veya standartlardaki) tavşan kortizolü kortizole özgü HRP bağlantılı tespit antikorunu üzerindeki alanlar için katı faz destekçisi üzerindeki sabit miktardaki kortizol ile rekabet etmektedir. Fazla konjugat ve bağlanmamış numune veya standart plakadan yıkanır. Substrat çözeltisi her kuyucuğa eklenir. Durdurma solüsyonunun eklenmesiyle enzim-substrat reaksiyonu sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik dansite (OD),  $450\pm 2$  nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Daha sonra numunelerdeki Tavşan Kortizol konsantrasyonu numunelerin OD'sinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlenir.

#### 3.2.7.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması

1. Teste başlamadan önce tüm reaktifler ve tavşanlardan elde edilen serumlar oda sıcaklığına ( $18-25^{\circ}\text{C}$ ) getirildi ve oda sıcaklığına ulaşmaya kadar beklenildi.

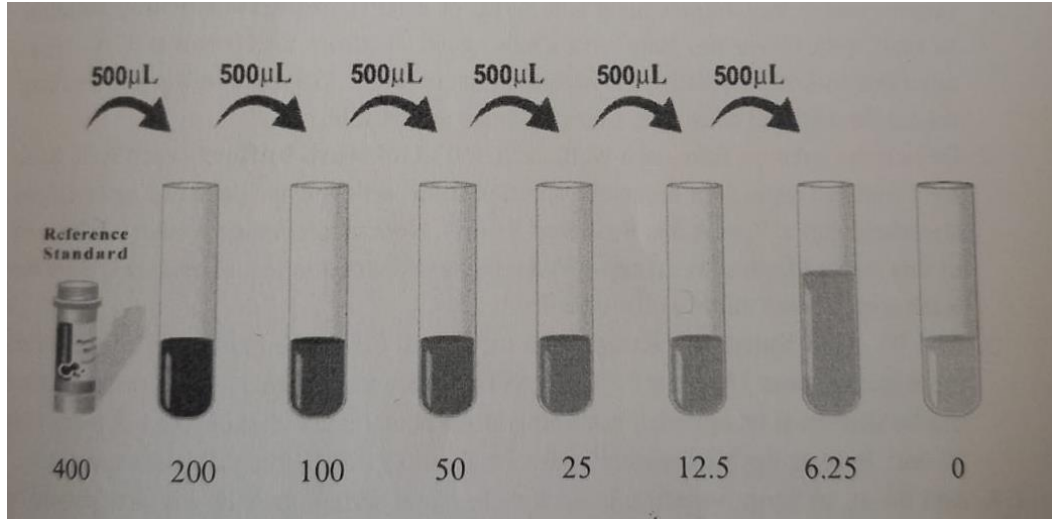


**Resim 19.** (A) ELİSA test kiti içinde bulunan reaktifler ve (B) serum örneklerinin oda sıcaklığına ulaşması için beklenilmesi

2. Yıkama Solüsyonu: 750 ml yıkama solüsyonun hazırlanması için 30 ml konsantre yıkama solüsyonu 720 ml distile su ile dilüe edildi.

3. Standart Çalışma Solüsyonu: Standart 1 dakika süreyle 1000 devir/dakikada santrifüj edildi. Referans standarttan 1 ml eklendi. 10 dakika süreyle beklenildi ve birkaç kez yavaşça ters çevrildi. Tamamen çözülmesini takiben bir pipet aracılığı ile karıştırıldı. Bu sulandırma 400 ng/ml'lik bir çalışma solüsyonu üretti. Daha sonra gerektiği gibi seri seyreltme çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan seyreltme gradyanı 400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 ve 0 ng/ml şeklindedir.

Dilüsyon metodu: 7 adet ependorf tüpü alındı ve her tüpe 500 µl referans standarttan eklenildi. İlk tüpe 400 ng/ml çalışma solüsyonundan 500 µl pipet aracılığı ile konuldu ve 200 ng/ml çalışma solüsyonu elde edilene kadar karıştırıldı. Bu adıma göre önceki tüpten ikinci tüpe 500 µl solüsyon pipet ile konuldu.



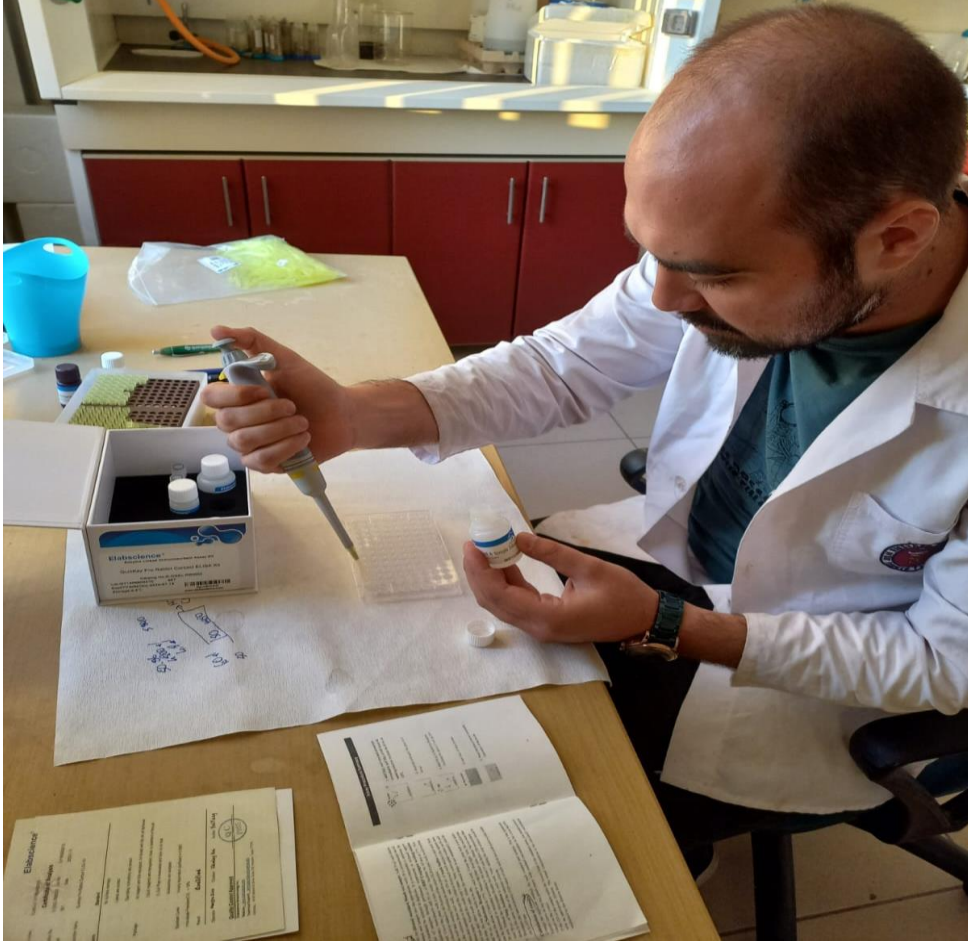
**Resim 20.** Standart solüsyonların hazırlanış şeması

4. HRP Konjugat Çalışma Solüsyonu: HRP konjugatı, HRP konjuge antikordur. Çalışma öncesi gerekli olan miktarı hesaplandı (50 µl).

Konsantre HRP Konjugatı 800 devirde 1 dakika boyunca santrifüj edildi, ardından 100 ×Konsantre HRP Konjugatı HRP Konjugat Seyreltici ile 1×çalışma solüsyonu içinde seyreltildi.

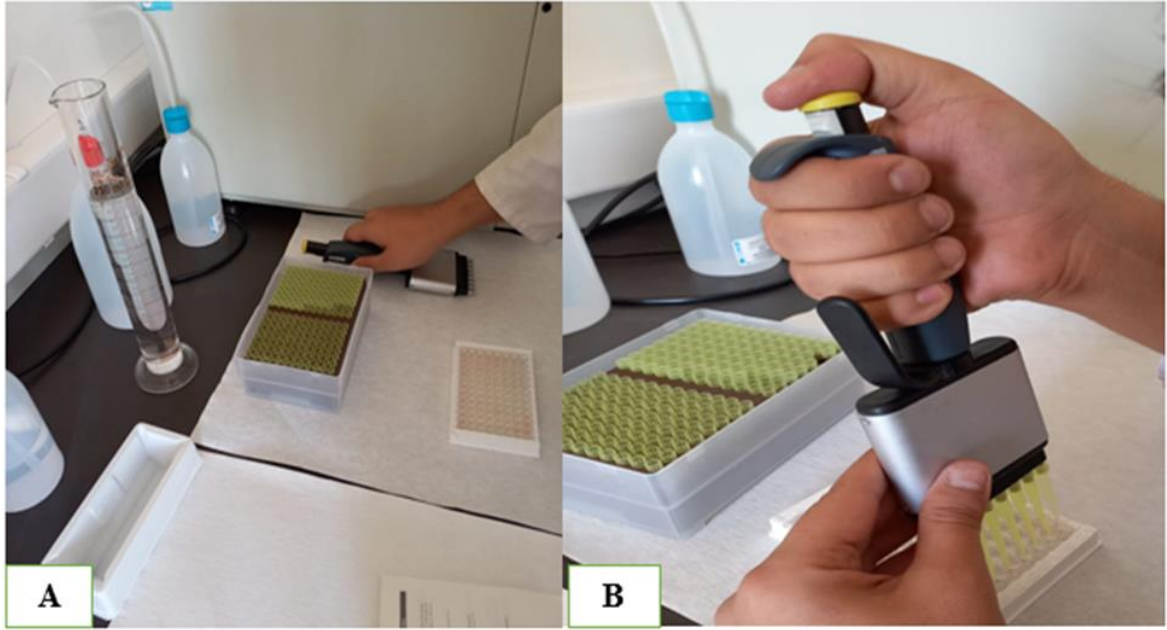
### 3.2.7.2.3. Test Prosedürü

1. İlk olarak seyreltilmiş standart, kör ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Uygun kuyucuklar içine standart, kör ve örneklerin her bir solüsyonundan 50 µl eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa HRP Konjugatı çalışma solüsyonundan 50 µl eklendi. Plate üzerine koruyucu jelatin yapıştırıldı ve 37 °C' de 60 dakika süreyle inkubasyona bırakıldı.



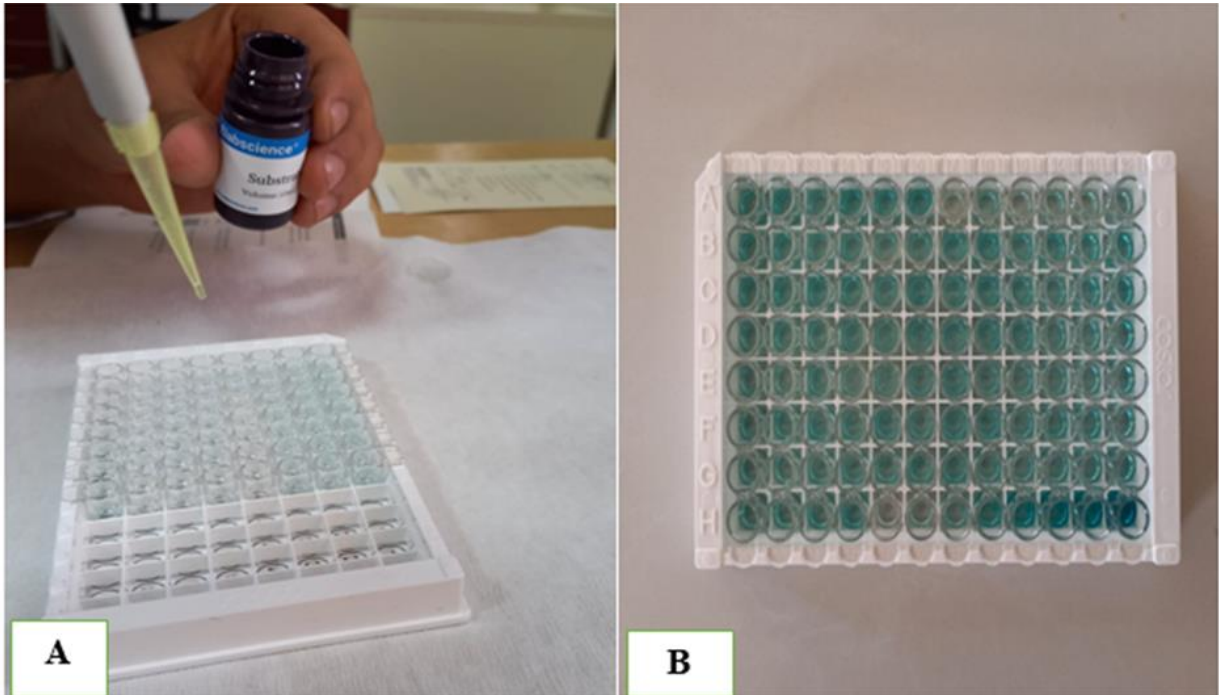
**Resim 21.** Standart solüsyonun plate kuyucuklarına eklenmesi

2. İnkubasyonu takiben plate üzerindeki koruyucu jelatin uzaklaştırılıp her bir kuyucukta bulunan solüsyon boşaltıldı. Otomatik pipet aracılığıyla her bir hücreye 350 µl yıkama solüsyonu konuldu ve 1 dakika süre beklenildi. Bu süreyi takiben kuyucuklar tekrar boşaltıldı, temiz emici kağıda hafifçe temas ettirilerek kurulandı. Yıkama işlemi toplamda 5 defa tekrarlandı.



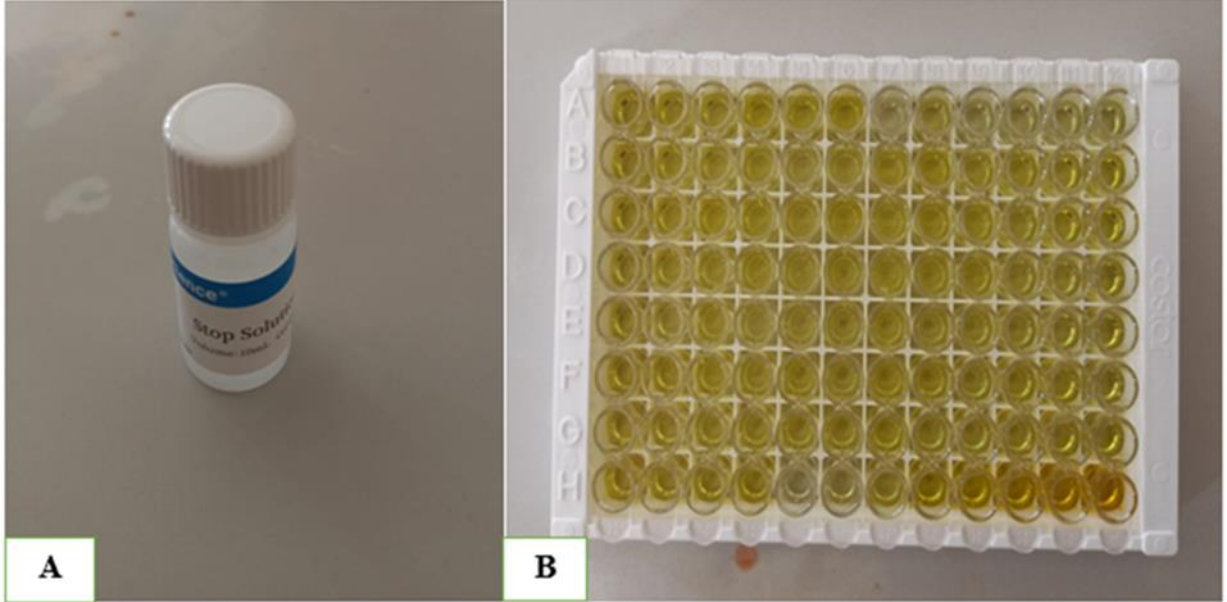
**Resim 22.** (A) Yıkama işlemi için araç ve gereçlerin hazırlanması, (B) Yıkama işleminin yapılması

3. Platedeki her bir kuyucuğa 90  $\mu$ l substrat reaktifi eklendi, yeni bir koruyucu jelatin ile kaplandı ve 37 °C'de 15 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı.



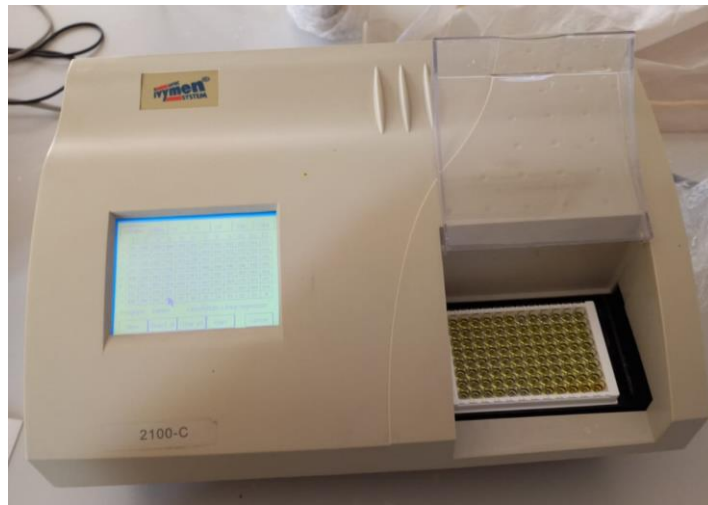
**Resim 23.** (A) Her bir kuyucuğa 90  $\mu$ l substrat eklenmesi, (B) Substratın eklenmesini takiben kitte bulunan kuyucukların mavi renk alması

4. İnkubasyonu takiben her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.



**Resim 24.** (A) Testte kullanılan stop solüsyonu, (B) Her bir kuyucuğa stop solüsyonunun eklenmesini takiben kuyucuklardaki renk değişimi

5. 450 nm'ye ayarlanan Optic Ivymen System® Microplate 2100-C okuyucu cihazı ile her bir kuyucuğun optik dansitesi (OD) belirlendi ve sonuçlar çıktı olarak alındı.



**Resim 25.** Optic Ivymen System® Microplate 2100-C okuyucu cihazı ile okuma işleminin yapılışı

6. Sonuçların Hesaplanması: Her standart ve örnek için tekrarlanan okumaların ortalaması alındı. Log-log grafik kağıdına, x ekseninde standart konsantrasyon ve y ekseninde OD değerleri olacak şekilde dört parametrelili bir lojistik eğri çizildi. Standart eğri ve sonuçların hesaplanması için OriginPro® 2023b (OriginPro® 2023b, Northampton, United States) programı kullanıldı.

### 3.2.8. İstatistiksel Değerlendirme

Tez çalışmasını takiben elde edilen sayısal veriler istatistiksel analiz kapsamında tanımlayıcı istatistikler gerçekleştirilerek tablollaştırılıp sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesinde Shapiro-Wilk analizi kullanılarak normal dağılım gösteren veriler parametrik, normal dağılım göstermeyen veriler ise non-parametrik test teknikleri ile karşılaştırıldı. Bu kapsamda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerdeki verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ANOVA ve Wilcoxon testlerinden yararlanıldı. Kortizol seviyesinde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılmasında ise tekrarlayan ölçümler varyans analizinden yararlanılarak grup, zaman ve grup-zamana bağlı meydana gelen değişimlerin istatistiksel önemi belirlendi. Analizlerde p değerinin 0,05 seviyesinden düşük olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edildi. Tüm analizlerde SPSS 19.0 (IBM, Amerika) programından yararlanıldı.



## 4. BULGULAR

Çalışmada materyali olarak kullanılan 24 adet Yeni Zelanda Beyaz Tavşanının (New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*)) hiçbirinde anestezi ve operasyona bağlı olarak operasyon sırasında ve operasyon sonrası dönemde ölüm ile sonuçlanan bir komplikasyon ile karşılaşılmaadı.

### 4.1. Kalp Frekansı

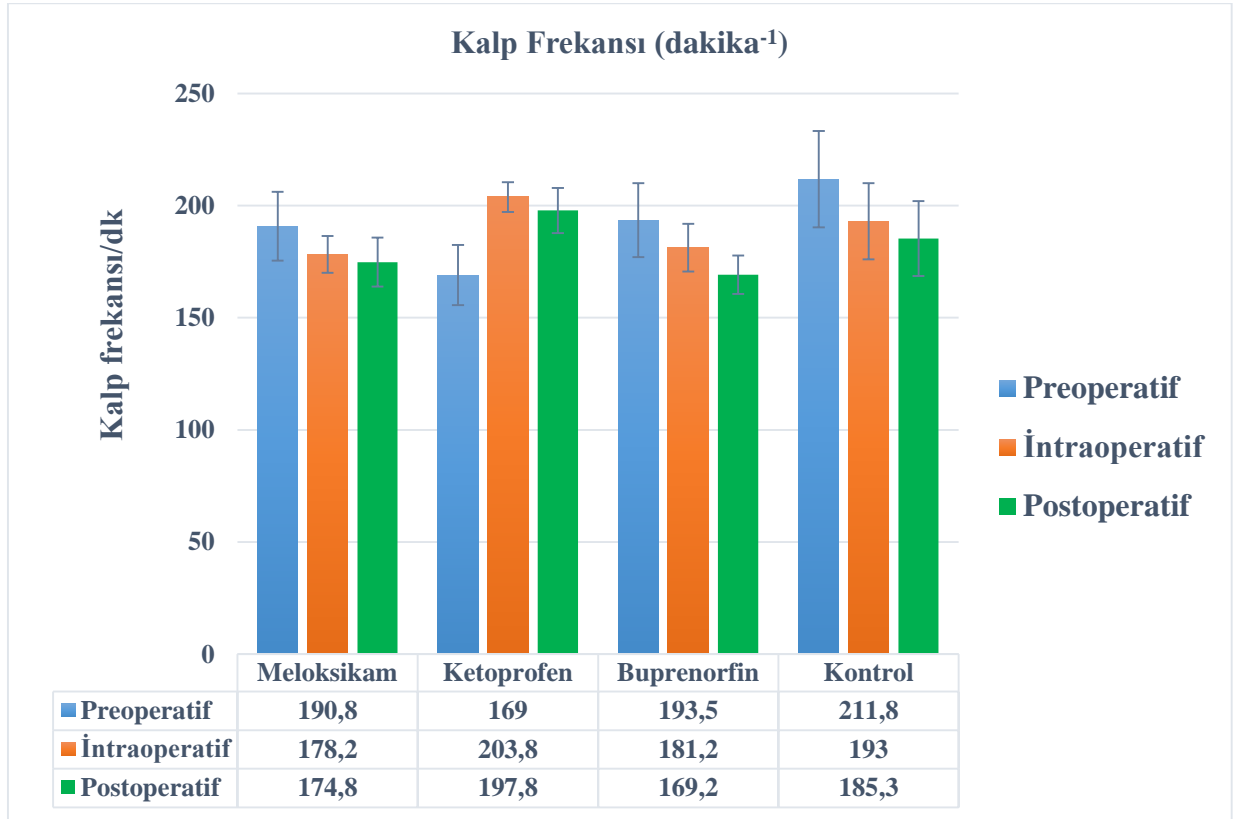
Meloksikam grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $190,8 \pm 15,4$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $178,2 \pm 8,2$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $174,8 \pm 10,9$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlendi. Ketoprofen grubunda kalp frekansı preoperatif olarak  $169,0 \pm 13,4$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $203,8 \pm 6,6$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $197,8 \pm 10,0$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlendi. Buprenorfin grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $193,5 \pm 16,5$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $181,2 \pm 10,6$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $169,2 \pm 8,6$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlendi. Son olarak da kontrol grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $211,8 \pm 21,5$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $193,0 \pm 17,0$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $185,3 \pm 16,7$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlendi.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede kalp frekanslarında meydana gelen değişimlerin her bir operasyon ölçüm zamanı açısından gruplar arasında farklılık göstermediği bununla birlikte her bir uygulama grubunda operasyon zamanlarına göre meydana gelen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 4) (Şekil 7).

**Tablo 4.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kalp frekanslarında meydana gelen değişimler

Zaman	Kalp Frekansı (dakika <sup>-1</sup> )			
	Meloksikam ( $\bar{X} \pm SH$ )	Ketoprofen ( $\bar{X} \pm SH$ )	Buprenorfin ( $\bar{X} \pm SH$ )	Kontrol ( $\bar{X} \pm SH$ )
<b>Preoperatif</b>	190,8 ± 15,4	169,0 ± 13,4	193,5 ± 16,5	211,8 ± 21,5
<b>İntraoperatif</b>	178,2 ± 8,2	203,8 ± 6,6	181,2 ± 10,6	193,0 ± 17,0
<b>Postoperatif</b>	174,8 ± 10,9	197,8 ± 10,0	169,2 ± 8,6	185,3 ± 16,7

SH, Standart Hata.



**Şekil 7.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kalp frekanslarında meydana gelen değişimlerin grafiği

#### 4.2. Solunum Frekansı

Meloksikam grubundaki solunum frekansı preoperatif olarak  $29,8 \pm 9,5$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $54,0 \pm 8,3$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $45,3 \pm 4,5$  dakika<sup>-1</sup> olarak

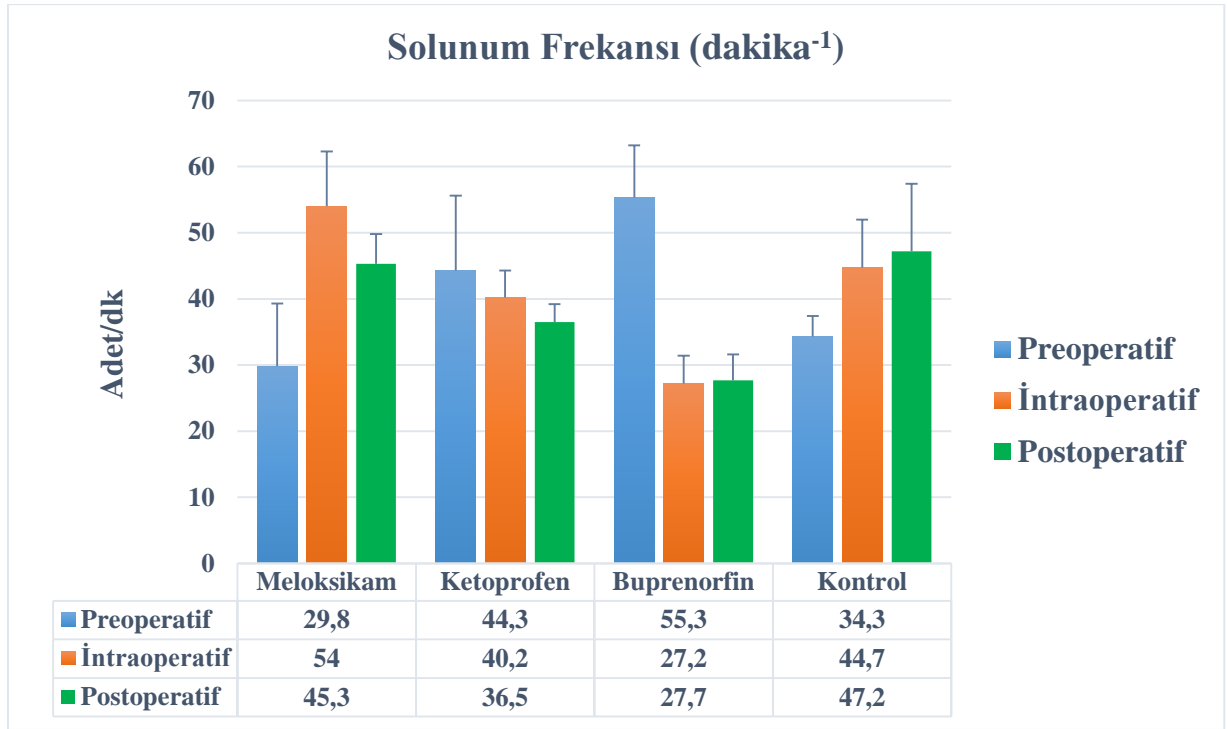
belirlendi. Ketoprofen grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $44,3 \pm 11,3$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $40,2 \pm 4,1$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $36,5 \pm 2,7$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlendi. Buprenorfin grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $55,3 \pm 7,9$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $27,2 \pm 4,2$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $27,7 \pm 3,9$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlendi. Son olarak da kontrol grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $34,3 \pm 3,1$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $44,7 \pm 7,3$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $47,2 \pm 10,2$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlendi.

Solunum frekansının gruplar arasında her bir zaman diliminde anlamlı yönde değişim göstermediği buna karşın meloksikam uygulanan hayvanlarda preoperatif dönemde gerçekleşen ölçümlerin intraoperatif döneme kıyasla anlamlı derecede ( $p=0,008$ ) düşük olduğu tespit edildi. Bununla birlikte buprenorfin uygulanan gruptaki tavşanlarda preoperatif ölçümlere göre intraoperatif ve postoperatif dönemdeki ölçümlerin sırasıyla ( $p=0,020$ ) ve ( $p=0,015$ ) düzeylerinde anlamlı olarak farklılıklar gösterdiği belirlendi (Tablo 5) (Şekil 8).

**Tablo 5.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından solunum frekanslarında meydana gelen değişimler

Zaman	Solunum Frekansı (dakika <sup>-1</sup> )			
	Meloksikam ( $\bar{X} \pm SH$ )	Ketoprofen ( $\bar{X} \pm SH$ )	Buprenorfin ( $\bar{X} \pm SH$ )	Kontrol ( $\bar{X} \pm SH$ )
<b>Preoperatif</b>	$29,8 \pm 9,5^a$	$44,3 \pm 11,3$	$55,3 \pm 7,9^a$	$34,3 \pm 3,1$
<b>İntraoperatif</b>	$54,0 \pm 8,3^b$	$40,2 \pm 4,1$	$27,2 \pm 4,2^b$	$44,7 \pm 7,3$
<b>Postoperatif</b>	$45,3 \pm 4,5$	$36,5 \pm 2,7$	$27,7 \pm 3,9^b$	$47,2 \pm 10,2$

a,b: Aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen veriler istatistiksel olarak farklıdır. SH, Standart Hata.



**Şekil 8.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından solunum frekanslarında meydana gelen değişimlerin grafiği

### 4.3. Vücut Sıcaklığı

Meloksikam grubundaki vücut sıcaklığı preoperatif olarak  $39,8 \pm 0,1$  °C, intraoperatif olarak  $39,5 \pm 0,2$  °C ve postoperatif olarak  $38,9 \pm 0,4$  °C olarak belirlendi. Ketoprofen grubundaki vücut sıcaklığı preoperatif olarak  $39,3 \pm 0,3$  °C, intraoperatif olarak  $39,4 \pm 0,3$  °C ve postoperatif olarak  $38,3 \pm 0,3$  °C olarak belirlendi. Buprenorfin grubundaki vücut sıcaklığı preoperatif olarak  $39,4 \pm 0,1$  °C intraoperatif olarak  $39,1 \pm 0,2$  °C ve postoperatif olarak  $38,4 \pm 0,4$  °C olarak belirlendi. Son olarak da kontrol grubundaki vücut sıcaklığı preoperatif olarak  $39,3 \pm 0,2$  °C intraoperatif olarak  $39,0 \pm 0,3$  °C ve postoperatif olarak  $38,1 \pm 0,4$  °C olarak belirlendi.

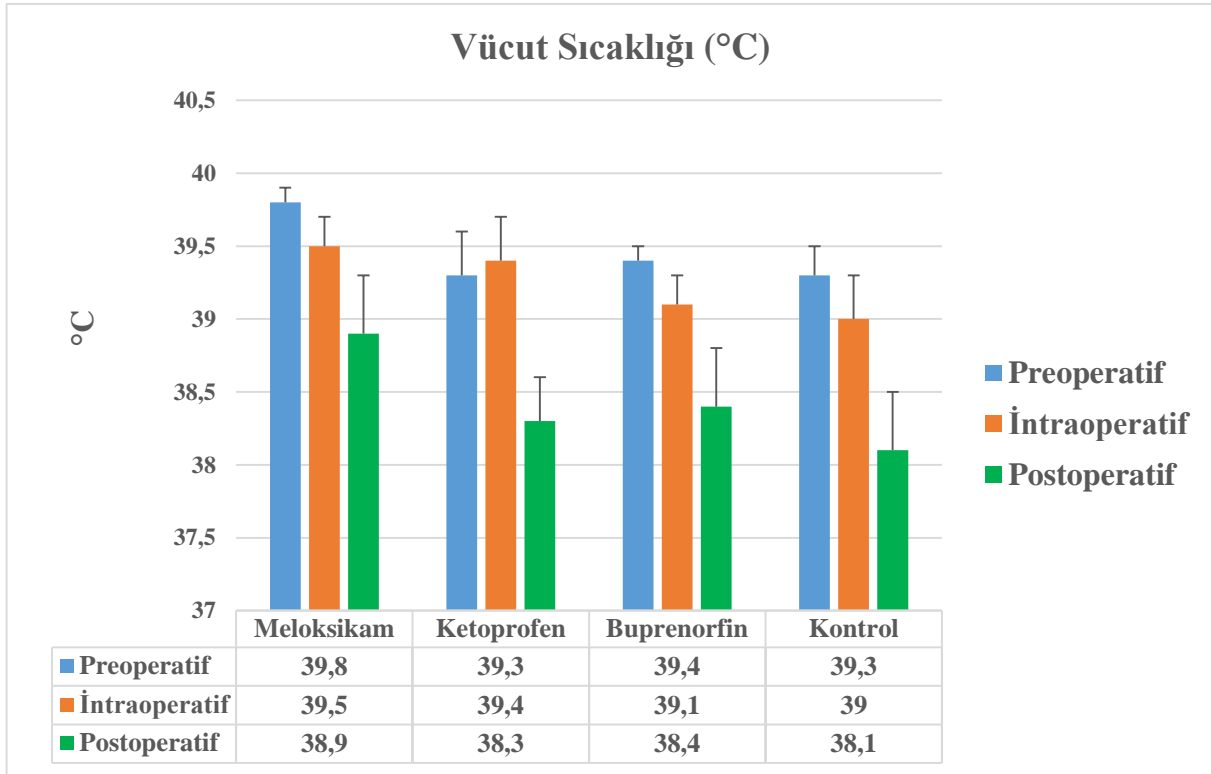
Kalp frekansı ve solunum frekansında olduğu gibi vücut sıcaklığında da her bir ölçüm zamanı için gruplar arasında farklılığın bulunmadığı belirlendi. Her bir grup için operasyonun farklı zamanlarında yapılan ölçümlerde ise meloksikam uygulanan grupta preoperatif-postoperatif ve intraoperatif-postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimlerin bulunduğu, buprenorfin grubunda ise preoperatif-postoperatif dönem arasında

anlamli değişimlerin bulunduğu belirlendi. Kontrol grubu hayvanlarda da intraoperatif-postoperatif operasyon dönemlerinde değişimlerin anlamli olduğu belirlendi (Tablo 6) (Şekil 9).

**Tablo 6.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından vücut sıcaklığında meydana gelen değişimler

Zaman	Vücut Sıcaklığı (°C)			
	Meloksikam ( $\bar{X} \pm SH$ )	Ketoprofen ( $\bar{X} \pm SH$ )	Buprenorfin ( $\bar{X} \pm SH$ )	Kontrol ( $\bar{X} \pm SH$ )
<b>Preoperatif</b>	39,8 ± 0,1 <sup>a</sup>	39,3 ± 0,3	39,4 ± 0,1 <sup>a</sup>	39,3 ± 0,2
<b>İntraoperatif</b>	39,5 ± 0,2 <sup>a</sup>	39,4 ± 0,3	39,1 ± 0,2	39,0 ± 0,3 <sup>a</sup>
<b>Postoperatif</b>	38,9 ± 0,4 <sup>b</sup>	38,3 ± 0,3	38,4 ± 0,4 <sup>b</sup>	38,1 ± 0,4 <sup>b</sup>

a,b: Aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen veriler istatistiksel olarak farklıdır. SH, Standart Hata. °C, Santigrat derece.



**Şekil 9.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından vücut sıcaklığında meydana gelen değişimlerin grafiği

#### 4.4. SpO<sub>2</sub> (%)

Meloksikam grubundaki SpO<sub>2</sub> düzeyi preoperatif olarak  $98,0 \pm 0,6$  (%), intraoperatif olarak  $96,3 \pm 2,3$  (%) ve postoperatif olarak  $94,5 \pm 2,1$  (%) olarak belirlendi. Ketoprofen grubundaki SpO<sub>2</sub> düzeyi preoperatif olarak  $98,0 \pm 0,4$  (%), intraoperatif olarak  $88,8 \pm 3,2$  (%) ve postoperatif olarak  $85,3 \pm 1,8$  (%) olarak belirlendi. Buprenorfin grubundaki SpO<sub>2</sub> düzeyi preoperatif olarak  $99,0 \pm 0,4$  (%) intraoperatif olarak  $99,0 \pm 0,8$  (%) ve postoperatif olarak  $95,8 \pm 2,7$  (%) olarak belirlendi. Son olarak da kontrol grubundaki SpO<sub>2</sub> düzeyi preoperatif olarak  $99,0 \pm 0,5$  (%) intraoperatif olarak  $88,7 \pm 2,7$  (%) ve postoperatif olarak  $90,3 \pm 2,4$  (%) olarak belirlendi.

SpO<sub>2</sub> değerleri açısından intraoperatif dönemde uygulama grupları içerisinde ketoprofen ve kontrol grubu ölçümlerinin buprenorfin ölçümlerine kıyasla anlamlı derecede düşük seyir ettiği belirlendi. Her bir grubun kendi zaman diliminde meydana gelen değişimlerde kontrol grubu hayvanlarının preoperatif döneme kıyasla intraoperatif ve postoperatif dönemlerde SpO<sub>2</sub> seviyelerinin daha düşük seviyede olduğu, ketoprofen uygulanan grupta ise preoperatif dönem SpO<sub>2</sub> seviyesinin postoperatif döneme göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Bununla birlikte postoperatif dönemde meloksikam uygulanan hayvanların SpO<sub>2</sub> değerleri ile ketoprofen ve buprenorfin uygulanan hayvanlar ile anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi (Tablo 7) (Şekil 10).

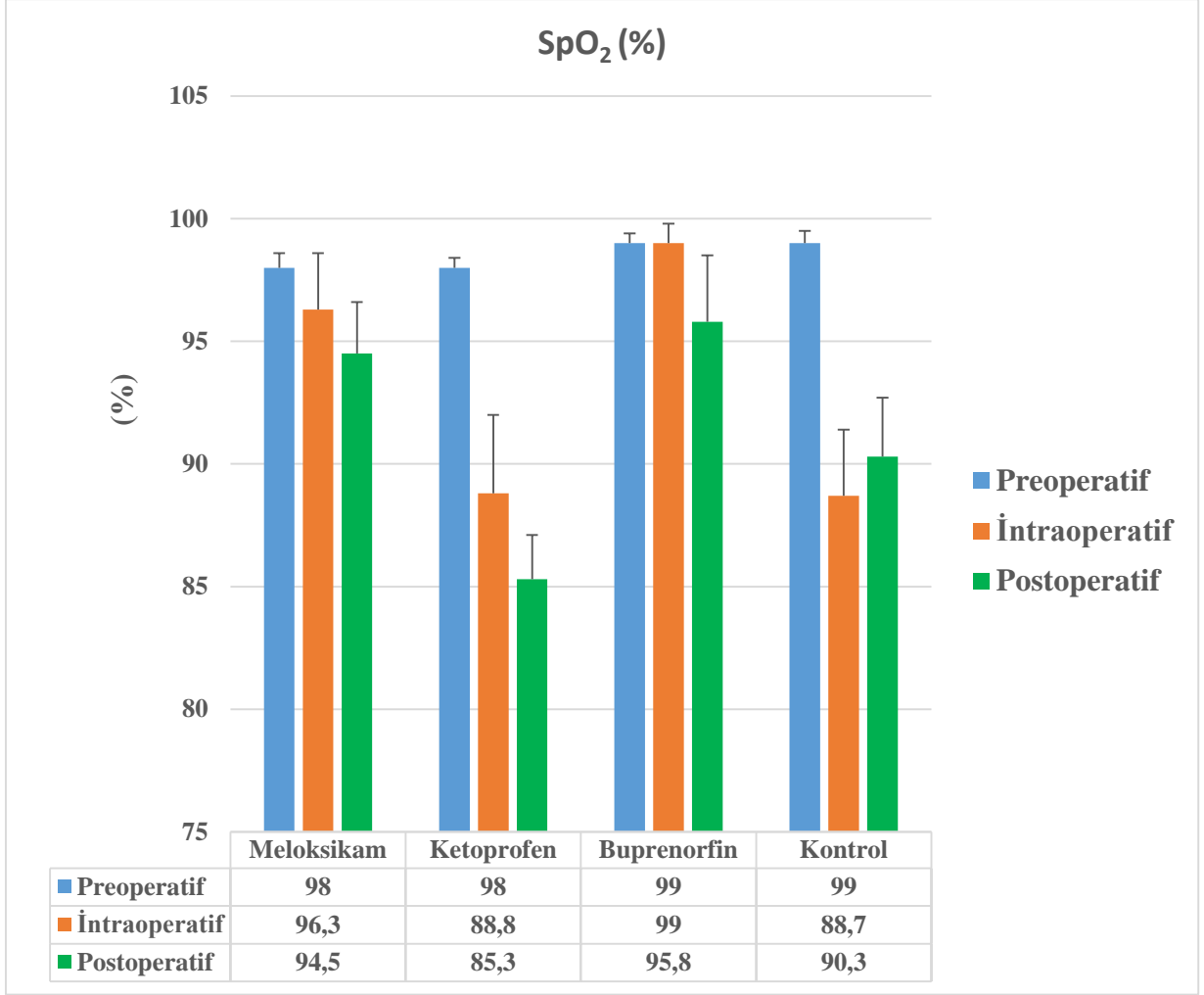
**Tablo 7.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından SpO<sub>2</sub> düzeylerinde meydana gelen değişimler

Zaman	SpO <sub>2</sub> (%)			
	Meloksikam ( $\bar{X} \pm SH$ )	Ketoprofen ( $\bar{X} \pm SH$ )	Buprenorfin ( $\bar{X} \pm SH$ )	Kontrol ( $\bar{X} \pm SH$ )
<b>Preoperatif</b>	$98,0 \pm 0,6$	$98,0 \pm 0,4^a$	$99,0 \pm 0,4$	$99,0 \pm 0,5^a$
<b>İntraoperatif</b>	$96,3 \pm 2,3$	$88,8 \pm 3,2^{xb}$	$99,0 \pm 0,8^y$	$88,7 \pm 2,7^{xb}$
<b>Postoperatif</b>	$94,5 \pm 2,1^x$	$85,3 \pm 1,8^{cy}$	$95,8 \pm 2,7^y$	$90,3 \pm 2,4^b$

<sup>a,b,c</sup>: aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen veriler istatistiksel olarak farklıdır.

<sup>x,y</sup>: aynı satırda farklı harfler ile gösterilen veriler istatistiksel olarak farklıdır.

SH, Standart Hata. %, Yüzde



**Şekil 10.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından SpO<sub>2</sub> düzeylerinde (%) meydana gelen değişimlerin grafiği

#### 4.5. Kortizol (ng/ml)

Meloksikam grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $43,7 \pm 2,3$  (ng/ml), T-1 döneminde  $47,4 \pm 2,7$  (ng/ml), T-2 döneminde  $55,8 \pm 2,6$  (ng/ml), T-3 döneminde  $52,3 \pm 4,5$  (ng/ml), T-4 döneminde  $58,5 \pm 6,8$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $48,3 \pm 4,4$  (ng/ml) olarak belirlendi. Ketoprofen grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $52,3 \pm 2,2$  (ng/ml), T-1 döneminde  $58,8 \pm 4,5$  (ng/ml), T-2 döneminde  $56,0 \pm 2,2$  (ng/ml), T-3 döneminde  $62,7 \pm 4,3$  (ng/ml), T-4 döneminde  $62,6 \pm 4,7$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $60,5 \pm 2,2$  (ng/ml) olarak belirlendi. Buprenorfin grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $48,6 \pm 3,3$  (ng/ml), T-1 döneminde  $46,1 \pm 4,2$  (ng/ml), T-2 döneminde  $48,2 \pm 5,3$  (ng/ml), T-3 döneminde  $45,1 \pm 3,6$

(ng/ml), T-4 döneminde  $63,5 \pm 7,3$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $46,7 \pm 4,0$  (ng/ml) olarak belirlendi. Son olarak da kontrol grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $49,8 \pm 2,6$  (ng/ml), T-1 döneminde  $57,2 \pm 2,0$  (ng/ml), T-2 döneminde  $58,0 \pm 4,3$  (ng/ml), T-3 döneminde  $51,0 \pm 2,9$  (ng/ml), T-4 döneminde  $53,3 \pm 2,1$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $49,9 \pm 2,5$  (ng/ml) olarak belirlendi.

Preoperatif dönemde analjezik madde uygulaması ile orşiektomi operasyonuna alınan hayvanların kortizol seviyelerindeki değişimlerin zaman, grup ve grup-zaman ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı olduğu belirlendi. Bu kapsamda T-1 sonrasında ketoprofen uygulanan çalışma grubundaki meydana gelen kortizol düzeyindeki artışların meloksikam ve buprenorfin uygulanan çalışma grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve kontrol grubundaki hayvanlara yakın seyrettiği belirlendi. T-5 zaman diliminde ise postoperatif 6. saat içerisinde en yüksek kortizol seviyesinin ketoprofen grubunda bulunduğu ve ketoprofen grubunda bulunan hayvanların meloksikam, buprenorfin ve kontrol grubu hayvanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Operasyon sonrası 6. saat kortizol seviyeleri göz önüne alındığında en başarılı analjezik ajanın buprenorfin olduğu belirlendi (Tablo 8, Şekil 11).

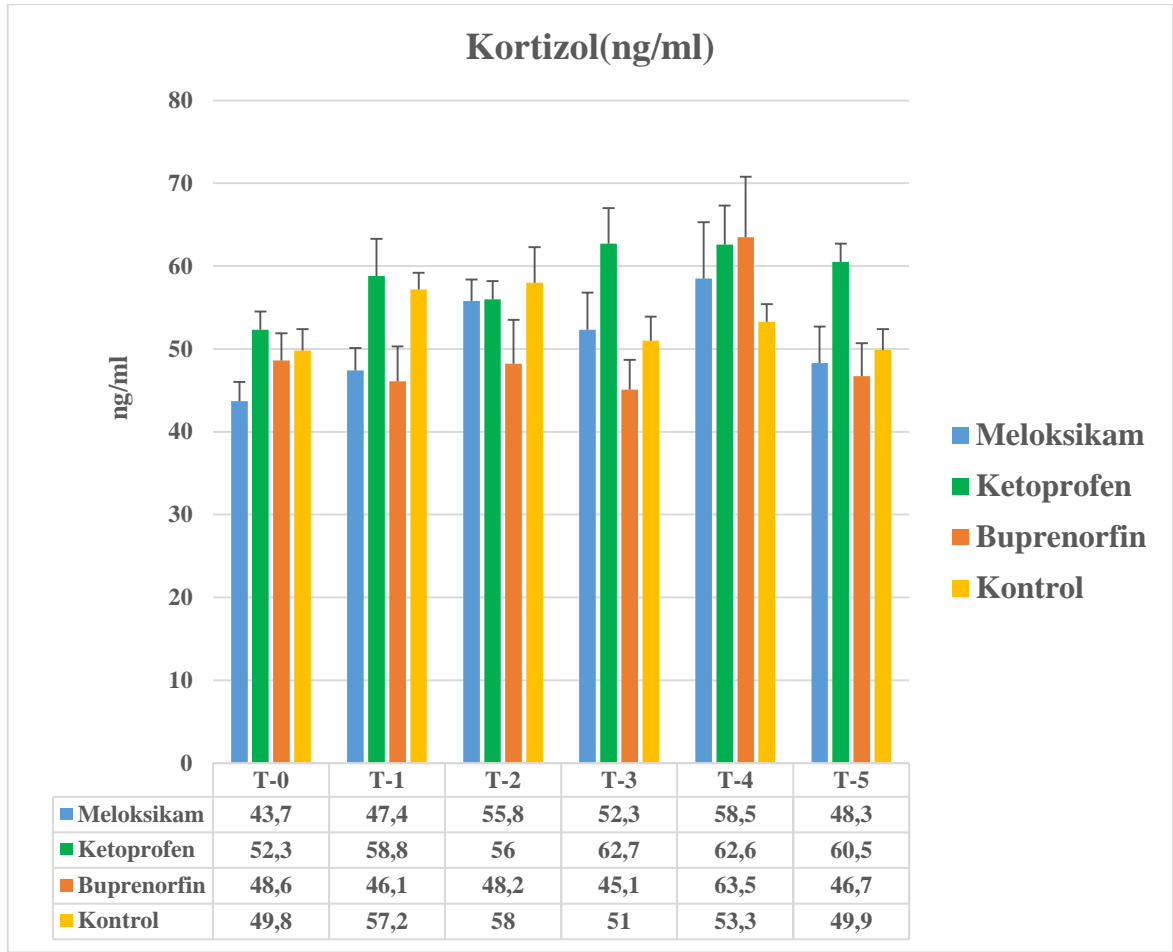


**Tablo 8.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kortizol (ng/ml) düzeylerinde meydana gelen değişimler

Zaman	Kortizol (ng/ml)			
	Meloksikam ( $\bar{X} \pm SH$ )	Ketoprofen ( $\bar{X} \pm SH$ )	Buprenorfin ( $\bar{X} \pm SH$ )	Kontrol ( $\bar{X} \pm SH$ )
T-0	43,7 ± 2,3	52,3 ± 2,2	48,6 ± 3,3	49,8 ± 2,6
T-1	47,4 ± 2,7	58,8 ± 4,5	46,1 ± 4,2	57,2 ± 2,0
T-2	55,8 ± 2,6 <sup>y</sup>	56,0 ± 2,2 <sup>x</sup>	48,2 ± 5,3 <sup>y</sup>	58,0 ± 4,3 <sup>x</sup>
T-3	52,3 ± 4,5	62,7 ± 4,3	45,1 ± 3,6	51,0 ± 2,9
T-4	58,5 ± 6,8	62,6 ± 4,7	63,5 ± 7,3	53,3 ± 2,1
T-5	48,3 ± 4,4 <sup>y</sup>	60,5 ± 2,2 <sup>x</sup>	46,7 ± 4,0 <sup>y</sup>	49,9 ± 2,5 <sup>y</sup>
Zaman	0,00			
Grup	0,00			
Grup-Zaman	0,033			

<sup>x,y</sup>: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen veriler istatistiksel olarak farklıdır.

T-0, analjezik ve anesteziik maddeler uygulanmadan önce. T-1, medetomidine-ketamin uygulanmasından 10 dakika sonra. T-2, orşiektomi operasyonu bitimi. T-3, postoperatif 2. Saat. T-4, postoperatif 4. saat. T-5, postoperatif 6. saat. SH, Standart Hata. ng, nanogram. ml, mililitre.



**Şekil 11.** Çalışma sırasında tavşanlarda her bir operasyon ölçüm zamanı açısından kortizol (ng/ml) düzeylerinde meydana gelen değişimlerin grafiği

#### 4.6. Ağrı Skoru

Çalışma kullanılan hayvan gruplarındaki ağrı skorları baz alındığında kontrol grubunda bulunan hayvanların ağrı skorunun ortanca değerinin 2 olduğu belirlendi. Meloksikam ve ketoprofen grubunda ağrı skorunun ortanca değeri 1 iken, buprenorfin grubunda ağrı skorunun ortanca değerinin 0 olduğu belirlendi.

**Tablo 9.** Çalışma sırasında tavşanlarda belirlenen ağrı skorunun ortanca değerlerinin tablosu

	Meloksikam	Ketoprofen	Buprenorfin	Kontrol
Ağrı skoru	1	1	0	2

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı tavşanlarda daha önce kullanılmamış olan farklı analjezik maddelerin preoperatif olarak kullanılarak preemptif analjezi için uygunluklarını karşılaştırmaktır. Bu amaçla 24 adet, erkek, 8 aylık-3 yaş arası, 2.5-5.5 kg arasında Yeni Zelanda Beyaz Tavşanı ((New Zealand white rabbit (Oryctolagus cuniculus)) kullanıldı. Tavşanlar tezin gereç ve yöntem kısmında belirtildiği üzere sertifikalı bir tavşan işletmesinden temin edilmiş olup çalışmadaki orşiektomi operasyonlarının tamamı aynı kişi tarafından yapıldı.

Çalışma planına göre orşiektomi öncesinde kullanılacak preemptif analjezik maddelerden buprenorfin, ketoprofen ve meloksikam her tavşanda sağ m.quadriceps femoris kası içerisine yavaş olarak enjekte edilmiş olup daha sonra belirli aralıklarla kan alınarak oluşan analjezik yanıt farklı parametrelere bakılarak değerlendirildi. Bu amaçla ağrı skoru ve strese verilen cevaba ilişkin serum kortizol düzeyi ölçüldü. Bizim çalışmamıza paralel olarak Clemn (2008) tavşanlarda orşiektomi öncesi metamizol, karprofen ve narkotik bir analjezik madde olan fentanili 6 aylık erkek tavşanlarda orşiektomi öncesi kullanmıştır. Bizim çalışmamızda adı geçen çalışmaya paralel olarak bir ağrı skalasının kullanılmasının yanında ağrı skalasına ek olarak her tavşandan 6 farklı dönemde kan alınmış, serum kortizol düzeyi ölçülerek çalışmanın daha kapsamlı bir hal alması amaçlandı.

### 5.1. Analjezik Madde Seçimi

#### 5.1.1. Meloksikam

Veteriner hekimliğinde analjezi amacıyla kullanılan en yaygın ilaç sınıflarından biri NSAID'lerdir (Streppa ve diğerleri, 2002). Meloksikam [4-hidroksi-2-metil-N- (5-metil-2-tiyazolil)-2H-1,2-benzotiyazin-3-karboksamid-1,1-dioksit] siklo-oksijenaz-2 (COX-2)'nin nispeten seçici inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezini inhibe eden analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip steroidal olmayan bir antiinflamatuvardır. (Engelhardt ve diğerleri, 1995).

Meloksikam güçlü bir analjezik etkiye sahip ilaç olduğundan çeşitli hayvan türlerinde preemptif ve postoperatif analjezik olarak kullanılmaktadır. Meloksikam hem kardiyovasküler sistemde hem de solunum sisteminde depresyona yol açmaması sebebiyle opioidlere alternatif olarak rahatlıkla kullanılmaktadırlar. Literatür verilerine bakıldığında meloksikamın tavşanlarda daha çok oral yoldan kullanımı tarif edilmiştir (Carpenter ve diğerleri, 2009; Turner ve diğerleri, 2006; Leach ve diğerleri, 2009). Çalışmamızda ise meloksikam 1 mg/kg dozda intramuskuler olarak kullanılmış ve etkisi ortaya konulmuştur.

Davranış analizine ek olarak orşiektomi sonrası Hollanda kuşaklı tavşan (Dutch Belted Rabbit) ve Yeni Zelanda beyaz tavşanı (New Zellan White Rabbit) olmak üzere iki tavşan ırkında tavşan yüz buruşturma ölçeğinin uygulanabilir, hızlı bir değerlendirme aracı olarak kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesinin amaçlandığı bir çalışmada düşük doz meloksikam (0.2 mg/kg) uygulanan Dutch Belted tavşanlarının, ameliyat sonrası 1. ve 5. saatlerde, daha yüksek doz meloksikam (0.6 mg/kg) ve lidokain/bupivakain lokal infüzyonunun bir kombinasyonunu uygulananlara kıyasla anlamlı derecede daha fazla ağrı davranışı gösterdiği sonucuna varılmıştır (Miller ve diğerleri, 2022).

Rutin ovariohisterektomi (OHE) operasyonu uygulanan 30 adet dişi Dutch belted tavşanlarında yapılan bir çalışmada meloksikam ve buprenorfin karşılaştırılmıştır. Bu amaçla 1. gruptaki 10 tavşana 0.2 mg/kg dozda subkutan meloksikam, 2. gruptaki 10 tavşana 0.03 mg/kg dozda intramuskuler buprenorfin ve son gruptaki 10 tavşana analjezik madde kullanılmamış olup sadece bupivakain ile ensizyon bölgesine infiltrasyon anestezisi uygulanmıştır. Yem alımı, dışkı üretimi, kilo kaybı, idrar çıkışı ve diğer fizyolojik parametreler izlenmiş, operasyon sonrası 7 gün boyunca davranış ve ağrı değerlendirmeleri yapılmış ve operasyon öncesi kaydedilen başlangıç değerleri ile karşılaştırılmıştır. Tüm tavşanlar ameliyattan sonraki 1. günde pelet tüketiminde, dışkı üretiminde ve kilolarında azalma göstermiştir. Bu etki bupivikain alan bazı tavşanlarda şiddetli olup bu yüzden bu grubun tamamına metoklopramid ve sıvı infüzyonu uygulanmıştır. Sonuç olarak meloksikamın çok az seviyede anoreksi ve gastrointestinal ileus riski ile postoperatif ağrıyı hafifletmek için buprenorfine uygun bir alternatif veya yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır (Cooper ve diğerleri, 2009).

### 5.1.2. Ketoprofen

Ketoprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahip propiyonik asit türevleri ailesine ait bir steroidal olmayan bir antiinflamatuardır (McCormack ve Brune, 1991).

Siklo-oksijenaz üzerindeki etkilerine ek olarak ketoprofen, araşidonik asit zincirinin lipoksijenaz yolunu da inhibe eder (Dawson ve diğerleri, 1982; Walker, 1980). Bu yol siklize olmayan monohidroksi asitler (HETE) ve lökotrienler üretmektedir (Higgs ve diğerleri, 1980). Ketoprofen köpekler ve sığırlarda iskelet sistemi, sinir sistemi ve kas hastalıklarında sık olarak kullanılan oldukça güçlü bir analjezik maddedir.

Tavşanlarda diz eklemi üzerinde yapılan bir çalışmada jel formundaki ketoprofen tez doz topikal olarak uygulanmıştır. Uygulamayı takiben 2., 4., 6. ve 12. saatlerden sonra plazma, sinovyal sıvı, eklem kapsülü ve sinovyal yağ dokusunda ketoprofen konsantrasyonları ölçülmüş olup uygulamadan sonraki süre ne olursa olsun sinovyal sıvıdaki ketoprofen konsantrasyonları plazmadan çok daha yüksek olarak belirlenmiştir. Ketoprofen plazma konsantrasyonlarındaki azalmanın zaman seyri sinovyal sıvıdakinden daha hızlı bulunmuştur. Sonuç olarak ketoprofenin sinovyal sıvıda kalma süresindeki artış eklem ağrısı ve yangının yönetimindeki etkinliğinden yana olabileceği kanısına varılmıştır (Audeval-Gerard ve diğerleri, 2000).

Yine 20 dişli tavşanda postoperatif ağrının potansiyel göstergelerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada orta derecede cerrahi yaralanma şekli olarak ovariohisterektomi ve telemetre yerleştirme işlemi uygulanmıştır. Tavşanlar her grupta 5 tane olmak üzere 4 tedavi grubuna ayrılmış olup 1. gruba buprenorfin (3 gün boyunca her 12 saatte bir 0.02 mg/kg, sc), 2. gruba fentanil (ameliyattan 24 saat önce yerleştirilen 25-g yama), 3. gruba ketoprofen (3 gün boyunca her 24 saatte bir 1 mg/kg, sc) ve 4. gruba (kontrol) tedavi uygulanmamıştır. Kör gözlemciler tarafından gıda ve su tüketimi, dışkı çıkışı ve günlük hareket sırasında uzaktan kaydedilen davranışlar dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve davranışsal değişkenler kaydedilmiş olup ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında gıda tüketimi (1. ila 7. günler), su tüketimi (1. ila 4. günler), dışkı çıkışı (1. ila 2. günler), ortalama hareket mesafesinde (1. ila 3. günler ve 7. günler) önemli düzeyde azalışlar gözlemlenmiştir. Sonuç olarak gıda ve su alımının, aktivitenin ve dışkı çıkışının analjezik etkinliği değerlendirmede yararlı değişkenler olabileceği kanısına varılmış olup klinik olarak önerilen dozlarda kullanıldığında 3 analjezikten hiçbiri tavşanlarda postoperatif olarak önemli davranış değişikliklerini iyileştirmemiştir (Weaver ve diğerleri, 2010).

### 5.1.3. Buprenorfin

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada minimal invazif bir vasküler kesme prosedürünü takiben tavşanlarda fekal kortikosteron metabolitleri (FCM) ölçülmüştür. Tavşanlara buprenorfin (0,03 mg/kg, sc, her 12 saatte bir 3 gün boyunca), meloksikam (0,2 mg/kg, sc, 3 gün boyunca her 24 saatte bir), buprenorfin-meloksikam (0,01 mg/kg – 0,1 mg/kg, sc, 24 saatte bir 3 gün boyunca) ve tek doz % 0,5 bupivakain (0,5 ml) insizyon bölgesine lokal olarak infüzyon yoluyla verilmiştir. Operasyondan sonraki 3. gün itibariyle buprenorfin, meloksikam ve bupivakain gruplarında yüksek FCM seviyeleri görülmüş, bu seviye 7. güne kadar yükselmeye devam etmiş ve 28. günde kademeli olarak başlangıç düzeyine döndüğü görülmüştür. Buprenorfin-meloksikam grubunda FCM tedavinin sonlandırıldığı 3. güne kadar nispeten değişmemiş ve daha sonra yükselmeye başlamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada tavşanlarda meloksikam ile birlikte uygulanan düşük doz buprenorfinin yüksek dozlarla ilişkili olumsuz etkiler olmaksızın operasyondan sonra gelişen FCM yanıtının etkili bir şekilde hafiflettiğini göstermekte olup buprenorfin ve meloksikamın kombine olarak kullanılmasının bu ilaçların ayrı ayrı yalnız başına kullanımlarından daha etkili olduğu gözlemlenmiştir (Goldschlager ve diğerleri, 2013).

24 yetişkin erkek Yeni Zelanda Beyaz tavşanı üzerinde postoperatif analjezi için düzenli buprenorfinin etkileriyle karşılaştırıldığında buprenorfinin bileşik sürekli salımlı formülasyonunun klinik etkinliğini ve güvenliğini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada başka bir çalışmanın parçası olan tavşanların her tibia kemiğine titanyum implantlar yerleştirilmiştir. Operasyondan hemen önce, her tavşana düzenli buprenorfin hidroklorür (0,02 mg/kg, sc, 3 gün boyunca 12 saatte bir) veya tek doz bileşik sürekli salımlı buprenorfin formülasyonu (0,12 mg/kg) dozda sc olarak verilmiştir. Operasyondan sonraki 7 gün boyunca tavşanlar tavşan yüz buruşturma ve aktivite puanlaması yoluyla ağrı belirtileri ve olumsuz etkiler açısından değerlendirilmiş olup sonuç olarak yüz buruşturma ve aktivite puanlarında tedavi grupları arasında herhangi bir anlamlı bir fark ve yan etki tespit edilmemiştir (DiVincenti ve diğerleri, 2016).

Bilateral maksiller sinüs büyütme ile bağlantılı olarak nonsteridal antiinflamatuvar bir ilaç olan karprofen yüz ifadeleri üzerindeki akut etkileri ve kemik oluşumu üzerindeki uzun vadeli etkileri 18 erkek Yeni Zelanda Beyaz tavşanında değerlendirilmiştir. Tavşanlar ameliyat sonrası buprenorfin ve karprofen (n = 9) veya buprenorfin ve salin (n = 9) şeklinde rastgele gruplara ayrılmıştır. Buprenorfin 3 gün boyunca her 6 saatte bir azaltılmış dozda (0,05-0,01 mg/kg)

subkutan olarak ve karprofen (5 mg/kg) veya salin subkutan olarak operasyondan 1 saat önce ve postoperatif 4 gün boyunca günlük olarak uygulanmıştır. Ağrıyı değerlendirmek için klinik muayene, vücut ağırlığı kaydı ve ameliyattan önce ve ameliyattan 6-13 saat sonra çekilen fotoğraflardan yüz ifadelerinin puanlanması yapılmıştır. Ameliyattan 12 hafta sonra tavşanlara ötenazi uygulanmış ve maksiller kemiklerin ve sinüslerin kesitleri histomorfometri ve kalitatif histoloji ile analiz edilmiştir. Çalışmada ağrı skalası olarak yüz buruşturma, orbital sıkışma ve kulak pozisyonları değerlendirilmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmemiştir (Hedenqvist ve diğerleri, 2016).

## **5.2. Uygulama Yolları ve Doz Ayarlaması**

Tavşanlarda genel olarak im, sc ya da oral yol tercih edilmektedir. Tavşanlarda uygulama yolları ve dozları tespit edilirken literatür verilerinden yararlanıldı (Meredith, 2015; Vennen ve Mitchell, 2009). Meloksikamın uygulama yolları bakımından literatür verilerine bakıldığında daha çok oral yol tercih edildiği görüldü. Çalışmamızda ise Türkiye'de oral meloksikam preparatı çok fazla bulunmadığı ve anatomik yapıları gereği tavşanlarda oral yoldan ilaç kullanımının zorlukları olduğu için yine literatür verilerine bakarak intramuskuler yol tercih edildi.

Meloksikam grubundaki tavşanlara 1 mg/kg dozda intramuskuler meloksikam (Meredith, 2015), ketoprofen grubundaki hayvanlara 3 mg/kg dozunda intramuskuler ketoprofen (Vennen ve Mitchell, 2009), buprenorfin grubundaki hayvanlara 0.025 mg/kg dozunda intramuskuler buprenorfin (Meredith, 2015) sağ m. quadriceps femoris kası içine intramusküler olarak uygulandı.

## **5.3. Cerrahi Prosedürün Seçimi**

Erkek tavşanlarda orşiektomi (kastasyon) rutin olarak uygulan bir cerrahi operasyondur. Perineal bölge ile birlikte skrotum ağrıya son derece duyarlı olması sebebiyle skrotuma yapılan ensiyonlar preemptif analjeziklerin etki güçlerini ortaya koymada kullanılan en geçerli cerrahi prosedürdür. Bu sebeple çalışmamızda ağrı skorlamasının yapılabilmesi için cerrahi prosedür olarak orşiektomi (kastasyon) operasyonu tercih edildi (Henke ve Erhardt, 2001).

## 5.4. Klinik parametreler

### 5.4.1. Vücut Sıcaklığı

Bu çalışma prosedürü tüm tavşanlar için mümkün olduğunca aynı ortam sıcaklığında yapılmaya çalışıldı ve ortam sıcaklığının 22 °C olmasına özen gösterildi. Tavşanlarda rektal olarak ölçülen vücut sıcaklığı 37,0 ila 39,5 °C arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise meloksikam grubundaki tavşanlarda vücut sıcaklığı preoperatif olarak  $39,8 \pm 0,1$  °C, intraoperatif olarak  $39,5 \pm 0,2$  °C ve postoperatif olarak  $38,9 \pm 0,4$  °C olarak belirlendi.

Fitzpatrick ve diğerleri (2013) yaptıkları çalışmada meloksikam ile tedavi edilen hayvanlarda kontrol grubu hayvanları ile karşılaştırıldığında Escherichia coli lipopolisakariti (LPS) infüzyonunu takip eden saatlerde daha az meme ödemi ve daha düşük vücut sıcaklığı ile karşılaşmışlar ve ineklerde akut mastitis tedavisinde meloksikamın antipiretik etkisi olduğu sonucuna varmışlardır.

Yine bu meloksikam grubundaki postoperatif döneme kadar olan vücut sıcaklığındaki düşüşleri anestezi maddeler olarak kullanılan medetomidin ve ketamin enjeksiyonuna bağlayabiliriz. Medetomidine hipotalamustaki termoregülasyon merkezini etkileyerek vücut sıcaklığında azalmaya neden olabilmektedir (Blum ve diğerleri, 1991; Heavner, 1997). Röntgen (2002) çinçillalarda aynı sonuçları ketamin medetomidin enjeksiyonu sonucu gözlemlemiştir. Çalışmamızda da meloksikamın vücut sıcaklığında istatistiksel olarak anlamlı düşüslere neden olduğu görüldü.

Cooper ve diğerleri (2009) tavşanlar üzerinde buprenorfin ve meloksikam ile yaptıkları çalışmada vücut sıcaklığını temel fiziksel muayenenin bir parçası olarak ve postoperatif ağrı skorunu etkileyebilecek olası enfeksiyonu önlemek amacıyla ikincil bir önlem olarak takip etmiştir. Çalışma boyunca vücut sıcaklığı tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiş, tavşanlara anestezi uygulanırken vücut sıcaklığında azalma görülmüş ancak çalışma bitiminde kafeslerine götürülmeden önce tüm tavşanlar normotermik olarak gözlemlenmiştir.

Takashima ve diğerleri (2019) yaptıkları bir çalışmada sağlıklı köpeklerde terapötik dozda meloksikam veya robenakoksib tedavisinin insülin sekresyonu ve vücut sıcaklığı üzerindeki etkileri değerlendirmişlerdir. Meloksikam veya robenakoksib ile tedavi anestezi



uygulanmayan ve anestezi uygulanan köpeklerde insülin sekresyonunu etkilememiş ve amino asit infüzyonu ile anestezi altındayken vücut sıcaklığını ve kalp frekansını etkilememiştir.

Çalışmamızda ketoprofen grubundaki vücut sıcaklığı preoperatif olarak  $39,3 \pm 0,3$  °C, intraoperatif olarak  $39,4 \pm 0,3$  °C ve postoperatif olarak  $38,3 \pm 0,3$  °C olarak belirlenmiş olup çalışma süresince meloksikam grubunun aksine vücut sıcaklığında ciddi bir değişiklik gözlemlenmedi. Bilakis bu gruptaki vücut sıcaklığında çalışma süreci ilerledikçe bir artış görüldü.

Clemn (2018) tavşanlarda 3 farklı analjezik maddenin intraoperatif etkilerini karşılaştırdığı çalışmasında kullandığı karprofenin vücut sıcaklığında intraoperatif olarak 38.9 °C' den 39.1 °C' ye yükseldiğini rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda da vücut sıcaklığı intraoperatif süreçte 39.3 °C' den 39.4 °C'ye benzer şekilde yükseldi.

Hem karprofen hem de ketaprofen nonsteroidal antiinflamatuvar olan imidazol grubundan analjezikler olduğu için benzer etkiler gözlemlenmiştir. Vücut sıcaklığındaki bu artışta bir diğer sebep olarak da cerrahi ensiyon sırasında ortaya çıkan savunma reaksiyonları ve artan kas aktivitesi düşünülebilir.

Buprenorfin grubundaki vücut sıcaklığı preoperatif olarak  $39,4 \pm 0,1$  °C intraoperatif olarak  $39,1 \pm 0,2$  °C ve postoperatif olarak  $38,4 \pm 0,4$  °C olarak belirlenmiştir. Buprenorfin grubundaki değişiklikler hemem hemen meloksikam grubundaki veriler ile paralel olup skrotum ensizyonu öncesi vücut sıcaklığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlemlenmektedir.

Cooper ve diğerleri (2009) buprenorfin ve meloksikamı dışı Hollanda tavşanlarında preemptif analjezik madde olarak postoperatif ağrının tedavisinde karşılatırmışlardır. Tüm tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmada anestezi madde olarak 25 mg/kg dozda ketamine, 0.3 mg/kg dozda diazepam intramuskuler olarak enjekte edilmiş daha sonra tavşanlar entübe edilip idame anestezisi izofluran kullanılarak uygulanmıştır. Anesteziye bağlı vücut sıcaklığında tüm tavşanlarda bir düşüş gözlenirken daha sonra kafeslerinde alınan tavşanların normal vücut sıcaklığına döndükleri gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak ketamine ve medetomidine bağlı olarak ortaya çıkan vücut sıcaklığı düşüşleri daha sonra bireysel kafeslerine alınan hayvanlarda normale dönmüş, hipotermi ve buna bağlı komplikasyonlar gözlemlenmemiştir.

#### 5.4.2. Kalp Frekansı

Tavşanlarda literatür verilere bakıldığı zaman kalp frekansı için fizyolojik değerlerin dakikada 180-300 atım arasında olduğu rapor edilmiştir ve daha yüksek kalp frekansı sıklıkla strese bağlı artan sempatik tonus nedeniyle görülmektedir (Sohn ve Couto, 2012).

Bizim çalışmamızda meloksikam grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $190,8 \pm 15,4$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $178,2 \pm 8,2$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $174,8 \pm 10,9$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir. Meloksikamın kalp frekansı üzerine herhangi bir etkisi bulunmadığı rapor edilmiştir (Avellaneda ve diğerleri, 2000).

Gates ve diğerleri (2005) perioperatif meloksikam uygulamasının böbrek fonksiyonunu etkilemeden kardiyovasküler sistemdeki olumsuz postoperatif değişiklikleri azalttığını rapor etmişlerdir. Bu yüzden bizim çalışmamızdaki kalp frekansındaki bu azalma ketamin medetomidin enjeksiyonuna bağlanabilir. Medetomidin sempatik tonusta azalış ve vagal tonusta artışa neden olarak kalp frekansında azalmaya neden olurken diğer taraftan damar düz kaslarında bulunan periferik  $\alpha$ -2 reseptörlerini uyararak başlangıçta bir vazokonstriksiyon daha sonra buna cevap olarak da kalp frekansında bir azalışa sebep olmaktadır (Vainio ve Palmu, 1989; Sinclair, 2003).

Medetomidinin aksine ketamin dolaşım sistemini uyarıcı bir etkiye sahiptir. Ketamin  $\beta$  reseptörlerini uyararak kalp üzerinde pozitif inotropik etki göstermekte ve kalp frekansını arttırmaktadır (Frey ve diğerleri, 1996).

Ketamin ve medetomidin kombinasyonun uygulanması sonucu ortaya çıkan bradikardi ise bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışmalarda da tarif edilmiştir (Adams ve Werner, 1997).

Ketoprofen grubunda kalp frekansı preoperatif olarak  $169,0 \pm 13,4$  dakika<sup>-1</sup>, intraoperatif olarak  $203,8 \pm 6,6$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $197,8 \pm 10,0$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir. Kalp frekansındaki bu artışın sebebi skrotum ensizyonu sonucu ortaya çıkan aşırı kas aktivitesi ve kas titremeleri olarak düşünülebilir.

Buprenorfin grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $193,5 \pm 16,5$  dakika<sup>-1</sup> intraoperatif olarak  $181,2 \pm 10,6$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $169,2 \pm 8,6$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir. Bu dramatik düşüşün sebebi medetomidinin yanında buprenorfinden de kaynaklandığı düşünülebilir. Zira buprenorfin tüm hayvan türlerinde belirgin bir sinüs bradikardisine neden olmaktadır (Freye ve Hartung, 1984).

Son olarak da kontrol grubundaki kalp frekansı preoperatif olarak  $211,8 \pm 21,5$  dakika<sup>-1</sup> intraoperatif olarak  $193,0 \pm 17,0$  dakika<sup>-1</sup> ve postoperatif olarak  $185,3 \pm 16,7$  dakika<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir.

### 5.4.3. Solunum Frekansı

Tavşanlarda fizyolojik olarak solunum frekansı değeri dakikada 32-100 arasında değişmektedir. Gerek ketamin gerekse medetomidin doza bağlı olarak solunum frekansında azalmaya neden olmaktadır (Paddleford ve Erhardt, 1992; Blum ve diğerleri, 1992).

Çalışmamızdaki meloksikam grubundaki solunum frekansı intraoperatif olarak dakikada  $29,8 \pm 9,5$ ' den  $54,0 \pm 8,3$ ' e bir artış göstermiştir.

168 kedinin kullanıldığı bir çalışmada preoperatif nonsteroid antiinflamatuvar olarak karprofen (4 mg/kg) veya meloksikam (0,3 mg/kg) veya NSAID içermeyen ilaç ile tedavi edilen ovariohisterektomi uygulanan kedilerde postoperatif solunum frekansı ve kalp frekansını karşılaştırmak ve bu parametrelerin postoperatif ağrı değerlendirmesi için uygun olup olmadığını amaçlanmıştır. Anestezi indüksiyonundan 3,5 saat sonra solunum frekansı ve kalp frekansı ölçülmüş ve sonuç olarak kontrol grubu ile NSAID grupları arasında veya NSAID'lerin farklı uygulama zaman noktaları arasında ne solunum frekansında ne de kalp frekansında önemli ölçüde farklılık görülmemiştir (Höglund ve diğerleri, 2018).

Meloksikamın solunum frekansı üzerine olan etkisi olmadığı düşünülürse solunum frekansındaki bu artışın skrotum ensizyonu sonucu ortaya çıkan savunma reaksiyonlarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Daha sonraki postoperatif dönemdeki dakikada  $45,3 \pm 4,5$ 'e düşen solunum frekansının ise analjezinin yeterli düzeyde olduğunun bir göstergesi olduğu kanısına varılabilir.

Ketoprofen grubunda ise intraoperatif olarak dakikadaki solunum frekansı  $44,3 \pm 11,3$ 'ten  $40,2 \pm 4,1$ 'e azalış göstermiş olup bu değer de fizyolojik sınırlar içerisinde. Skrotum ensizyonu sırasındaki solunum frekansındaki bu azalışın gözlenmesi bu gruptaki tavşanlarda yeterli analjezinin sağlandığını göstermektedir.

Sigurdsson ve diğerleri (1993) koyunlarda araşidonik asit metabolizmasının ikili bir inhibitörü olan ketoprofenin endotoksik şok sırasında hemodinamik ve solunum sistemi fonksiyonlarındaki değişiklikler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada ketoprofenin

kontrol endotoksinle tedavi edilen hayvanlarda gözlenen hemodinamik ve solunum fonksiyonundaki değişiklikleri tamamen önlediği görülmüştür.

Buprenorfin grubunda ise hem intraoperatif hem de postoperatif olarak dakikadaki solunum frekansında istatistiksel olarak anlamlı dramatik düşüşler gözlenmiştir. Bu dramatik düşüş bize narkotik bir analjezik madde olan buprenorfinin etki gücünü ortaya koymaktadır. Narkotik analjeziklerin iyi bir analjezi sağlamalarının dışında solunum frekansında azalmalara neden olan tipik solunum depresyonu etkileri bilinmektedir.

Buprenorfinin akut toksisitesinin kesin mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Solunum depresyonu buprenorfin bağlı ölümlerin şüpheli etiyojisidir. Opioidlerin çoğunluğu deneysel modellerde doza bağlı solunum depresyonuna neden olmaktadır (Cowan ve diğerleri, 1977).

Buprenorfin ve aktif metaboliti norbuprenorfin (NBN) tarafından indüklenen solunum depresyonu sıçanlarda solunum frekansı ve arteriyel pCO<sub>2</sub> seviyelerindeki değişikliklerin ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. NBN'nin neden olduğu solunum depresyonuna beyinden ziyade akciğerdeki opioid reseptörlerinin aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Buprenorfin ve aktif metaboliti norbuprenorfin (NBN) tarafından indüklenen solunum depresyonu, sıçanlarda solunum frekansı ve arteriyel pCO<sub>2</sub> seviyelerindeki değişikliklerin ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. NBN'nin neden olduğu solunum depresyonuna beyinden ziyade akciğerdeki opioid reseptörlerinin aracılık edebileceğinin kanısına varılmıştır (Ohtani ve diğerleri, 1997).

#### **5.4.4. SpO<sub>2</sub>**

Tavşanlarda SpO<sub>2</sub> düzeyi fizyolojik olarak % 93-99 arasında değişmektedir (Haberstroch ve Henke, 2004).

Sağlıklı tavşanlarda çalışma öncesi tavşanın rahat durmamasından dolayı monitörizasyona başlangıç değerleri bazen doğru olarak ölçülemeyebilir. Ketamin medetomidin enjeksiyonu sonrası SpO<sub>2</sub> değerindeki azalış bir çok çalışmada ortaya konmuştur (Wright, 1982; Blume, 1992)

Bizim çalışmada preoperatif olarak SpO<sub>2</sub> giriş değeri meloksikam grubunda 98,0 ± 0,6 ve ketoprofen grubunda 98,0 ± 0,4 iken buprenorfin grubunda 99,0 ± 0,4 ve kontrol grubunda 99,0

$\pm 0,5$  olarak ölçülmüştür. İntraoperatif olarak ise meloksikam grubunda  $96.3 \pm 2,3$ 'e düşerken ketoprofen grubunda  $88.8 \pm 2,3$ ' e düşmüş, buprenorfin grubunda ise yaklaşık olarak aynı seviyede kalmıştır. Bu durumun sebebinden de artmış intraoperatif solunum frekansını sorumlu gösterebiliriz. Zira meloksikam grubunda solunum frekansı intraoperatif olarak artmış diğer iki grupta ise azalmıştır.

#### 5.4.5. Kortizol

Meloksikam grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $43,7 \pm 2,3$  (ng/ml), T-1 döneminde  $47,4 \pm 2,7$  (ng/ml), T-2 döneminde  $55,8 \pm 2,6$  (ng/ml), T-3 döneminde  $52,3 \pm 4,5$  (ng/ml), T-4 döneminde  $58,5 \pm 6,8$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $48,3 \pm 4,4$  (ng/ml) olarak belirlenmiştir. Ketoprofen grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $52,3 \pm 2,2$  (ng/ml), T-1 döneminde  $58,8 \pm 4,5$  (ng/ml), T-2 döneminde  $56,0 \pm 2,2$  (ng/ml), T-3 döneminde  $62,7 \pm 4,3$  (ng/ml), T-4 döneminde  $62,6 \pm 4,7$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $60,5 \pm 2,2$  (ng/ml) olarak belirlenmiştir. Buprenorfin grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $48,6 \pm 3,3$  (ng/ml), T-1 döneminde  $46,1 \pm 4,2$  (ng/ml), T-2 döneminde  $48,2 \pm 5,3$  (ng/ml), T-3 döneminde  $45,1 \pm 3,6$  (ng/ml), T-4 döneminde  $63,5 \pm 7,3$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $46,7 \pm 4,0$  (ng/ml) olarak belirlenmiştir. Son olarak da kontrol grubundaki kortizol düzeyi T-0 döneminde  $49,8 \pm 2,6$  (ng/ml), T-1 döneminde  $57,2 \pm 2,0$  (ng/ml), T-2 döneminde  $58,0 \pm 4,3$  (ng/ml), T-3 döneminde  $51,0 \pm 2,9$  (ng/ml), T-4 döneminde  $53,3 \pm 2,1$  (ng/ml) ve T-5 döneminde  $49,9 \pm 2,5$  (ng/ml) olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak bakıldığında kortizol düzeyi T-4 zamanı dışındaki tüm zamanlarda en düşük seviye olarak buprenorfin grubunda tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla meloksikam ve ketoprofen grubu takip etmiştir. Ketoprofen grubundaki tavşanlar tüm zamanlarda en yüksek serum kortizol düzeyine sahiptir.

Ağrı ve ağrıya verilen yanıtta akut bir biyobelirteç olan serum kortizol düzeyi baz alınarak tavşanlarda orşiektomi operasyonlarında çalışmada belirtilen doz ve uygulama yollarında buprenorfinin en kuvvetli ketoprofenin de en zayıf analjezik etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Er (2019) kedilerde ovariohisterektomi amacıyla preemtif olarak butarfanol ve karprofen uygulamalarının serum kortizol, C-reaktif protein ve diğer yaşamsal belirtiler üzerine

etkilerini araştırmıştır. Sonuç olarak kortizol düzeyleri hiçbir zaman aralığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık seviyesine ulaşılmıştır. Bütün gruplarda serum kortizol düzeyleri preoperatif değerlere göre postoperatif dönemde yükselmiştir. Ancak bu yükselme kontrol ve butorfanol gruplarında belirgin olmuştur. Serum kortizol düzeylerinin karprofen grubunda önemli düzeyde yükselmediği dolayısı ile karprofenin postoperatif stresi azaltmada butorfanole göre daha etkili olduğu sonucu ortaya konulmuştur. Bizim alışmamızda ise bu çalışmanın aksine en güçlü analjezik madde olarak narkotik bir analjezik olan buprenorfinin en güçlü analjezik olduğu sonucuna varılmıştır.

15 adet 6 aylık erkek tavşanın kullanıldığı başka bir çalışmada narkotik bir analjezik olan tramadol 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozda gastrotomi öncesi preemtif analjezik olarak kullanılmıştır. Fizyolojik (kalp frekansı, solunum frekansı, vücut ağırlığı, vücut sıcaklığı, kan şekeri ve serum kortizol düzeyi) ve biyokimyasal (alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin) parametreleri belirlenmiş ve temel değerler olarak kaydedilmiştir. Sonuç olarak tramadolun 10-20 mg/kg dozda yeterli analjezi oluşturduğu ve tavşanlarda ALT, AST, ALP düzeylerinde önemli bir değişikliğe sebep olmadığı ortaya konmuştur. Bizim alışmamızda da narkotik analjezik olan buprenorfin grubunda buna benzer bir sonuç elde edilmiştir (Udegbunam, 2015).

#### **5.4.6. Ağrı skoru**

Skrotum ensizyonunda meloksikam ve ketoprofen grubundaki tavşanlarda artmış kas tonusu, hafif alt çene hareketleri ve arka ekstremiteelerin hafifçe oynatılması gözlemlenirken buprenorfin grubundaki tavşanlarda kaslar gevşemiş ve skrotum ensizyonuna karşı herhangi bir ağrı reaksiyonu göstermemişlerdir.

Clemn (2008) tavşanlarda metamizol, karprofen ve fentanili preemtif analjezik madde olarak kullanmış ve bizim çalışmamızın sonucunun aksine karprofen grubunda daha güçlü bir analjezi ortaya çıktığı sonucuna varmıştır. Bizim alışmamızda ise en l analjezik etki buprenorfin grubundadır. Ağrı skorlamasına bakıldığında kontrol grubunda skor 2, meloksikam ve ketoprofen grubunda skor 1 ve buprenorfin grubunda skor 0 olarak belirlenmiştir.

Analjezik etkilere bakıldığında bu durumun serum kortizol düzeyi ile de korrele olduğu gözlemlenmektedir. Serum kortizol düzeyindeki en düşük artış buprenorfin grubunda iken bunu meloksikam ve ketoprofen grubu takip etmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

8 ay-3 yaş arası, 2.5-5.5 kg ağırlığında, 24 adet erkek, Yeni Zellanda Beyaz tavşanında (*Oryctolagus cuniculus*) meloksikam, ketoprofen ve buprenorfinin preemptif analjezik madde olarak uygulamalarının intraoperatif ağrı ve stres düzeyleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

1. Tüm çalışma gruplarındaki tavşanlarda belirtilen dozlarda herhangi bir komplikasyon ve ölüm ile karşılaşılmamıştır. Erkek tavşanlarda orşiektomi (kastasyon) operasyonunun preemptif analjezi çalışmaları için uygun bir çalışma modeli olabileceği kanısına varılmıştır.

2. Meloksikam ve buprenorfin gruplarındaki tavşanlarda rektal yoldan ölçülen preoperatif ve intraoperatif vücut sıcaklıkları değerlerinde ortalama 0,5 santigrat derece istatistiksel olarak azalma gözlenirken ketoprofen grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir.

3. Çalışma sırasında tavşanlarda kalp frekansı ve solunum frekansında anesteziye bağlı değişiklikler gözlemlenmiştir. Ancak bu değişiklikler birbirleri ile benzer olduğu için gruplararası istatistiksel olarak önemli farklılıklar ifade etmemektedir. Gerek SpO<sub>2</sub>'nin, gerek solunum frekansının gerekse kalp frekansının ağrı derecelendirilmesinde yalnız başlarına kullanılmalarının subjektif olduğu ve sakıncalar doğurabileceği yönünde çıkarım yapabiliriz.

4. Ağrı ve ağrıya verilen yanıtta akut bir biyobelirteç olan serum kortizol düzeyi baz alınarak tavşanlarda orşiektomi operasyonlarında çalışmada belirtilen doz ve uygulama yollarında buprenorfinin en kuvvetli, ketoprofenin ise en zayıf analjezik etkiye sahip analjezik madde olduğu sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

Adams, H. A., & Werner, C. (1997). Vom Razemat zum Eutomer(S)-Ketamin Renaissance einer Substanz? Renaissance einer Substanz?. *Der Anaesthetist*, 46, 1026-1042. doi:10.1007/s001010050503

Anderson, N. B. (1998). Levels of analysis in health science: A framework for integrating sociobehavioral and biomedical research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840(1), 563-576. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09595.x

Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*, 9(4), 463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001

Audeval-Gerard, C., Nivet, C., El Amrani, A. I. K., Champeroux, P., Fowler, J., & Richard, S. (2000). Pharmacokinetics of ketoprofen in rabbit after a single topical application. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 25, 227-230. doi:10.1007/BF03192319

Avellaneda, C., Gomez, A., Martos, F., Rubio, M., Sarmiento, J., & De la Cuesta, F. S. (2000). The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European journal of anaesthesiology*, 17(2), 85-90. doi:10.1046/j.1365-2346.2000.00607.x

Bahns, E., Ernsberger, U., Jänig, W., & Nelke, A. (1986). Functional characteristics of lumbar visceral afferent fibres from the urinary bladder and the urethra in the cat. *Pflügers Archiv*, 407, 510-518. doi:10.1007/BF00657509

Baker, M., & Bostock, H. (1992). Ectopic activity in demyelinated spinal root axons of the rat. *The Journal of Physiology*, 451(1), 539-552. doi:10.1113/jphysiol.1992.sp019178

Banchi, P., Quaranta, G., Ricci, A., Mauthe von Degerfeld, M. (2020). Reliability and construct validity of a composite pain scale for rabbit (CANCRS) in a clinical environment. *PloS one*, 15(4), e0221377. doi:10.1371/journal.pone.0221377

Barter, L. S. (2011). Rabbit analgesia. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 14(1), 93-104. doi:10.1016/j.cvex.2010.09.003



Benato, L., Murrell, J., Knowles, T. G., & Rooney, N. J. (2021). Development of the Bristol Rabbit Pain Scale (BRPS): A multidimensional composite pain scale specific to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PLoS One*, 16(6), e0252417. doi:10.1371/journal.pone.0252417

Benato, L., Rooney, N. J., Murrell, J. C. (2019). Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 46(2), 151-162. doi:10.1016/j.vaa.2018.10.007.

Berkley, K. J., Robbins, A., Sato, Y. (1988). Afferent fibers supplying the uterus in the rat. *Journal of neurophysiology*, 59(1), 142-163. doi:10.1152/jn.1988.59.1.142

Blum, J. R., D. A. Daunt, T. E. Hamm, A. Faroghi, D. Birusingh, R. Moorhead (1991): Effects of medetomidine and medetomidine plus ketamine in rabbits (abstract). *Proc.4th Intern. Congr. Vet. Anaesth.*, Utrecht: 86

Blum, J. R., Daunt, D. A., Hamm, T. E., Faroghi, A., & Birusingh, K. (1992). Cardiorespiratory effects of medetomidine in rabbits.

Bonnet, F., Marret, E. (2005). Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *British journal of anaesthesia*, 95(1), 52-58. doi:10.1093/bja/aei038

Brodbelt, D. (2009). Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *The Veterinary Journal*, 182(2), 152-161. doi:10.1016/j.tvjl.2008.06.011

Burke, A., Smyth, E., & FitzGerald, G. A. (2006). Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. *The pharmacological basis of therapeutics*, 671-715.

Buvanendran, A., & Kroin, J. S. (2009). Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current opinion in Anesthesiology*, 22(5), 588-593. doi:10.1097/ACO.0b013e328330373a

Calvin, W. H., Devor, M., & Howe, J. F. (1982). Can neuralgias arise from minor demyelination? Spontaneous firing, mechanosensitivity, and afterdischarge from conducting axons. *Experimental neurology*, 75(3), 755-763. doi:10.1016/00144886(82)90040-1

Capello, V. (2005). Surgical techniques for orchietomy of the pet rabbit. *Exotic DVM*, 7(5), 23-31.

Capner, A., Lascelles, B. D. X., Waterman-Pearson, A. E. (1999). Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Veterinary Record*, 145(4), 95-99. doi:10.1136/vr.145.4.95

Carbone, C., Rende, P., Comberiatì, P., Carnovale, D., Mammi, M., & De Sarro, G. (2013). The safety of ketoprofen in different ages. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(1\_suppl), S99-S103. doi:10.4103/0976-500X.120967

Carpenter, J. W., & Marion, C. (2017). *Exotic Animal Formulary-E-Book: Exotic Animal Formulary-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Carpenter, J. W., Pollock, C. G., Koch, D. E., & Hunter, R. P. (2009). Single and multiple-dose pharmacokinetics of meloxicam after oral administration to the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 40(4), 601-606. doi:10.1638/2007-0115.1

Cervero, E (1988). Visceral pain. In “Proceedings of the Vth World Congress On Pain” R. Dubner, G. E Gebhart, and M. R. Bond, (Eds.), *Pain Res. Clin. Manage.*, Vol. 3, pp. 216-226. Elsevier, Amsterdam.

Cervero, F. (1982). Afferent activity evoked by natural stimulation of the biliary system in the ferret. *Pain*, 13(2), 137-151. doi:10.1016/0304-3959(82)90024-0

Cervero, F. (1994). Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiological reviews*, 74(1), 95-138. doi:10.1152/physrev.1994.74.1.95

Cervero, F., Jänig, W. (1992). Visceral nociceptors: a new world order?. *Trends in neurosciences*, 15(10), 374-378. doi:10.1016/01601666-2236(92)90182-8

Cervero, F., Sann, H. (1989). Mechanically evoked responses of afferent fibres innervating the guinea-pig's ureter: an in vitro study. *The Journal of Physiology*, 412(1), 245-266. doi:10.1113/jphysiol.1989.sp017613

Chen, P. H., & White, C. E. (2006). Comparison of rectal, microchip transponder, and infrared thermometry techniques for obtaining body temperature in the laboratory rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 45(1), 57-63.

Cho, H. J., Lim, S. C., Kim, S. G., Kim, Y. S., Kang, S. S., Choi, S. H., Cho, Y. S., Bae, C. S. (2004). Effect of low-level laser therapy on osteoarthropathy in rabbit. *In vivo*, 18(5), 585-592.

Clemm, A. (2008). Vergleichsuntersuchungen zur intraoperativen analgetischen Wirksamkeit von Metamizol, Carprofen und Fentanyl bei der Orchiektomie des Kaninchens (Doctoral dissertation, Imu).

Cooper, C. S., Metcalf-Pate, K. A., Barat, C. E., Cook, J. A., Scorpio, D. G. (2009). Comparison of side effects between buprenorphine and meloxicam used postoperatively in Dutch belted rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 48(3), 279-285.

Corti, L. (2014). Nonpharmaceutical approaches to pain management. *Topics in companion animal medicine*, 29(1), 24-28. doi:10.1053/j.tcam.2014.04.001

Coulter, C. A., Flecknell, P. A., & Richardson, C. A. (2009). Reported analgesic administration to rabbits, pigs, sheep, dogs and non-human primates undergoing experimental surgical procedures. *Laboratory Animals*, 43(3), 232-238. doi:10.1258/la.2008.008021

Cowan, A., Doxey, J. C., & Harry, E. J. R. (1977). The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *British journal of pharmacology*, 60(4), 547. doi:10.1111%2Fj.1476-5381.1977.tb07533.x

Crile, G. (1913). The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *The Lancet*, 182(4688), 7-16.

Dahl, J. B., Brennum, J., Arendt-Nielsen, L., Jensen, T. S., Kehlet, H. (1993). The effect of pre-versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain*, 53(1), 43-51. doi:10.1016/0304-3959(93)90054-S

Danneman, P.J. (1997). Monitoring of Analgesia. In D.F. Kohn, S.K. Wixson, W.J. White, G.J. Benson (Eds.), *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (pp. 83-103). Elsevier.

Dawson, W., Boot, J. R., Harvey, J., & Walker, J. R. (1982). The pharmacology of benoxaprofen with particular to effects on lipoxigenase product formation. *European Journal of Rheumatology and Inflammation*, 5(2), 61-68. PMID: 6806104

De la Fuente, J., Díaz, M. T., Ibáñez, M., & De Chavarri, E. G. (2007). Physiological response of rabbits to heat, cold, noise and mixing in the context of transport. *Animal Welfare*, 16(1), 41-47. doi:10.1017/S0962728600030918

Delk, K. W., Carpenter, J. W., KuKanich, B., Nietfeld, J. C., & Kohles, M. (2014). Pharmacokinetics of meloxicam administered orally to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) for 29 days. *American Journal of Veterinary Research*, 75(2), 195-199. doi:10.2460/ajvr.75.2.195

DiVincenti, L., Meirelles, L. A., & Westcott, R. A. (2016). Safety and clinical effectiveness of a compounded sustained-release formulation of buprenorphine for

postoperative analgesia in New Zealand white rabbits. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(7), 795-801. doi:10.2460/javma.248.7.795

Domżał, T. M. (2007). Kliniczne podstawy badania i oceny bólu-wprowadzenie do tematu. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 3(4), 211-215.

Duhn, L. J., Medves, J. M. (2004). A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Advances in neonatal care*, 4(3), 126-140. doi:10.1016/j.adnc.2004.04.005

Edwards, C. (2012). Sixty years after Hench—corticosteroids and chronic inflammatory disease. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 97(5), 1443-1451. doi:10.1210/jc.2011-2879

Engelhardt, G. (1996). Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Rheumatology*, 35(suppl\_1), 4-12. doi:10.1093/rheumatology/35.suppl\_1.4

Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K., Utzmann, R., & Schnitzler, C. (1995). Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research*, 44, 423-433. doi:10.1007/BF01757699

Er, İ. (2019). Ovaryohistektomi yapılan kedilerde preemtif butorfanol ve karprofen uygulamalarının kortizol, c-reaktif protein ve yaşamsal veriler üzerine etkileri (Master's thesis, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Fecteau, K. A., Deeb, B. J., Rickel, J. M., Kelch, W. J., & Oliver, J. W. (2007). Diagnostic endocrinology: blood steroid concentrations in neutered male and female rabbits. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 16(4), 256-259. doi:10.1053/j.jepm.2007.09.003

Fitzpatrick, C. E., Chapinal, N., Petersson-Wolfe, C. S., DeVries, T. J., Kelton, D. F., Duffield, T. F., & Leslie, K. E. (2013). The effect of meloxicam on pain sensitivity, rumination time, and clinical signs in dairy cows with endotoxin-induced clinical mastitis. *Journal of dairy science*, 96(5), 2847-2856. doi:10.3168/jds.2012-5855

Flecknell, P. (2018). Analgesics in small mammals. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 21(1), 83-103. doi:10.1016/j.cvex.2017.08.003

Flecknell, P. A., & Liles, J. H. (1990). Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 17(1), 24-29. doi:10.1111/j.1467-2995.1990.tb00384.x

Flecknell, P. A., Morton, D. B. (1991). Use of animals in research. *The Veterinary Record*, 128(22), 531-531. doi:10.1136/vr.128.22.531

Fleischmann, R., Iqbal, I., & Slobodin, G. (2002). Meloxicam. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 3(10), 1501-1512. doi:10.1517/14656566.3.10.1501

Flower, R. J., Vane, J. R. (1972). Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*, 240(5381), 410-411. doi:10.1038/240410a0

Fredholm, D. V., Carpenter, J. W., KuKanich, B., & Kohles, M. (2013). Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single and multiple doses. *American journal of veterinary research*, 74(4), 636-641. doi:10.2460/ajvr.74.4.636

Frey, H. H., R. Schulz, and E. Werner. (1996). "Pharmakologie des zentralen Nervensystems In H. H. Frey, W. Löscher (Eds.) *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin* (pp. 139-202).

Freye, E., E. Hartung (1984): Wirk weiseder Opiode. In Freye, E., E. Hartung (Eds.), *Opiode und ihre Antagonisten in der Anästhesiologie*. (pp. 20-52). Perimed Fachbuch-Verlags GmbH, Erlangen.

Fuentes, G. C., & Newgren, J. (2008). Physiology and clinical pathology of laboratory New Zealand White rabbits housed individually and in groups. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 47(2), 35-38.

Fuller, A., & Mitchell, D. (1999). Oral antibiotics reduce body temperature of healthy rabbits in a thermoneutral environment. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 10(1), 1-14.

Gallelli, L., Colosimo, M., Pirritano, D., Ferraro, M., De Fazio, S., Marigliano, N. M., & De Sarro, G. (2007). Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical drug investigation*, 27, 115-122. doi:10.2165/00044011-200727020-00004

Gates, B. J., Nguyen, T. T., Setter, S. M., & Davies, N. M. (2005). Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 6(12), 2117-2140. doi:10.1517/14656566.6.12.2117

Gaynor, J. S., Muir, W. W. (2014). Handbook of veterinary pain management. Elsevier Health Sciences.

Gil, A. G., Silván, G., & Illera, J. C. (2007). Pituitary–adrenocortical axis, serum serotonin and biochemical response after haothane or isoflurane anaesthesia in rabbits. *Laboratory animals*, 41(4), 411-419. doi:10.1258/002367707782314274

Goldschlager, G. B., Gillespie, V. L., Palme, R., & Baxter, M. G. (2013). Effects of multimodal analgesia with LowDose buprenorphine and meloxicam on fecal glucocorticoid metabolites after surgery in New Zealand white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 52(5), 571-576.

González, A. M., Mann, F. A., Preziosi, D. E., Meadows, R. L., & Wagner-Mann, C. C. (2002). Measurement of body temperature by use of auricular thermometers versus rectal thermometers in dogs with otitis externa. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(3), 378-380. doi:10.2460/javma.2002.221.378

Goodwin, S. D. (1998). Comparison of body temperatures of goats, horses, and sheep measured with a tympanic infrared thermometer, an implantable microchip transponder, and a rectal thermometer. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 37(3), 51-55.

Goyenechea Jaramillo, L. A., Murrell, J. C., & Hellebrekers, L. J. (2006). Investigation of the interaction between buprenorphine and sufentanil during anaesthesia for ovariectiony in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 33(6), 399-407. doi:10.1111/j.1467-2995.2006.00285.x

Guilbaud, G., Benoist, J. M., Jazat, F., Gautron, M. (1990). Neuronal responsiveness in the ventrobasal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *Journal of neurophysiology*, 64(5), 1537-1554. doi:10.1152/jn.1990.64.5.1537

Guilbaud, G., Benoist, J.-M. (1994). Central transmission of somatosensory inputs in the thalamic ventrobasal complex and somatosensory cortex in rat models of clinical pain. In “Touch, Temperature, and Pain in Health and Disease: Mechanisms and Assessments” J. Boivie, P. Hansson, and U. Lindblom, (Eds.), *Prog. Pain Res. Manage.*, Vol. 3, pp. 339-354. IASP Press, Seattle, Washington.

Gutstein, H. B., Akil, H. (2010). Opioid analgesics. In Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., (Eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (11th edition, pp. 547–90). New York (NY): McGraw-Hill Companies.

Haberstroh J., Henke J. Kaninchen. (2004). In Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, (eds.),

*Anaesthesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier* (pp. 629–40). Stuttgart: Schattauer.

Hawkins, P. (2002). Recognizing and assessing pain, suffering and distress in laboratory animals: a survey of current practice in the UK with recommendations. *Laboratory animals*, 36(4), 378-395. doi:10.1258/002367702320389044

Heavner, J. E. (1997). Pharmacology of analgesics. In *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (pp. 43-56). Academic Press. doi:10.1016/B978-012417570-9/50006-4

Heck U, Mitchell VD. (2005). Preemptive analgesia: physiology and clinical studies. In Benzon HT, Raja SN, Malloy RE, Liu SS, Fishman SM, (Eds.), *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia* (pp. 229-234). Philadelphia, PA: Elsevier-Churchill Livingstone.

Hedenqvist, P., Trbakovic, A., Thor, A., Ley, C., Ekman, S., Jensen-Waern, M. (2016). Carprofen neither reduces postoperative facial expression scores in rabbits treated with buprenorphine nor alters long term bone formation after maxillary sinus grafting. *Research in Veterinary Science*, 107, 123-131. doi:10.1016/j.rvsc.2016.05.010

Helms, J. E., Barone, C. P. (2008). Physiology and treatment of pain. *Critical care nurse*, 28(6), 38-49. doi:10.4037/ccn2008.28.6.38

Henke, J., W. Erhardt (2001): Das Problem Schmerz. In Henke, J., W. Erhardt, (Eds.), *Schmerz management bei Klein und Heimtieren*. Enke Verlag, Stuttgart: 1-6.

Higgs, G. A., Moncada, S., & Vane, J. R. (1980). The mode of action of anti-inflammatory drugs which prevent the peroxidation of arachidonic acid. *Clinics in rheumatic diseases*, 6(3), 675-693. doi:10.1016/S0307-742X(21)00323-4

Holton, L., Pawson, P., Nolan, A., Reid, J., & Scott, E. M. (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*, 148(17), 525-531. doi:10.1136/vr.148.17.525

Höglund, O. V., Dyall, B., Gräsman, V., Edner, A., Olsson, U., & Höglund, K. (2018). Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on postoperative respiratory and heart rate in cats subjected to ovariohysterectomy. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(10), 980-984. doi:10.1177/1098612X17742290

<https://www.iasppain.org/resources/terminology/#:~:text=TERMS%20and%20Definitions,-PAIN,actual%20or%20potential%20tissue%20damage>.

Hu, S., Zhu, J. (1989). Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal

nociceptors. *Pain*, 38(1), 85-90. doi:10.1016/0304-3959(89)90077-8

Janig, W., Koltzenburg, M. (1991). Receptive properties of sacral primary afferent neurons supplying the colon. *Journal of neurophysiology*, 65(5), 1067-1077. doi:10.1152/jn.1991.65.5.1067

Johnson-Delaney, C. A., & Orosz, S. E. (2011). Rabbit respiratory system: clinical anatomy, physiology and disease. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 14(2), 257-266.

Johnston, M. S. (2005). Clinical approaches to analgesia in ferrets and rabbits. In *Seminars in Avian and exotic pet medicine* (Vol. 14, No. 4, pp. 229-235). WB Saunders. doi:10.1053/j.saep.2005.09.003

Johnston, M. S. (2005). Clinical approaches to analgesia in ferrets and rabbits. In *Seminars in Avian and exotic pet medicine* (Vol. 14, No. 4, pp. 229-235). WB Saunders.

Juster, R. P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2-16. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.002

Kajander, K. C., Wakisaka, S., & Bennett, G. J. (1992). Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience letters*, 138(2), 225-228. doi:10.1016/0304-3940(92)90920-3

Kantor, T. G. (1986). Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 6(3), 93-102. doi:10.1002/j.1875-9114.1986.tb03459.x

Keating, S. C., Thomas, A. A., Flecknell, P. A., Leach, M. C. (2012). Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. doi:10.1371/journal.pone.0044437

Kehlet, H., & Dahl, J. B. (2003). Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*, 362(9399), 1921-1928. doi:10.1016/S0140-6736(03)14966-5

Kehlet, H., Dahl, J. B. (1993). The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesthesia & Analgesia*, 77(5), 1048-1056.

Keown, A. J., Farnworth, M. J., Adams, N. J. (2011). Attitudes towards perception and management of pain in rabbits and guinea pigs by a sample of veterinarians in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 59(6), 305-310. doi:10.1080/00480169.2011.609477.



Kohn, D. F., Martin, T. E., Foley, P. L., Morris, T. H., Swindle, M. M., Vogler, G. A., Wixson, S. K. (2007). Guidelines for the assessment and management of pain in rodents and rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46(2), 97-108.

KuKanich, B., Wiese, A. J. (2015). Opioids. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary anesthesia and analgesia* (pp. 207-226). John Wiley & Sons.

Kulkarni, S. K., Jain, N. K., & Singh, A. (2000). Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 22(5), 291-298. doi:10.1358/mf.2000.22.5.796648

Kumazawa, T. (1986). Sensory innervation of reproductive organs. *Progress in brain research*, 67, 115-131. doi:10.1016/S0079-6123(08)62759-4

Laird, J. M., & Bennett, G. J. (1993). An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *Journal of neurophysiology*, 69(6), 2072-2085. doi:10.1152/jn.1993.69.6.2072

Lascelles, B. D. X., Blikslager, A. T., Fox, S. M., & Reece, D. (2005). Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(7), 1112-1117. doi:10.2460/javma.2005.227.1112

Lascelles, B. D. X., Capner, C. A., Waterman-Pearson, A. E. (1999). Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Veterinary Record*, 145(21), 601-604. doi:10.1136/vr.145.21.601

Leach, M. C., Allweiler, S., Richardson, C., Roughan, J. V., Narbe, R., & Flecknell, P. A. (2009). Behavioural effects of ovariohysterectomy and oral administration of meloxicam in laboratory housed rabbits. *Research in veterinary science*, 87(2), 336-347. doi:10.1016/j.rvsc.2009.02.001

Lees, P. (2009). Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic drugs. *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 1, 9.

Lees, P., Landoni, M. F., Giraudel, J., & Toutain, P. L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(6), 479-490. doi:10.1111/j.1365-2885.2004.00617.x

Lester, P. A., Moore, R. M., Shuster K. A., Myers, D. D. (2012). Anesthesia and Analgesia. In M. A. Suckow, K. A. Stevens, R. P. Wilson (Eds.), *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (pp. 33-56). Elsevier.

Lindena, J., & Trautschold, I. (1986). Catalytic enzyme activity concentration in plasma of man, sheep, dog, cat, rabbit, guinea pig, rat and mouse. *Approach to a quantitative diagnostic enzymology. I. Communication*. doi:10.1515/cclm.1986.24.1.11

Longley, L. (2008). Anaesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *In practice*, 30(2), 92-97. doi:10.1136/inpract.30.2.92

Malliani, A., & Lombardi, F. (1982). Consideration of the fundamental mechanisms eliciting cardiac pain. *American heart journal*, 103(4 Pt 1), 575-578. doi:10.1016/0002-8703(82)90352-0

Mansour, A., Hoversten, M. T., Taylor, L. P., Watson, S. J., & Akil, H. (1995). The cloned  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  receptors and their endogenous ligands: evidence for two opioid peptide recognition cores. *Brain research*, 700(1-2), 89-98. doi:10.1016/0006-8993(95)00928-J

Mason, D. E., Brown, M. J. (1997). Monitoring of Anesthesia. In D.F. Kohn, S.K. Wixson, W.J. White, G.J. Benson (Eds.), *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (pp. 73-81). Elsevier.

Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., ... & Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *Journal of Small Animal Practice*, 55(6), E10-E68. doi:10.1111/jsap.12200

Mayer, J. (2007). Use of behavior analysis to recognize pain in small mammals. *Lab animal*, 36(6), 43-48. doi:10.1038/labon0607-43

McCormack, K., & Brune, K. (1991). Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. *Drugs*, 41(4), 533-547. doi:10.2165/00003495-199141040-00003

Meredith, A. (2015). BSAVA Small Animal Formulary 9th edition: Part B Exotic Pets.

Miller, A. L., Clarkson, J. M., Quigley, C., Neville, V., Krall, C., Geijer-Simpson, A., ... & Leach, M. C. (2022). Evaluating pain and analgesia effectiveness following routine castration in rabbits using behavior and facial expressions. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 782486. doi:10.3389/fvets.2022.782486

Millis, D. L., & Walshaw, R. (1992). Elective castrations and ovariohysterectomies in pet rabbits.

Mogil, J. S., Pang, D. S., Dutra, G. G. S., Chambers, C. T. (2020). The development and use of facial grimace scales for pain measurement in animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 116, 480-493. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.07.013

Monteiro, B., Steagall, P. V. (2019). Antiinflammatory drugs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(6), 993-1011. doi:10.1016/j.cvsm.2019.07.009

Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. M., & Lascelles, B. D. X. (2013). Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(5), 1011-1019. doi:10.1111/jvim.12127

Morton, D. B., Griffiths, P. H. (1985). Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet Rec*, 116(16), 431-6.

Muir III, W.W. Physiology and Pathophysiology of Pain (2014). In Gaynor, J.S., & Muir, W.W. (Eds.), *Handbook of veterinary pain management* (pp. 13-41). Elsevier.

Murphy, K. L., Roughan, J. V., Baxter, M. G., & Flecknell, P. A. (2010). Anaesthesia with a combination of ketamine and medetomidine in the rabbit: effect of premedication with buprenorphine. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 37(3), 222-229. doi:10.1111/j.1467-2995.2009.00525.x

Murrell, J., Psatha, E. P., Scott, E. M., Reid, J., & Hellebrekers, L. J. (2008). Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Veterinary Record*, 162(13), 403-408. doi:10.1136/vr.162.13.403

Ohtani, M., Kotaki, H., Nishitaten, K., Sawada, Y., & Iga, T. (1997). Kinetics of respiratory depression in rats induced by buprenorphine and its metabolite, norbuprenorphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281(1), 428-433.

Ong, C. K. S., Lirk, P., Seymour, R. A., & Jenkins, B. J. (2005). The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 100(3), 757-773. doi:10.1213/01.ANE.0000144428.98767.0E

Oswald, L. M., Zandi, P., Nestadt, G., Potash, J. B., Kalaydjian, A. E., & Wand, G. S. (2006). Relationship between cortisol responses to stress and personality. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1583-1591. doi:10.1038/sj.npp.1301012

Paddleford, R. R., & Erhardt, W. (1992). *Allgemeinanästhesie. Anästhesie bei Kleintieren*. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 37-83.

Palecek, J., Paleckova, V., Dougherty, P. M., Carlton, S. M., & Willis, W. D. (1992). Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimulation of skin in rats with experimental peripheral neuropathy. *Journal of Neurophysiology*, 67(6), 1562-1573. doi:10.1152/jn.1992.67.6.1562

Parmen, V., Pestean, C., Ober, C., Mircean, M., Oana, L. (2015). Paraclinical investigations of electroacupuncture analgesia in a rabbit ovariohysterectomy. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 8(1), 44-47. doi:10.1016/j.jams.2014.04.007

Pieper, K., Schuster, T., Levionnois, O., Matis, U., & Bergadano, A. (2011). Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs. *The Veterinary Journal*, 187(3), 335-341. doi:10.1016/j.tvjl.2010.01.013

Prommer, E. (2015). Buprenorphine for cancer pain: is it ready for prime time?. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*<sup>®</sup>, 32(8), 881-889. doi:10.1177/1049909114547227

Rahman, M. H., Maruyama, T., Okada, T., Yamasaki, K., & Otagiri, M. (1993). Study of interaction of carprofen and its enantiomers with human serum albumin—I: Mechanism of binding studied by dialysis and spectroscopic methods. *Biochemical pharmacology*, 46(10), 1721-1731. doi:10.1016/0006-2952(93)90576-I

Raj, P. P. Ağrı taksonomisi. (2000). Erdine, S (ed). *Ağrı içinde* (1. Bs, ss. 12-20). Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset.

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain*, Publish Ahead of Print. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.

Redgate, E. S., Fox, R. R., & Taylor, F. H. (1981). Strain and age effects on immobilization stress in JAX rabbits. *Proceedings of the Society For Experimental Biology and Medicine*, 166(3), 442-448. doi:10.3181/00379727-166-41088

Reynolds, L., Beckmann, J., & Kurz, A. (2008). Perioperative complications of hypothermia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 22(4), 645-657. doi:10.1016/j.bpa.2008.07.005

Richardson, C., Flecknell, P. (2006). Routine neutering of rabbits and rodents. *In practice*, 28(2), 70-79. doi:10.1136/inpract.28.2.70

Rooney, N. J., Blackwell, E. J., Mullan, S. M., Saunders, R., Baker, P. E., Hill, J. M., Sealey, C. E., Turner, M. J., Held, S. D. (2014). The current state of welfare, housing and husbandry of the English pet rabbit population. *BMC research notes*, 7, 1-13. doi:10.1186/1756-0500-7-942

Röltgen, I. (2002). Zur Anästhesie beim Chinchilla (*Chinchilla lanigera*) mit Midazolam, Medetomidin und Fentanyl und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Flumazenil, Atipazemol und Naloxon im Vergleich zur Anästhesie mit Xylazin/Ketamin und Medetomidin/Ketamin: The anaesthesia in chinchillas (*chinchilla lanigera*) with midazolam, medetomidine and fentanyl and its complete reversal by flumazenil, atipamezole and naloxone in comparison to the anaesthesia with xylazine/ketamine and medetomidine/ketamine. Hieronymus.

Rubio, F., Seawall, S., Pocolinko, R., DeBarbieri, B., Benz, W., Berger, L., ...& Koechlin, B. (1980). Metabolism of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, in rats, dogs, and humans. *Journal of pharmaceutical sciences*, 69(11), 1245-1253. doi:10.1002/jps.2600691104

Schmelz, M., Schmidt, R., Bickel, A., Handwerker, H. O., Torebjörk, H. E. (1997). Specific C-receptors for itch in human skin. *Journal of neuroscience*, 17(20), 8003-8008. doi:10.1523/JNEUROSCI.17-20-08003.1997

Schmidt, R., Schmelz, M., Ringkamp, M., Handwerker, H. O., & Torebjörk, H. E. (1997). Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. *Journal of neurophysiology*, 78(5), 2641-2648. doi:10.1152/jn.1997.78.5.2641

Shafford, H. L., & Schadt, J. C. (2008). Effect of buprenorphine on the cardiovascular and respiratory response to visceral pain in conscious rabbits. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35(4), 333-340. doi:10.1111/j.1467-2995.2007.00384.x

Shahbazian, A., Heinemann, A., Schmidhammer, H., Beubler, E., Holzer-Petsche, U., & Holzer, P. (2002). Involvement of  $\mu$ - and  $\kappa$ -, but not  $\delta$ -, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *British journal of pharmacology*, 135(3), 741-750. doi:10.1038/sj.bjp.0704527

Sigurdsson, G. H., Youssef, H. A. F., & Banic, A. (1993). Effects of ketoprofen on respiratory and circulatory changes in endotoxic shock. *Intensive care medicine*, 19, 333-339. doi:10.1007/BF01694707

Sinclair, M. D. (2003). A review of the physiological effects of  $\alpha$ 2-agonists related to the

clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian veterinary journal*, 44(11), 885. PMID: 14664351

Sohn, J., Couto, M. A. (2012). Anatomy, Physiology, and Behavior. In M. A. Suckow, K. A. Stevens, R. P. Wilson (Eds.), *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (pp. 195-215). Elsevier.

Staab, C. A., & Maser, E. (2010). 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is an important regulator at the interface of obesity and inflammation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 119(1-2), 56-72. doi:10.1016/j.jsbmb.2009.12.013

Stein, C. (1995). The control of pain in peripheral tissue by opioids. *New England Journal of Medicine*, 332(25), 1685-1690. doi:10.1056/NEJM199506223322506

Streppa, H. K., Jones, C. J., & Budberg, S. C. (2002). Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *American Journal of Veterinary Research*, 63(1), 91-94. doi:10.2460/AJVR.2002.63.91

Świeboda, P., Filip, R., Prystupa, A., Drozd, M. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Pain*, 2(7), 2-7.

Szabo, Z., Bradley, K., & Cahalane, A. K. (2016). Rabbit soft tissue surgery. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 19(1), 159-188. doi:10.1016/j.cvex.2015.08.007

Takashima, S., Takitani, S. I., Kitamura, M., Nishii, N., Kitagawa, H., & Shibata, S. (2019). Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors at therapeutic doses on body temperature during anesthesia in healthy dogs administered with amino acids. *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(9), 1379-1384. doi:10.1292/jvms.17-0098

Toth, L. A., & Krueger, J. M. (1989). Effects of microbial challenge on sleep in rabbits. *The FASEB journal*, 3(9), 2062-2066. doi:10.1096/fasebj.3.9.2663582

Turner, P. V., Chen, C. H., & Taylor, M. W. (2006). Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing. *Comparative medicine*, 56(1), 63-67.

Udegbunam, R. I., Onuba, A. C., Okorie-Kanu, C., Udegbunam, S. O., Anyanwu, M. U., & Ifeanyi, O. L. (2015). Effects of two doses of tramadol on pain and some biochemical parameters in rabbits post-gastrotomy. *Comparative Clinical Pathology*, 24, 783-790. doi:10.1007/s00580-014-1982-y

Vainio, O., & Palmu, L. (1989). Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine

in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 30, 401-408. doi:10.1186/BF03548016

Varga, M. (2016). Analgesia and pain management in rabbits. *Veterinary Nursing Journal*, 31(5), 149-153. doi:10.1080/17415349.2016.1164449

Vennen, K. M., & Mitchell, M. A. (2009). Rabbits. In *Manual of exotic pet practice* (pp. 375-405). WB Saunders. doi:10.1016/B978-141600119-5.50017-2

Walker, J. L. (1980). Interrelationships of SRS-A production and arachidonic acid metabolism in human lung tissue. *Advances in prostaglandin and thromboxane research*, 6, 115-119. PMID: 6155760

Wall, P. D., Gutnick, M. (1974). Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature*, 248, 740-743. doi:10.1038/248740a0

Washington, I. M., & Van Hoosier, G. (2012). Clinical biochemistry and hematology. In *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents* (pp. 57-116). Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-380920-9.00003-1

Weaver, L. A., Blaze, C. A., Linder, D. E., Andrutis, K. A., & Karas, A. Z. (2010). A model for clinical evaluation of perioperative analgesia in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 49(6), 845-851.

Wenger, S. (2012). Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *Journal of exotic pet medicine*, 21(1), 7-16. doi:10.1053/j.jepm.2011.11.010

Whirledge, S., & Cidlowski, J. A. (2013). A role for glucocorticoids in stress-impaired reproduction: beyond the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology*, 154(12), 4450-4468. doi:10.1210/en.2013-1652

Willis Jr, W. D. (1985). The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. *Pain and headache*, 8, 1-346.

Woolf, C. J. (2007). Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 106(4), 864-867. doi:10.1097/01.anes.0000264769.87038.55

Woolf, C. J., Chong, M. S. (1993). Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia*, 77(2), 362-379.

Woolf, C. J., Wall, P. D. (1986). Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of

C-fibre input on the rat spinal cord. *Neuroscience Letters*, 64(2), 221-225. doi:10.1016/0304-3940(86)90104-7.


Wright, M. (1982). Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.

Żylicz, Z., Krajnik, M. (2003). Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących. *Polska Medycyna Paliatywna*, 2(1), 49-56.




## EKLER

### Ek-1. (ADÜ-HADYEK)



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



Aydın, 14.06.2022

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022 Yılı IV. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2022/53  
**Proje Başlığı** : Tavşanlarda Orşiektomi Öncesinde Kullanılan Ketoprofen, Meloksikam Ve Buprenorfinin İntraoperatif Analjezik Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması.  
**Proje Yürütücüsü** : Nuh KILIÇ  
**Proje Ekibi** : Kerem UZUN

**Hayvan Çalışması**

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

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

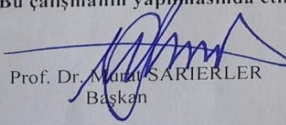
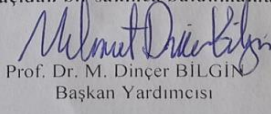
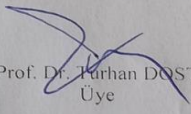
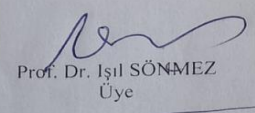
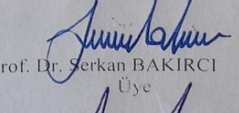
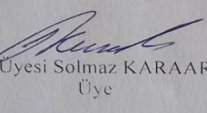
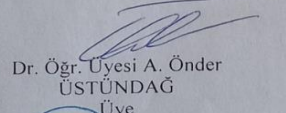
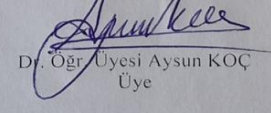
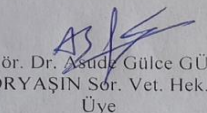
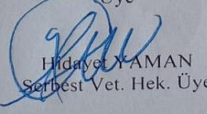
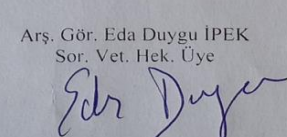
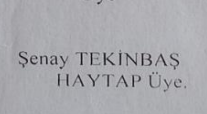
İnsanlarda araştırma

İnsan olmayan primatların kullanılması

Transgenik hayvanların kullanılması

Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

**Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.**

 <p>Prof. Dr. Mustafa SARIERLER Başkan</p>	 <p>Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN Başkan Yardımcısı</p>	 <p>Prof. Dr. Tarhan DOĞST Üye</p>
 <p>Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Üye</p>	 <p>Prof. Dr. Serkan BAKIRCI Üye</p>	 <p>Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN Üye</p>
 <p>Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ Üye</p>	 <p>Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ Üye</p>	 <p>Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER ORYAŞIN Sör. Vet. Hek. Üye</p>
 <p>Hidayet YAMAN Serbest Vet. Hek. Üye</p>	 <p>Arş. Gör. Eda Duygu İPEK Sor. Vet. Hek. Üye</p>	 <p>Şenay TEKİNBAŞ HAYTAP Üye.</p>

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Tavşanlarda Orşiektomi Öncesinde Kullanılan Ketoprofen, Meloksikam Ve Buprenorfinin İntraoperatif Analjezik Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması” başlıklı Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Kerem UZUN

01/08/2024

## ÖZ GEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : UZUN Kerem  
**Uyruk** : T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** : Muğla/ 06.02.1995  
**Telefon** : 0 507 570 16 69  
**E-posta** : keremuzun726@gmail.com  
**Yabancı dil** : İngilizce

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı	(2019-...)
Lisans	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi	08.06.2018

## BURSLAR ve ÖDÜLLER

-

## İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2022	Medikavet Hayvan Hastanesi	Veteriner Hekim

## AKADEMİK YAYINLAR

## **1. MAKALELER**

1. Kılıç N, Uzun K, Kılıç N. Veteriner hekimlikte transplantasyon cerrahisinde uygulanan anestezi yöntemleri ve postoperatif monitörizasyon. Durmuş AS, editör. Veteriner Cerrahide Transplantasyonlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.72-7.

2. Kılıç N, Kılıç N, Uzun K. Koyun ve keçilerde sedasyon ve anestezi yöntemleri. Alkan F, editör. Sağlıklı ve Sürdürülebilir Koyun ve Keçi Yetiştiriciliği. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.67-74.

## **2. PROJELER**

-

## **3. BİLDİRİLER**

-