

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
CERRAHİ (VET) ANABİLİMDALI

KÖPEKLERDE LAPARATOMİ VE OSTEOTOMİ OPERASYONLARI  
SONRASI OLUŞAN POSTOPERATİF AĞRI VE TEDAVİSİNİN  
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Muharrem EROL

**Danışman**  
**Prof. Dr. Celal İZCİ**

**KONYA / 2008**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
CERRAHİ (VET) ANABİLİMDALI

SABE PROJE NO: 2003 / 302

**KÖPEKLERDE LAPARATOMİ VE OSTEOTOMİ OPERASYONLARI  
SONRASI OLUŞAN POSTOPERATİF AĞRI VE TEDAVİSİNİN  
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Muharrem EROL

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından ... / ... / 2008 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği\* ile kabul edilmiştir. (S.B.E. Yön.Kur. Karar tarih ve No: .....)

|                    |              |                                   |
|--------------------|--------------|-----------------------------------|
| <b>Tez jürisi:</b> | Jüri Başkanı | Prof. Dr. Nuri YAVRU .....        |
|                    | Danışman     | Prof. Dr. Celal İZCİ.....         |
|                    | Üye          | Doç. Dr. Fahrettin ALKAN.....     |
|                    | Üye          | Doç. Dr. Kemal ALTUNATMAZ.....    |
|                    | Üye          | Doç. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU..... |

## İÇİNDEKİLER

|                                                           |             |
|-----------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TABLO LİSTESİ .....</b>                                | <b>iv</b>   |
| <b>GRAFİK LİSTESİ.....</b>                                | <b>vi</b>   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ .....</b>                                | <b>vii</b>  |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                                   | <b>viii</b> |
| <b>1. GİRİŞ .....</b>                                     | <b>1-2</b>  |
| <b>2. LİTERATÜR BİLGİ .....</b>                           | <b>3-32</b> |
| 2.1. Ağrının Mekanizması .....                            | 3           |
| 2.1.1. Ağrının tanımı .....                               | 3           |
| 2.1.2. Ağrının fizyolojisi .....                          | 4           |
| 2.1.2.1. Periferel sensitizasyon .....                    | 7           |
| 2.1.2.2. Sentral sensitizasyon .....                      | 8           |
| 2.1.2.3. Hiperaleji .....                                 | 8           |
| 2.1.2.4. Stres Hormonları.....                            | 9           |
| 2.1.2.4.A. Dopamin.....                                   | 9           |
| 2.1.2.4.B. Noradrenalin.....                              | 9           |
| 2.1.2.4.C. Adrenalin.....                                 | 10          |
| 2.1.2.4.D. ACTH.....                                      | 10          |
| 2.1.2.4.E. Kortizol.....                                  | 10          |
| 2.2. Ağrının Değerlendirilmesi ve Tanınması .....         | 11          |
| 2.2.1. Ağrıya bağı gelişen fizyolojik değişiklikler ..... | 11          |
| 2.2.1.1. Kardiopulmoner değişiklikler .....               | 11          |
| 2.2.1.2. Nörolojik değişiklikler .....                    | 11          |
| 2.2.1.3. Metabolik değişiklikler .....                    | 12          |
| 2.2.2. Ağrıya bağı oluşan davranış değişiklikleri .....   | 12          |
| 2.2.3. Ağrının dereceleri .....                           | 13          |
| 2.2.3.1. Az şiddette ağrı .....                           | 13          |
| 2.2.3.2. Orta şiddette ağrı .....                         | 13          |
| 2.2.3.3. Şiddetli ağrı .....                              | 14          |
| 2.3. Ağrı Yönetimi .....                                  | 14          |

|            |                                                                                     |    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.1.     | Ağrı niçin tedavi edilmelidir ? .....                                               | 14 |
| 2.3.2.     | Ağrının belirlenmesi .....                                                          | 14 |
| 2.4.       | Ağrı Kontrol Yöntemleri .....                                                       | 19 |
| 2.4.1.     | İlaçsız ağrı kontrolü .....                                                         | 19 |
| 2.4.2.     | Ağrının ilaçla kontrolü .....                                                       | 20 |
| 2.4.3.     | Analjezik ilaçların uygulanışı .....                                                | 21 |
| 2.4.4.     | Lokal anesteziklerin postoperatif ağrı kontrolünde kullanımı .....                  | 22 |
| 2.4.4.1.   | Veteriner hekimlikte kullanılan lokal anestezikler .....                            | 20 |
| 2.4.4.1.A. | Lidokain .....                                                                      | 22 |
| 2.4.4.1.B. | Bupivakain .....                                                                    | 23 |
| 2.4.4.2.   | Lokal anesteziklerin uygulama yolları .....                                         | 23 |
| 2.4.5.     | Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların postoperatif ağrı kontrolünde kullanımı ..... | 23 |
| 2.4.5.1.   | Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların klinik kullanımları .....                     | 24 |
| 2.4.5.2.   | Veteriner hekimlikte kullanılan nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar .....           | 25 |
| 2.4.5.2.A. | Acetylsalicylic acid (Aspirin) .....                                                | 25 |
| 2.4.5.2.B. | Meloxicam .....                                                                     | 25 |
| 2.4.5.2.C. | Naproxen .....                                                                      | 26 |
| 2.4.5.2.D. | Ketoprofen .....                                                                    | 26 |
| 2.4.5.2.E. | Acetaminophen (Parasetamol) .....                                                   | 26 |
| 2.4.5.2.F. | Meclofenamic asit .....                                                             | 27 |
| 2.4.5.2.G. | Carprofen (Rimadyl) .....                                                           | 27 |
| 2.4.5.2.H. | Flunixin meglumine .....                                                            | 27 |
| 2.4.5.2.I. | Phenylbutazone (Fenilbutazon) .....                                                 | 28 |
| 2.4.5.2.J. | Dipyrone (Metamizol) .....                                                          | 28 |
| 2.4.5.2.K. | Indomethacin .....                                                                  | 28 |
| 2.4.6.     | Narkotik analjeziklerin postoperatif ağrı kontrolünde kullanımı .....               | 28 |
| 2.4.6.1.   | Narkotik analjeziklerin sınıflandırılması .....                                     | 29 |
| 2.4.6.2.   | Veteriner hekimlikte kullanılan narkotik analjezikler .....                         | 29 |
| 2.4.6.2.A. | Morfin .....                                                                        | 29 |
| 2.4.6.2.B. | Oxymorphone .....                                                                   | 30 |

|            |                                                 |                |
|------------|-------------------------------------------------|----------------|
| 2.4.6.2.C. | Hydromorphone .....                             | 30             |
| 2.4.6.2.D. | Meperidine .....                                | 30             |
| 2.4.6.2.E. | Fentanyl .....                                  | 30             |
| 2.4.6.2.F. | Butorphanol .....                               | 31             |
| 2.4.6.2.G. | Buprenorphine .....                             | 31             |
| 2.4.7.     | $\alpha$ -2 adrenerjik agonistleri .....        | 32             |
| 2.4.8.     | Ketamine .....                                  | 32             |
| <b>3.</b>  | <b>MATERYAL VE METOT.....</b>                   | <b>33-45</b>   |
| 3.1.       | Hayvan Materyali .....                          | 33             |
| 3.2.       | Metod.....                                      | 33             |
| 3.2.1.     | Araştırma grupları .....                        | 33             |
| 3.2.2.     | Operasyon Öncesi Bakım.....                     | 33             |
| 3.2.3.     | Kan Numunelerinin Toplanması ve İşlenmesi ..... | 34             |
| 3.2.4.     | Anestezi Prosedürü....                          | 34             |
| 3.2.5.     | Laparotomi Operasyonu.....                      | 35             |
| 3.2.6.     | Osteotomi Operasyonu.....                       | 39             |
| 3.2.7.     | Postoperatif Bakım.....                         | 44             |
| 3.2.8.     | Ağrı Değerlendirilmesi.....                     | 44             |
| 3.2.9.     | İstatistiksel Analiz .....                      | 45             |
| <b>4.</b>  | <b>BULGULAR.....</b>                            | <b>46-93</b>   |
| 4.1.       | Kan Biyokimyasal Sonuçları.....                 | 46             |
| 4.2.       | Ağrı Skalası Sonuçları .....                    | 76             |
| 4.3.       | Kan Gazları ve Kan Sayımı Sonuçları.....        | 82             |
| <b>5.</b>  | <b>TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>                  | <b>94-105</b>  |
| <b>6.</b>  | <b>ÖZET .....</b>                               | <b>106-107</b> |
| <b>7.</b>  | <b>YABANCI DİLDE ÖZET .....</b>                 | <b>108-109</b> |
| <b>8.</b>  | <b>KAYNAKLAR .....</b>                          | <b>110-124</b> |
| <b>9.</b>  | <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                           | <b>125</b>     |
| <b>10.</b> | <b>TEŞEKKÜR .....</b>                           | <b>126</b>     |
| <b>11.</b> | <b>EKLER .....</b>                              | <b>127</b>     |

## TABLO LİSTESİ

|             |                                                                                                                          |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo.4.1.  | Farklı gruplarda plazma adrenalin seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).....    | 47 |
| Tablo.4.2.  | Farklı gruplarda plazma noradrenalin seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (pg/ml) (n=6)..... | 50 |
| Tablo.4.3.  | Farklı gruplarda plazma dopamin seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).....      | 53 |
| Tablo.4.4.  | Farklı gruplarda serum kortizol seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mg/dl) (n=6).....      | 56 |
| Tablo.4.5.  | Farklı gruplarda plazma ACTH seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).....         | 59 |
| Tablo.4.6.  | Farklı gruplarda plazma adrenalin seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).....    | 62 |
| Tablo.4.7.  | Farklı gruplarda plazma noradrenalin seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (pg/ml) (n=6)..... | 65 |
| Tablo.4.8.  | Farklı gruplarda Plazma Dopamin Seviyesinin Ortalama Değerleri (Ortalama $\pm$ St Sapma) (pg/ml) (n=6).....              | 68 |
| Tablo.4.9.  | Farklı gruplarda serum kortizol seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mg/dl) (n=6).....      | 71 |
| Tablo.4.10. | Farklı gruplarda serum ACTH seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).....          | 74 |
| Tablo.4.11. | Farklı gruplarda ağrı skalası ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (n=6).....                              | 77 |
| Tablo.4.12. | Farklı gruplarda ağrı skalasının ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (n=6).....                           | 80 |
| Tablo.4.13. | Farklı gruplarda kan Ph seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (n=6).....                      | 83 |
| Tablo.4.14. | Farklı gruplarda kan PCO <sub>2</sub> seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mmHg) (n=6)..... | 84 |
| Tablo.4.15. | Farklı gruplarda kan PO <sub>2</sub> seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mmHg) (n=6).....  | 85 |

|             |                                                                                                                           |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo.4.16. | Farklı gruplarda kan $\text{HCO}_3$ seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mmol/L)(n=6).....   | 86 |
| Tablo.4.17. | Farklı gruplarda kan Na seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mmol/L) (n=6).....              | 87 |
| Tablo.4.18. | Farklı gruplarda kan K seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mmol/L) (n=6).....               | 88 |
| Tablo.4.19. | Farklı gruplarda kan Cl seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (mmol/L) (n=6).....              | 89 |
| Tablo.4.20. | Farklı gruplarda kan RBC sayılarının ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) ( $10^6/\text{mm}^3$ ) (n=6)..... | 90 |
| Tablo.4.21. | Farklı gruplarda kan Hct yüzdesinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (%) (n=6).....                     | 91 |
| Tablo.4.22. | Farklı gruplarda kan WBC sayılarının ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) ( $10^3/\text{mm}^3$ ) (n=6)..... | 92 |
| Tablo.4.23. | Farklı gruplarda kan HGB seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (g/dl) (n=6).....               | 93 |

**GRAFİK LİSTESİ**

|              |                                                                                |    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Grafik.4.1.  | Grup içi plazma adrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....         | 48 |
| Grafik.4.2.  | Grup içi plazma noradrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....      | 51 |
| Grafik.4.3.  | Grup içi plazma dopamin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....           | 54 |
| Grafik.4.4.  | Grup içi serum kortizol seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....           | 57 |
| Grafik.4.5.  | Grup içi plazma ACTH seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....              | 60 |
| Grafik.4.6.  | Gruplar arası plazma adrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....    | 63 |
| Grafik.4.7.  | Gruplar arası plazma noradrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri..... | 66 |
| Grafik.4.8.  | Gruplar arası plazma dopamin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....      | 69 |
| Grafik.4.9.  | Gruplar arası serum kortizol seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....      | 72 |
| Grafik.4.10. | Gruplar arası plazma ACTH seviyelerinin saatlere göre değişimleri.....         | 75 |
| Grafik.4.11. | Gruplar içi ağrı skalasının saatlere göre değişimi.....                        | 78 |
| Grafik.4.12. | Gruplar arası ağrı skalasının saatlere göre değişimi.....                      | 81 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 3.1.  | Tıraş edilmiş abdominal bölgenin alkol ve povidon iyot (Betadine®, Abdi İbrahim, İstanbul) ile asepsi ve antisepsisi sağlandıktan ve steril serviyetler ile sınırlandırıldıktan sonraki görüntüsü.....                                                                                                                                   | 35    |
| Şekil 3.2.  | Deri ve deri altı bağ dokunun ensizyonu.....                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 36    |
| Şekil 3.3.  | Linea alba üzerinde yapılan küçük ensizyon ve genişletilmesi.....                                                                                                                                                                                                                                                                        | 36    |
| Şekil 3.4.  | Peritonunda ensizyonundan sonra karın boşluğuna ulaşılması.....                                                                                                                                                                                                                                                                          | 37    |
| Şekil 3.5.  | Laparotomi sonrası linea alba (A), deri altı bağ doku (B) ve derinin kapatılması (C).....                                                                                                                                                                                                                                                | 37-38 |
| Şekil 3.6.  | Köpeğin osteotomi yapılacak bacağının altta kalacak şekilde masaya yatırılması.....                                                                                                                                                                                                                                                      | 39    |
| Şekil 3.7.  | Tıraş edilmiş bacağın alkol ve povidon iyot (Betadine®, Abdi İbrahim, İstanbul) ile asepsi ve antisepsisi sağlandıktan ve steril serviyetler ile sınırlandırıldıktan sonraki görüntüsü.....                                                                                                                                              | 40    |
| Şekil 3.8.  | Antebrachium'un medialinde karpal eklemin üst tarafında, os radius ile os ulna arasındaki spatium interosseum antebrachii hizasında, 5-7 cm uzunluğunda, kemiğe longitudinal deri ensizyonu yapılması.....                                                                                                                               | 40    |
| Şekil 3.9.  | Deri altı bağ dokusunun küt diseksiyon ile ayrılması ve os radius'un (2) etrafındaki m. extensor carpi radialis (1), m. abductor pollicis longus ve m. pronator quadratus (3) kasları dikkatlice ekarte edilmesi.....                                                                                                                    | 41    |
| Şekil 3.10. | Os radius'un etrafında oluşturulan boşluk (A). 2 mm kalınlığındaki Gigli telinin oluşturulan boşluktan geçirilmesi (B). Gigli teli ile os radius'un kesilmesi ve işlem esnasında Gigli telinin kemiğe sürtünmesi ile oluşan ısının kemikte yıkımlanma yapmaması için sürekli olarak serum fizyolojik (NaCl %0.9) ile ıslatılması(C)..... | 41-42 |
| Şekil 3.11. | Kesilen os radius'un görünümü.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 43    |
| Şekil 3.12. | Deri altı bağ dokusu (A) ve derinin (B) katgüt ile kapatılması.....                                                                                                                                                                                                                                                                      | 43    |
| Şekil 3.13. | Bacağa bandajın uygulanması.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 44    |

**KISALTMALAR**

1. ACTH..... (Adrenokortikotropik hormon)
2. NMDA..... (N-methyl-D-aspartate)
3. ADH..... (Antidiüretik hormon)
4. CRF..... (Cortikotropin-releasing factor)
5. VAS..... (Visual Analog Scale)
6. CMPS..... (Composite Measure Pain Scale)
7. SDS..... (Simple Descriptive Scale)
8. NRS ..... (Numerical Rating Scale)
9. CHEOPS ..... (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale)
10. UMPS ..... (University of Melbourne Pain Scale)
11. NSAI ..... (Nonsteroid antienflamatuvar)
12. COX-1 ..... (Siklooksijenaz-1)
13. COX-2 ..... (Siklooksijenaz-2)
14. IV ..... (İntravenöz)
15. SC ..... (Subkutan)
16. PO ..... (Oral)
17. IM ..... (İntramusküler)
18. ALT ..... (Alanin amino transferaz)
19. G1 ..... (Grup 1)
20. G2 ..... (Grup 2)
21. G3 ..... (Grup 3)
22. G4 ..... (Grup 4)
23. O.Ö. .... (Operasyondan Önce)
24. O.S. .... (Operasyondan Sonra)
25. PCO<sub>2</sub>..... Parsiyal Karbondioksit
26. PO<sub>2</sub>..... Parsiyal Oksijen

|     |                        |            |
|-----|------------------------|------------|
| 27. | HCO <sub>3</sub> ..... | Bikarbonat |
| 28. | Na .....               | Sodyum     |
| 29. | K.....                 | Potasyum   |
| 30. | Cl.....                | Klor       |
| 31. | RBC.....               | Eritrosit  |
| 32. | Hct.....               | Hematokrit |
| 33. | WBC.....               | Lökosit    |
| 34. | HGB.....               | Hemoglobin |



# 1. GİRİŞ

Hayvanlardaki ağrının algılanması, sözlü iletişimin olmayışından dolayı son derece güçtür ve bu yüzden tanımlanması sınırlıdır. Her hayvan türünün ve hatta aynı tür içindeki ırklara ait hayvanların ağrıya karşı gösterdikleri davranış farklıdır. Aynı uyarıya karşı bazı hayvanlar çok şiddetli ağrı semptomları gösterdikleri halde bazıları göstermezler.

Cerrahi müdahalelerden sonra postoperatif dönemde ağrı oluşması kaçınılmazdır. Cerrahi müdahaleler için kullanılan anestezi ilaçların bir çoğunun analjezik etkinliği yoktur, olanların ise etkinlik süreleri son derece kısadır. Bu yüzden postoperatif dönemde hayvanların, yaşam standartlarını artırmak için uygun ilaç ve yöntem seçimi yapılarak yardımcı olunması gerekmektedir. Bilindiği üzere ağrı sonucu metabolizmada bir çok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin başında stres hormonları olarak bilinen; Noradrenalin, Adrenalin, Cortizol ve Adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyelerinde artış meydana gelmektedir. Bu hormonlardaki artış vücudun yaptığı ilk savunma mekanizmalarından biridir. Fakat bu hormonların devamlı salınımı sonucunda yara iyileşmesinin gecikmesi, immun sistemin zayıflaması gibi bir takım istenmeyen durumlar meydana gelmektedir. Eskiden ağrının yararlı bir fenomen olduğu düşünülürdü. Hayvanın ağrılı bölgesini koruyacağı ve yara iyileşmesinin daha çabuk olacağına inanılırdı. Bugün ağrının metabolizmadaki yaptığı değişiklikler sonucunda bu süreci uzattığı bilinmektedir.

Ağrı, şiddetine ve lokalizasyonuna göre canlılar için katlanılması zor duyuşsal bir olgudur. Duyuşsal bir olgu olduğu için de hekim tarafından belirlenmesinde birtakım zorluklar bulunmaktadır. Bu zorlukların en önemlisi ağrının tarif edilmesi ve hastanın hangi şiddette ağrı duyduğunun belirlenmesidir. Her hastanın ağrı eşiğı değişiklik arz etmektedir. Beşeri hekimlikte ağrı derecelendirmesi için hastanın vermiş olduğu cevaplar çoğı zaman yeterli görülürken, hastanın cevap veremediğı veya yaşının küçük olduğu durumlarda ağrı değerdendirme gözlem metodu ile yapılmaktadır. Hayvanlarda en başarılı olarak uygulanan yöntem de budur. Kimi skalalar sadece hayvanların göstermiş olduğu davranış değışikliklerini baz alsa da, bu davranış değışiklikleri ile beraber fizyolojik bazı verilerin beraber değerdendirildiğı skalalar daha başarılı sonuçlar vermektedir.

Bu çalışmada köpeklerde deneysel olarak yapılan yumuşak ve sert doku operasyonlarından sonra oluşan postoperatif ağrıya ilişkin şekillenen klinik bulgularla birlikte stres hormonları salınımında meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi ve yapılan tedaviye ilişkin elde edilecek bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. LİTERATÜR BİLGİ

### 2.1. Ağrının Mekanizması

#### 2.1.1. Ağrının tanımı

Ağrı latince *poena* kelimesinden köken almaktadır ve ceza veya cezalandırma anlamına gelmektedir. Bu kelime aynı zamanda ıstırap çekmek, acı, acı karşısında hissedilen hoş olmayan duyu anlamına da gelmektedir. Ağrı, koruyucu bir davranış olarak periferdeki uyarının merkeze iletilmesi olarak tanımlanmıştır (Duthie 1994). Uluslararası Ağrı Araştırma Kurumu (The International Association for the Study of Pain), ağrıyı “*gerçek ya da olası doku hasarına ilişkin, hoş olmayan duysal yada duygusal deneyim*” olarak tanımlamıştır (Johnson ve ark 1993, Duthie 1994, Rainville 2002, Horstman ve ark 2004). Ağrı bir algılamadır. Bu manada doku hasarı olmasa bile canlılar böyle bir bozukluk varmış gibi davranabilirler. Ağrı; bir yaralanmayı, yaralanmadan haberdar olmayı ve yaralanmaya karşılık olarak davranışsal ya da biyolojik değişikliklerin ortaya çıkışını gerektirir. Hayvanlarda ise aşağıdaki hallerden iki veya daha fazlası görülürse ağrıdan şüphe edilir:

1-Gerçek yada gizli doku hasarı,

2-Davranışlarda görülen değişiklikler ve

3-Analjezi tedavisinden sonra davranışlardaki düzelme (Dönmez 1995).

Analjezi bilinç ve duyu kaybına yol açmaksızın ağrı duyusunun azaltılması veya tümüyle ortadan kaldırılmasıdır. Başka bir deyişle analjezi ağrının dindirilmesidir. Hem etik hem de tıbbi nedenlerle veteriner hekim, gereksinim duyan her hastada analjezinin sağlandığından emin olmalıdır (Şanlı ve Kaya 1994).

Ağrı fizyolojik (normal uyarım) ve patolojik (anormal uyarım) olarak iki şekilde oluşabilir (Duthie 1994). Aşırı mekaniksel, termal ve kimyasal uyarılar fizyolojik ağrıya neden olabilir. Bu durum organizmanın koruyucu savunma mekanizması olarak değerlendirilebilir. Fizyolojik ağrı yüksek uyarım eşiğine sahiptir. Ağrıya neden olan uyarı sona erince, fizyolojik ağrı da sona erer. Patolojik ağrı sinir sistemi hastalıklarında veya gerçek doku yıkımlanmasında ortaya çıkar. Patolojik ağrı fizyolojik ağrıdan aşağıdaki dört hususla ayırt edilir;

- a- Ağrı, görülür bir uyarı olmadan oluşabilir,
- b- Eşik değerin üzerindeki uyarı, abartılı bir cevap oluşturur ve ağrıya cevabı uzatır,
- c- Normal zararlı uyarının altında ağrı eşiği azalabilir ve
- d- Ağrı, doku hasarı veya hastalık bölgesinden farklı yerde hissedilebilir (Duthie 1994).

### 2.1.2. Ağrının fizyolojisi

Uyarı, dokunun homeostatik bütünlüğünü direkt ya da endirekt olarak etkilediği zaman, otonomik (kan basıncında ve kalp atımında değişiklik) veya hormonal (adrenal ve salivasyon sekresyonunda artış) cevap ve ağrının subjektif duyusu meydana gelir. Doku bütünlüğünün bozulmasına neden olan, zarar veren veya böyle bir potansiyele sahip olan uyarıya **noksiyus uyarı** adı verilir. Ağrı nosiseptiv uyarı girişinin subjektif yorumlanmasıdır (Duthie 1994, Sorkin ve Wallece 1999).

Dokularda noksiyus uyarıları almaya yarayan reseptörler vardır. Bu reseptörlere **nosiseptör** adı verilir. Nosiseptörler, serbest sinir sonları diye de adlandırılırlar. Noksiyus uyarılar nosiseptörlere etki ederek sinir impulslarını başlatılır. Bu durum doku hasarı meydana geldiğinde veya böyle bir tehlike bulunduğunda, bu etkiye cevap olarak oluşur. Bazı yanıtlar bir tek uyarıya karşı oluşurken (örneğin, kimyasal veya termik uyarılara karşı) bazıları da birkaç değişik uyarıya karşı oluşur (Noyan 1993, Duthie 1994). Nosiseptörler mekanik, termik ve kimyasal uyarılar ile bunların dokularda meydana getirdiği yangı sonucu salınan kimyasal maddelere (prostaglandinler, lökotrienler, histamin, serotonin, bradykinin, proteolitik enzimler, kalidin asit, potasyum iyonu, hidrojen iyonu) duyarlıdır (Raja ve ark 1988, Woo ve ark 2004, Kroin ve ark 2006).

Nosiseptörler hem derin hemde süperficial dokularda, peritoneum, pleura, periosteum, subkondral kemik, eklem kapsülü, kaslar, tendolar, kan damarları ve bazı iç organlarda bulunurlar. Tehlikeli noksiyus uyarılara karşı verilen sinirsel cevaba **nosisepsiyon** denir. Nosiseptörler uyaran etkene göre sınıflandırılmıştır. Unimodal reseptörler yüksek eşiğe sahiptirler ve mekaniksel uyarılara, termoreseptörler ısıya, polimodal reseptörler birkaç değişik uyarıya (sıcak, soğuk, mekaniksel ve kimyasal) duyarlıdır (Raja ve ark 1988, Noyan 1993, Duthie 1994, Paddelfort 1999).

Ağrı reseptörleri kimyasal, termal ve mekanik uyarıları sinir uyarımına çevirirler. Oluşturulan bu ağrı sinyalleri bipolar sinir lifleri tarafından medulla spinalise ve beyne iletilir. Bu sinir lifleri iki tanedir; *Aδ (delta) lifleri*, mekano sensitif reseptörlere ve mekanotermal reseptörlere bağlıdır. Hızlı fiberler olarak da adlandırılan bu sinirler myelinlidir ve uyarıları 5-30 m/sn hızla iletirler. Doku hasarının oluşmasıyla birlikte akut, ani ve keskin yeri belli ağrı uyarısının taşınmasından sorumludurlar (Hızlı ağrı). Bu lifler orta veya düşük şiddetli uyarı tarafından bile aktive edilebilirler. Daha küçük ve myelinsiz olan *C lifleri*, uyarıları mekanotermal reseptörlerden ve polymodal reseptörlerden alırlar. Bu sinir lifleri uyarıları daha yavaş iletirler (0.5- 3m/sn). C lifleri doku hasarının oluşmasından sonra ortaya çıkan ağrıdan; örneğin zonklamadan, yanmadan yada sızlamadan sorumludurlar. Şiddetli, yavaş kaybolan ve yaygın ağrı duyusu oluştururlar (yavaş ağrı). Bunların alıcı alanları küçüktür ve C lifleri vücudun geneline yayılmışlardır. C liflerinin ağrı eşikleri yüksektir. Sadece nosiseptörlerle bağlantılı sinir liflerinin uyarılması ağrıya sonuçlanır. Diğer reseptör tipleriyle bağlantılı sinir liflerinin aynı veya daha yüksek oranda uyarılması sonucu ağrı duyusu oluşmaz (Noyan 1993, Duthie 1994, Sorkin ve Wallece 1999). Ağrı iletiminde önemli role sahip bir diğre sinir lifide *Aβ (beta) lifidir*. Aβ sinir lifleri; Aδ ve C sinir liflerinden daha düşük uyarı eşğine sahiptirler. Bunlar zararsız dokunma (temas ve basınç) duyusuyla ilgili; örneğin titreşimler, gıdıklanma gibi duyuları iletirler. Aβ sinir lifleri nosisepsiyon'u hem azaltabilir hem de inhibe edebilirler. Aβ sinir liflerinin merkezi sonları, hem yüksek merkezlere iletimden sorumlu hedef nöronlarda hem de hedef nöronlarda iletimi inhibe eden ara nöronlardadır (Janssens ve ark 1988, Duthie 1994, Leake ve Broderick 1998).

Ağrı somatik ve visseral olmak üzere ikiye ayrılabilir. Somatik ağrı (gövdeye, vücudun çatısına ait) hem A δ sinir fibrilleri ile hemde C sinir fibrilleri ile iletilir. Somatik ağrı deriden köken alıyorsa “yüzeyse ağrı”, kaslar, bağ dokusu, kemikler ve eklemlerden köken alıyorsa “derin ağrı” olarak adlandırılır. Somatik ağrı farklı olarak lokalize olabilir (Raja ve ark 1988). Visseral ağrı, visseral sinir sonlarının yaygın uyarımları sonucu oluşur. Visseral ağrı sadece C sinir liflerinin uyarılması sonucu oluşur. Bu lifler yavaş ağrıları taşırlar ve yaygın ağrı duyumlarının oluşmasını sağlarlar. Visseral ağrı sinir sonlarının yaygın uyarımına neden olan işemi, içi boşluklu organlardaki veya kanallardaki düz kas spazmları veya vissera ve bunların ligamentlerindeki distensiyonlar sonucu oluşur. Bu değişimlerle birlikte mide bulantısı, ateş ve halsizlikde gözlenir (Crane 1987, Ness ve Gebhart 1990, Noyan 1993, Paddlefort 1999, Al-Chaer ve Traub 2002).

Parietal yüzey olarak; göğüs, abdomen ve retroperitoneal organlar (böbrek) çoğunlukla Aδ (hızlı) ve C (yavaş) sinir lifleri ile bezenmişlerdir. Böylece parietal yüzeydeki nosiseptiv uyarımlar hem keskin, fokal ağrı ve sızı, hem de diffuz ve lokalize olmayan ağrı şeklinde olabilirler (Paddelfort 1999).

Aδ ve C lifleri paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Aδ ve C liflerinin reseptör üniteleri birinci nörondur, hücre gövdeleri omuriliğin dorsal kök ganglionunda bulunur. Dorsal köke girdikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar (ikinci nöron). Bir çok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer (bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı (bulbus), orta beyin ve talamusa (ventrobazal nükleus) ulaşır. Birçok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır. Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. Aδ liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağırlı stimüluslarla aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, şiddetli ağrıya neden olur (Crane 1987, Ness ve Gebhart 1990, Noyan 1993, Paddelfort 1999, Al-Chaer ve Traub 2002).

Omuriliğin dorsal kökü hücre tiplerine, afferent bağlantılara ve histokimyasal özelliklerine göre laminalara ayrılır. Dorsal kök gri maddesi, birinci nöronların çoğunun sinaps yaptığı bölgedir. Dorsal kök 10 laminaya ayrılır ve bu laminalarda spesifik reseptör-sinir lifi üniteleri bulunur.

Lamina I. En dış (marjinal) tabakadır, esas fonksiyonu küçük çaplı Aδ ve C liflerinden gelen ağırlı impulsları almaktır. Bu hücreler aynı zamanda Aβ liflerinden gelen (özellikle, düşük eşik değerli mekano ve termoreseptörlerden gelen) ağrı oluşturmeyen diğer hızlı iletimli impulsları da alırlar. Ancak, hızlı iletimli impulsların çoğu, dorsal kökü sinaps yapmaksızın direkt geçer ve dorsal kolonda yukarı çıkar.

Lamina II ve III. Küçük hücreler içeren bu tabakalar substantia gelatinosa olarak adlandırılır. Ciltten gelen birçok afferent lif bu bölgede sonlanır. Bu bölge ile üst ve alttaki tabakalar arasında birçok bağlantı vardır. Bu iki tabaka, duyu sinirlerinin getirdiği uyarıların beyine iletilmesini sağlayan lamina V' teki Taşıyıcı (T) hücrelerine uyarı geçişini

düzenleyen bir ara sistemdir. Substantia gelatinosa sistemi T hücreleri üzerinde frenleyici bir etki gösterir ve inhibitör bir mekanizma gibi hareket eder.

Lamina IV. Bu hücre tabakası küçük lokalize cilt alanlarından gelen, ağrı oluşturmeyan duyuşsal impulsları taşıyan, kalın kutaneal afferent lifleri alır.

Lamina V. Bu tabakadaki hücreler birçok kaynaktan gelen uyarıları alır. Özellikle ağrılı stimüluslara karşı çok hassastırlar. Bu hücreler visserler, kaslar, kan damarları ve derin dokulardan küçük çaplı, yavaş iletim hızlı C lifleri ile gelen uyarıları alırlar. Bu nedenle lamina V visseral duyuşsal uyarıların ulaştığı omurilik noktası olarak kabul edilir. Bu hücreler hem substantia gelatinosa hem de üst merkezlerle ilişki içindedir.

Lamina VI. Bu tabakadaki eksitasyon ve cevaplar büyük oranda ağrısız stimüluslarla ilgilidir. Geniş çaplı A $\beta$  lifleri bu tabakada sonlanır.

Lamina VII - IX. Bu laminalar ventral boynuzun parçasıdır. Bu hücreler ağrı iletimini sağlayan çıkan yollara katılır.

Lamina X. Bu tabakada hücreler santral kanal etrafında lokalize olmuştur ve yüksek şiddetteki stimüluslara cevap verirler (Ness ve Gebhart 1990, Duthie 1994, Sorkin ve Wallace 1999, Erdine 2000, Holden ve Pizzi 2003).

#### **2.1.2.1. Periferel sensitizasyon**

C ve A $\delta$  lifleri yüksek eşik şiddetindeki noksiyus uyarıya cevap verirlerken A $\beta$  (beta) sinir lifleri farklı uyarıların iletilmesini engellerler. A $\beta$  sinir lifleri tarafından substansiya gelatinosa (lamina II-III)'ya getirilen uyarılar buradaki hücreleri uyarır. Substansiya gelatinosadaki hücreler uyarının T hücrelerine ve dolayısı ile yüksek beyin merkezlerine geçişini engellerler. Bunu da presinaptik olarak; C lifi aksonlarında impulsu bloke ederek veya postsinaptik olarak; kimyasal transmitter salınımını inhibe ederek yaparlar. Bu durum kapı kontrol teorisinin temelini oluşturur. Bu teoriye göre çevre dokulardan gelen uyarılar medulla spinaliste bir grup sinir hücresi tarafından beyne ulaştırılmaya çalışılırken, diğer bir grup sinir hücresi de uyarıyı medulla spinalis düzeyinde kontrol altına almaya çalışır. Bu noktada uyarının şiddeti üstün geldiğinde uyarım ağrı olarak algılanır. Lokal olarak uygulanan sıcak veya soğuk, masaj, akupunktur veya

transkutanöz elektriksel sinir uyarımının analjezik etkisi kapı kontrol mekanizmasına bağlıdır (Janssens ve ark 1988, Duthie 1994, Leake ve Broderick 1998).

Nosiseptörler normalde aktive edilmeden önce noksiyus uyarılara karşı yüksek uyarı eşiğine sahiptirler. Periferel doku hasarından sonra nosiseptörler uyarılır ve aktive olan nosiseptörler daha düşük değeri uyarılar ile aktive olmaya başlarlar. Nosiseptörlerde meydana gelen değışiklik periferel sensitizasyon olarak adlandırılır (Yamamoto ve Sakashita 1999).

#### **2.1.2.2. Sentral sensitizasyon**

Afferent nöronlarda, iletilen impulsa ilişkin değışiklikler, medulla spinalisin dorsal kökündeki nöronların yanıtlarında değışiklik oluşturur. Dorsal kök hücrelerinde N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri bulunmaktadır. Dorsal kök hücrelerinde meydana gelen uyarılma sonucu NMDA reseptörlerinin uyarılma eşiğı düşer. Dorsal kök hücreleri hem normal uyarılara hem de anormal uyarılara karşı hassas olmaya başlar. Wind-up fenomeni olarak adlandırılan bu olay sonucu dorsal boynuz kök hücrelerinde abartılı bir cevap oluşur ve olay sentral sensitizasyon olarak adlandırılır ve ilk doku hasarından kaynaklanan uyarının uzatılmasını sağlar (Zahn ve ark 1998, Yamamoto ve Sakashita 1999, Sandkühler 2000, Weinbroum ve ark 2000, Ohsawa ve ark 2002, Zhu ve ark 2003, Duque ve ark 2004, O'Hagan 2006, De Kock ve Lavand'homme 2007, Tramèr 2007).

Afferent nöronlardaki aktivitenin artmasına bağlı olarak çeşitli nörotransmitter madde ve genellikle de uyarıcı amino asitler örneğini; glutamate, aspartat ve substans P salınımında artış meydana gelir. Bunlardan glutamate ve aspartat sentral sensitizasyon için gereklidir, fakat yeterli değildir. Bunun için mutlaka substans P salınımına ihtiyaç vardır. Substans P dorsal kökteki hücrelerden noksiyus uyarıdan sonra salınır ve büyük oranda spinotalamik ve spinoparabrachial geçiş nöronlarında lamina 1'de lokalize olmuştur. (Coderre ve ark 1993, Gordon ve ark 1997, Ohsawa ve ark 2002, Holden ve Pizzi 2003, Zhu ve ark 2003)

#### **2.1.2.3. Hiperaleji**

Noksiyus uyarı karşısında olması gerekenden fazla ağrı oluşmasına hiperaleji denir. Doku hasarı, kimyasal irritasyon, yangı nosiseptörleri ve sentral sinir sistemini uyarır. Bu uyarı hiperalejiye neden olur ve nosiseptörlerin cevap eşiğini azaltır. Doku

hasarı meydana geldikten sonra bu bölgeden salınan yangı mediatörleri (bradikinin, serotonin, histamin ve arasıdonik asit metabolitleri) ve substans P ile bölgede vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış ve nosiseptörlerin uyarılması (periferel sensitizasyon) **primer hiperaljezi** ile sonuçlanır. Medulla spinalis'in dorsal köküne giren periferel uyarılara karşı oluşan cevabın artması (sentral sensitizasyon) **sekonder hiperaljezi**'yi oluşturur. Doku hasarının yakın çevresindeki alan (yakın alan) düşük ağrı eşiği ile karakterizedir ve burasının uyarılması sürekli bir hiperaljeziye neden olur. Doku hasarından daha uzakta bulunan çevre dokuda (uzak alan) sentral sensitizasyon sonucu hiperaljezi oluşur. Bu bölge yakın alana göre daha yüksek ağrı eşiğine sahiptir. Uzak alanın uyarılması sonucu oluşan ağrının süresi daha kısadır (Coderre ve ark 1993, Yamamoto ve Sakashita 1999, Zahn ve Brennan 1999).

#### **2.1.2.4. Stres Hormonları**

##### **2.1.2.4.A. Dopamin**

Nörotransmitter bir amin olan dopamin serbest sinir uçlarında bulunmaktadır. Tirozinden tirozin hidroksilaz enzimi ile dopa oluşur. Dopa'nın dekarboksilasyonu ile dopamin meydana gelir. Dopamin de dopamin  $\beta$ -hidroksilaz ile noradrenaline dönüşür. (Noyan 1993, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

##### **2.1.2.4.B. Noradrenalin**

Böbrek üstü bezi medullasından salınan hormonlara genel olarak ketoşolaminler denilir. Ketaşolaminlerin % 80'i adrenalin, geri kalanı noradrenalin'dir. Noradrenalin aynı zamanda sempatik sinir uçlarından da salınır. Noradrenalin amino asit türevi bir hormondur. Stres durumlarında adrenalin ile birlikte kanda serbest yağ asidi miktarının artırılması, kas yorgunluğunun azalması ve kasılma gücünün artırılması, ter, gözyaşı ve tükürük bezi salgılarının artırılması gibi etki sağlar (Noyan 1993, Queyras ve Carosi 2004). Adrenal medullada noradrenalin, Feniletanolamin N-Metiltransferaz enzimi katalizatorlüğünde adrenaline dönüştürölür (Kalaycıoğlu ve ark 1998).

##### **2.1.2.4.C. Adrenalin**

Böbrek üstü medullasından salınan bir diğler stres hormonuda adrenalindir. Adrenalin amino asit türevi bir hormondur. Korku ve stres anlarında kana verilen

adrenalin, perifer ve karaciğer damarlarında daralmaya, çizgili kas damarlarında ise genişlemeye neden olur. Kan şeker seviyesini yükseltir. İskelet kaslarının kasılmasını artırır (Noyan 1993, Ježzová ve ark 1996, Queyras ve Carosi 2004).

#### **2.1.2.4.D. ACTH**

Hipofiz bezi üç kısımdan oluşmaktadır. Bunlardan adenohipofiz de denilen ön loptan ACTH hormonu salgılanır. Hipofiz bezi hipotalamus ile çok sıkı bir ilişkiye sahiptir. Yüksek sinir merkezleri tarafından periferden toplanan uyarılar değerlendirilerek talamusa aktarılır. Talamusta toplanan uyarılar buradan hipotalamusa gönderilir. Hipotalamusta ise nöroendokrin hücrelerden kortikotropik hormon saldıracı faktör (CRF) salınır. Bu faktör kan yoluyla adenohipofize gelir ve buradan ACTH hormonunun dolaşım kanına salınmasını sağlar. ACTH kan yoluyla böbrek üstü bezlerden kortizol salınımını artırır. Dolaşımda artan kortizol hipotalamus ve adenohipofizdeki CRF ve ACTH salgılayan hücreleri uyarak CRF ve ACTH salınımını engeller. Aynı zamanda artan ACTH hipotalamusu etkileyerek CRF ve dolayısıyla kendi üretimini azaltır. Negatif geri kontrol denilen bu olayla dolaşımdaki kortizol miktarı sabit tutulmaya çalışılır (Noyan 1993, Kalaycıoğlu 1998, Nicholson ve ark 1998, Taylor ve ark 1998, Lephart ve ark 2003, Mehendale ve ark 2004, Vissers ve ark 2004, Bomholt ve ark 2005).

#### **2.1.2.4.E. Kortizol**

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

### **2.2. Ağrının Değerlendirilmesi ve Tanınması**

Hayvanlardaki ağrının değerlendirilmesi sözlü iletişimin olmayışından dolayı son derece güçtür ve bu yüzden tanımlanması da sınırlıdır. Ayrıca her hayvan türünün ve hatta aynı türden hayvanların ağrıya karşı gösterdikleri davranışlar farklı olmaktadır. Aynı

uyarıya karşı bazı hayvanlar çok şiddetli ağrı semptomlarını gösterdikleri halde bazıları göstermezler. Bu yüzden hayvanlarda ağrıyı değerlendirmek son derece güçtür (Johnson ve ark 1993, Ansah ve ark 2002).

### **2.2.1. Ağrıya bağlı gelişen fizyolojik değişiklikler**

Ağrıda endokrin sistem ve sempatik sinir sisteminin aktive olması ve ketaşolaminlerin salınması sonucu birtakım fizyolojik değişikliklere neden olur (Johnson ve ark 1993, Barnett 1997, Short 1998, Page 2005, Väisänen ve ark 2005).

#### **2.2.1.1. Kardiyopulmoner değişiklikler**

- Kalp atışında artış,
- Kan basıncında artış (genellikle akut ağrılarda artış şekillenirken kronik olgularda azalma görülür),
- Kapiller dolum zamanında değişiklik (başlangıçta kapiller dolum zamanında azalma gözlenir. Doku hasarından kaynaklanan şiddetli ağrılarda ve gastrointestinal kolik olgularında kapiller dolum zamanı artar),
- Mukoz membran renginde değişiklik (iyi oksijenize edilmiş hayvanlarda herhangi bir değişiklik görülmez. İnspirasyon esnasında şiddetli ağrı duyulursa hipoksiye neden olur. Salınan ketaşolaminlerin vasokonstriktör etkisine bağlı olarak mukoz membranlarda solgunluk oluşur),
- Kalp veriminde değişiklik oluşur, periferdeki kan akımında direnç şekillenir (bu olay ağrı karşısında salınan ketaşolaminlerin etkisiyle oluşur),
- Kardiyak disaritmisi şekillenir (Johnson ve ark 1993, Short 1998, Väisänen ve ark 2005).

#### **2.2.1.2. Nörolojik değişiklikler**

- Beyin dalgalarında artış,
- Serebral metabolizmada ve serebral kan akımında artış,
- Nörolojik davranışlarda değişiklik (dokunmaya karşı duyarlılık, ses ve vücut sıcaklığında değişiklik oluşur) (Barnett 1997, Short 1998).

#### **2.2.1.3. Metabolik değişiklikler**

- Sıvı alımındaki ve atılımındaki probleminden dolayı sıvı ve elektrolit dengesizliği,

- Yetersiz gıda alımına bağlı kilo kaybı,
- Ağrıyla ilgili strese bağlı olarak epinefrin, norepinefrin, kortisol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), cortikotropin-releasing factor (CRF) miktarında artış (bu artış sempatik sinir sisteminin aktive olmasından kaynaklanır. Aynı zamanda interleükin-1, tümör nekrozis faktör ve interferon gibi sitokinlerde salınır),
- Pupillalarda genişleme veya daralma, göz yaşı sekresyonunda artma,
- Salivasyonda artış (Davies ve ark 1984, Johnson ve ark 1993, Ježová ve ark 1996, Beerda ve ark 1998, Short 1998, Lautenbacher ve ark 1999, Lariviere ve Melzack 2000, Jasmin ve ark 2003, Mastrocinque ve Fantoni 2003, Page 2005).

### **2.2.2. Ağrıya bağlı oluşan davranış değişiklikleri**

Her hayvanda ağrının neden olduğu davranış değişiklikleri bireysel farklılıklar gösterir. Bunlar:

- Havlama, uluma, inleme,
- Sessiz kalma,
- Korku,
- Saldırganlık,
- Aşırı duyarlılık,
- Hareketlerde isteksizlik veya yetersizlik,
- Yüz ifadesinde değişiklik,
- Kaslarda rijidite veya güçsüzlük,
- Yorgunluk,
- Hayvanların kaçarak bir yerlerde saklanmaları,
- Davranış değişikliği (sahiplerine veya diğer hayvanlara karşı olan davranışlarının değişmesi),
- Dokunumlara karşı duyarsızlık,
- Yemek ve su alımında azalma,
- Eğitimde başarısızlık olarak sayılabilirler.

Ağrılı her hayvanda bu değişikliklerden bazıları mutlaka gözlenir ve uygun bir tedaviden sonra bu semptomlar kaybolur (Johnson ve ark 1993, Short 1998, Shavit ve ark 2005).

### **2.2.3. Ağrının dereceleri**

#### **2.2.3.1. Az şiddette ağrı**

- Az şiddetli ağrı genellikle hayvana sıkıntı veren tipte ağrıdır ve hayvan tarafından kolayca tolere edilebilir.
- Genellikle davranış değişikliğine neden olmaz.
- Hayvan ağrının bulunduğu alana yapılan manüplasyonlara ve muayenelere müsaade etmeyebilir. Bununla birlikte bu alan uyarılmadıkça olağandışı ağrı semptomu göstermez.
- İntravenöz kateterizasyon, endoskopi (biyopsili), diş ekstraksiyonu, basit göz prosedürleri gibi işlemler bu tip ağrının oluşmasına neden olur (Paddlefort 1999).

#### **2.2.3.2. Orta şiddette ağrı**

- Orta şiddette ağrı genellikle hayvan hasta iken veya şırıjikal bir prosedür altında iken meydana gelir.
- Genellikle hayvanların davranışlarında ve iştahında anormalleşme vardır.
- Orta şiddette ağrıda;
  - İştahta azalma veya kaybolma,
  - Kilo kaybı,
  - Yorgunluk veya uyku azlığı,
  - Korkusuzluk veya saldırganlık,
  - Huzursuzluk ve bunun sonucunda sık sık pozisyon değıştirme isteği,
  - Hareketlerde isteksizlik,
  - Ağrılı bölgeyi korumaya çalışma,
  - Anormal pozisyon alma,
  - Korkulu yüz ifadesi,
  - Ağrılı bölgeye dokunulduğu zaman bağırma veya saldırganlık,

- Laparatomiler, kastrasyon, ovariohisterektomie, bazı dental girişimler, intraartiküler cerrahi girişimler, panosteitis, üretral obstrüksiyonlar gibi olaylar bu tip ağrıya neden olur (Paddlefort 1999).

### **2.2.3.3. Şiddetli ağrı**

- Bu tip ağrı hayvan tarafından tolere edilemez.
- Hayvanlar genellikle uyarılmadan davranış değişiklikleri gösterirler (ulumak, havlamak veya çok yüksek sesli olarak bağlamak).
- Hayvanlar kendilerini kafeslerinden dışarıya atarlar (bu durum anesteziden çıkma dönemi veya sentral sinir sistemi hastalıklarından ayırt edilmelidir.)
- Şiddetli ağrı kendine zarar vermeye neden olabilir.
- Yaygın yanıklar, total kalça çıkığı, osteoarthritis, yaygın yangı (peritonitis gibi), servikal disk hastalıkları gibi olaylar hayvanlarda şiddetli ağrıya neden olur ( Paddlefort 1999).

## **2.3. Ağrı Yönetimi**

### **2.3.1. Ağrı niçin tedavi edilmelidir?**

- Hayvanı, kendisini daha iyi hissedeceği hale getirmek, başka bir deyişle hayvanın refahını arttırmak,
- Ağrıyla birlikte seyreden fizyolojik değişiklikleri azaltmak veya önlemek.

Tedavi ile tüm ağrıları yok etmek mümkün olmayabilir. Zaten ağrı yönetiminin amacı bütün ağrıları tamamen yok etmek değildir. Özellikle yaralanmayla veya operasyonla ilişkili patolojik ağrıyı azaltmak veya elimine etmektir. Operasyondan sonraki ilk 12-24 saat ağrı kontrolünde çok önemlidir. Bu süre içerisinde hayvanın ağrısı mümkün olduğunca kontrol altında tutulmalıdır. Bazı hayvanlarda ağrıyı tam olarak değerlendirmek zor olabilir. Bu gibi hayvanlarda ağrı ile ilgili semptomlar beklenmeden tedaviye başlanmalıdır (Pascoe 2000).

### **2.3.2. Ağrının belirlenmesi**

Hayvanlardaki postoperatif ağrıyı etkili bir biçimde tedavi edebilmek için, öncelikli olarak postoperatif ağrının tanısı konulmalıdır ( Paddlefort 1999). Bu amaçla günümüze

kadar, hayvanlarda oluşan ağrıyı subjektif ve bazı fizyolojik verilere dayanarak anlamamızı sağlayan pek çok ağrı skalası geliştirilmiştir. Ağrı skalaları ilk olarak beşeri hekimlikte uygulanmaya başlanmış ve daha sonra veteriner pratiğe aktarılmıştır.

Bu amaçla geliştirilen ilk skala Visual Analog Scale'dır (VAS). Bu derecelendirmede ağrı 0-10 arasındaki yatay bir çizgide işaretlenir. VAS'da hiç ağrısı olmayan ve farklı şiddette (0-9) postoperatif ağrısı olan olgular arasında aşağıdaki gibi bir tasnif yapılabilir:

– **Ağrı yok ( 0 ).** Hayvan normal bir biçimde koşar, oynar, beslenir, zıplar, oturur ve kalkar. Huzur içinde uyur. Bakıcısına tepkisi normal ve sevecendir. Nabız normaldir, ancak heyecandan yükselebilir. Köpekler yalanarak tüylerini düzeltir. İştah normaldir. Bunun dışındaki davranışlar ise ağrıdan çok, hospitalize edilen hayvanın endişe ve heyecanından kaynaklanabilir.

– **Büyük ihtimalle ağrı yok ( 1.Derece ).** Hayvan normal görünür, ancak durumu yukarıda belirtildiği kadar rahat değildir. Nabız normaldir veya heyecana bağlı olarak biraz artmış olabilir.

– **Az şiddetli ağrı veya huzursuzluk ( 2. Derece ).** Hayvan yemeyi ve uyumayı sürdürür, ancak uykusu çok huzurlu değildir. Hafif topallığı olabilir yada yaraların palpasyonuna izin vermez, ancak başka bir huzursuzluk belirtisi göstermez.

– **Az şiddetli ağrı ( 3. Derece ).** Hayvan topallar yada cerrahi ensizyonu korumaya yönelik davranışlarda bulunur. Abdominal cerrahi uygulandı ise, hayvan hafif toplanarak abdominal gerginliğini azaltmaya çalışır. Hafif depresif görünümündedir. Rahat değildir. Titrer yada silkelenir. Yemeğiyle ilgileniyor gibidir, beslenmeyi sürdürebilir ama çoğunlukla seçicidir. Solunum sayısı artmıştır ve yüzlektir. Nabız artmış yada daha önce opioid verilmişse normal olabilir. Ağrıları olsa bile kediler mırıldanmayı, köpekler kuyruk sallamayı devam ettirebilir. Ancak bu parametreleri bir rahatlık belirtisi olarak yorumlamamak gerekir. Analjezinin sona erişine göre hayvanın durumu rahatlık ve huzursuzluk arasında değişiklik göstereceği için, bu aşamanın bir önceki dereceyle bir sonraki arasında geçiş basamağı olduğu söylenebilir.

– **Az orta şiddetli ağrı ( 4. Derece ).** Hayvan operasyon bölgesi, yaralı bölge, ağrılı abdomen ve boyun vs. dokunulmasına izin vermez. Abdominal ağrı varsa bacaklarını gergin tutar. Ağrılı bölgeyi yalar yada çiğnemeye çalışır. Anormal bir pozisyonda yatar yada oturur. Hareket ağrıya neden olacağı için saatlerce aynı pozisyonda yatar. Titrer veya

silkelenabilir. Yemeğe karşı ilgili yada ilgisiz olabilir. Yemeğini biraz yedikten sonra bırakabilir. Solunum artmış veya yüzlek olabilir. Nabız artmış yada normal olabilir. Pupillalar genişlemiş olabilir. Hayvanlarda zaman zaman inleme duyulabilir. Yaralı ekstremiteler üzerine ağırlık bindiremez, parmakla hafif dokunmaya izin verebilir. Depresif görünürler.

– **Orta şiddetli ağrı ( 5. Derece ).** Hayvan hareket etmeye isteksizdir. İştah kesilmiştir. Bakıcı ağırlı bölgeye yaklaştığı zaman ses çıkararak yada ısırma çalışarak tepki gösterir. Titreme vardır ve baş aşağıda olacak şekilde silkelenir. Abdomenle ilgili bir problem varsa, bölgeyi koruyacak pozisyonda durmaya çalışır. Yaralı yada operasyon geçirmiş bacak üzerindeki hiçbir ağırlığa tahammül edemez. Kulaklar geriye yatmış olabilir. Nabız ve solunum sayısı büyük ihtimalle artmıştır. Pupillalar genişlemiştir. Yemeğiyle ilgilenmez. Yatar ama pek uyumaz. Abdominal ağrı varsa baş yere yaklaşmış, ön ayaklar ileriye uzatılmış, kuyruk ve kalça bölgesini yukarıda tutulabilir. Depresif görülürler.

– **Orta şiddetli ağrı ( 6. Derece ).** 5. derecede olduğu gibidir. Ancak herhangi bir tetikleme olmaksızın ve hareket etmeye çalışınca bağırır ve sızlanır. Nabız artmıştır; ancak önceden opioid uygulanmış ise nabız normal durumdadır. Solunum sayısı artmıştır. Pupillalar genişlemiş olabilir.

– **Orta şiddetli- şiddetli ağrı ( 7. Derece ).** 5. ve 6. derecelerin belirtilerini içerir. Hayvan şiddetli depresyondadır ve çevresine karşı ilgisizdir. Ürinyasyon ve defekasyonu yerinden kıpırdamadan gerçekleştirir. Hareket ettirildiğinde bağırır yada anlık veya sürekli inler. Bazen hiç ses çıkarmadığı da gözlemlenir. Nabız ve solunum sayısı artmıştır. Hipertansiyon olabilir. Pupillalar genişlemiş olabilir.

– **Şiddetli ağrı ( 8. Derece ).** Belirtiler 7. derecedeki gibidir. Çok fazla ses çıkarabilir. Bazen de ağrının şiddetinden dolayı yanındaki insanların farkına bile varmaz. Sessiz ve ilgisizce yatar. Zaman zaman kafesin içinde sert hareketler yapabilir (çarpma gibi). Önceden opioid verilmiş olsa bile taşikardi, abdominal çabası artmış yüksek solunum sayısı ve hipertansiyon görülür.

– **Şiddetli-çok şiddetli ağrı ( 9. Derece ).** 8. derecedeki gibidir, ancak hayvan hiperesteziktir. Yaraya yakın bir bölgeye dokunulduğunda hayvan kontrolsüzce titrer. Genellikle nörolojik ağrı (sinir hasarı yada sinir çevresinde yangı) yada yaygın yangı (peritonitis, pleuritis, myositis, pankreatitis ) söz konusudur.(Nolan ve Reid 1993, Welsh ve ark 1993, Mathews 1996, Conzemius ve ark 1997, Welsh ve ark 1997, Holton ve ark 2001, Horstman ve ark 2004, Hoelzler ve ark 2005)

Ağrının değerlendirilmesinde VAS'tan başka değişik skalalarda kullanılmaktadır. Bunlardan Composite Measure Pain Scale (CMPS) 7 adet davranışsal kategori içermektedir. Bunlar; hayvanın duruşu, hayvanın rahatlık derecesi, hayvanın çıkardığı sesler, yarasını koruma isteği, hayvanın tavırları, hayvanın hareketliliği ve dokunmaya karşı olan reaksiyonlarıdır (Carpenter ve ark 2004, Morton ve ark 2005).

Simple Descriptive Scale (SDS)'da;

1. Ağrı belirtisi yok
2. Az şiddette ağrı
3. Orta derecede ağrı
4. Şiddetli ağrı
5. Çok şiddetli ağrı, şeklinde bir derecelendirme vardır (Firth ve Haldane 1999, Holton ve ark 2001).

Numerical Rating Scale (NRS) VAS'a benzer, ancak çizgi üzerine eşit aralıklarla yerleştirilmiş giderek büyüyen sayıları içerir. Sayılar 0-5 (6 nokta NRS), 0-10 (11 nokta NRS) veya 0-100 (101 nokta NRS) arasında olabilir. (Welsh ve ark 1993, Conzemius ve ark 1997, Firth ve Haldane 1999, Holton ve ark 2001, Morton ve ark 2005).

Beşeri hekimlikte ağrı derecelendirmesinde en büyük güçlük çocuklarda yaşanmaktadır. Çocuklar hissettikleri ağrıyı tam olarak ifade edemedikleri için yukarıda sayılan ağrı skalaları ile derecelendirme yapılamamaktadır. Bu yüzden çocuklar için "Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) geliştirilmiştir (Tyler ve ark 1993). Veteriner pratikte ise CHEOPS modifiye edilerek, University of Melbourne Pain Scale (UMPS) uygulama alanı bulmuştur. UMPS 6 kategoriden oluşmaktadır. Her bir kategori numerik olarak değerlendirilmiş çeşitli davranışları içermektedir.

UMPS;

### **Fizyolojik Veriler**

|           |                          |   |
|-----------|--------------------------|---|
| <b>a)</b> | Pupillada Dilatasyon     | 2 |
| <b>b)</b> | Kalp atımındaki artış    |   |
| *         | > % 20                   | 1 |
| *         | > %50                    | 2 |
| *         | >%100                    | 3 |
| <b>c)</b> | Solunum oranındaki artış |   |
| *         | > % 20                   | 1 |
| *         | > %50                    | 2 |
| *         | >%100                    | 3 |
| <b>d)</b> | Rektal ısıda artış       | 1 |
| <b>e)</b> | Salivasyon               | 2 |

### **Palpasyona Duyarlılık**

|   |                                    |   |
|---|------------------------------------|---|
| * | Davranışların değişmemesi          | 0 |
| * | Dokununca korunma reaksiyonu       | 2 |
| * | Dokunmadan önce korunma reaksiyonu | 3 |

### **Aktivasyon**

|   |                               |   |
|---|-------------------------------|---|
| * | Dinlenme anında uyku hali     | 0 |
| * | Yarı uyku hali                | 0 |
| * | Uyanık olması                 | 1 |
| * | Devamlı yürüme, oturup kalkma | 2 |
| * | Yuvarlanma                    | 3 |

### **Mental Durum**

|   |                  |   |
|---|------------------|---|
| * | Uysal olması     | 0 |
| * | Arkadaşça olması | 1 |
| * | İhtiyatlı olması | 2 |
| * | Agresif olması   | 3 |

### **Duruş**

|           |                                      |   |
|-----------|--------------------------------------|---|
| <b>a)</b> | Operasyon bölgesini korumaya çalışma | 2 |
| <b>b)</b> | Lateral yatış                        | 0 |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| * Sternal yatış                      | 1 |
| * Oturma ve kalkma                   | 1 |
| * Ayakta durma ve başın öne eğilmesi | 2 |
| * Hareket etmesi                     | 1 |
| * Anormal durum alması               | 2 |

#### **Hayvanın Çıkardığı Ses**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| * Ses çıkarmaması          | 0 |
| * Dokununca ses çıkarması  | 2 |
| * Aralıklı ses çıkarma     | 2 |
| * Devam eden ses çıkarması | 3 |

(\*:Sadece birini seçiniz)

Bu skalada toplam minimum ağrı skoru 0, toplam maksimum ağrı skoru ise 27'dir. (Firth ve Haldane 1999, Hancock ve ark 2005, Dziki ve ark 2006).

## **2.4. Ağrı Kontrol Yöntemleri**

Veteriner hekimlikte, postoperatif analjezide çeşitli ilaçlar ve yöntemler kullanılmaktadır. Bununla birlikte ilaçların etkinlikleri, yan etkileri, fiyatları, bulunma ve uygulanma kolaylıkları hekimlerin daha etkili ve ekonomik alternatiflere yönelmelerine sebep olmaktadır. Yeni ilaçlar ve stratejiler, geleneksel yöntemlerin gelişmesine ve postoperatif refahın sağlanmasına olanak sağlamaktadır.

### **2.4.1. İlaçsız ağrı kontrolü**

Postoperatif dönemdeki ağrının ilaçsız kontrolünde birçok yöntem uygulanabilir. Bu dönemde hayvana gösterilecek ilgi ve hayvanın kendini güvende hissetmesi önemlidir. Bu amaçla operasyondan sonra hayvan temiz, kuru ve bol altlıklı bir boksa alınmalıdır.

Operasyon sonrasında hayvanın vücut ısısı kontrol altında tutulmalıdır. Çünkü genel anestezi ve operasyon sonucu hipotermi gelişebilir. Genel anestezi sırasında bazal metabolizmada azalma, kas hareketlerinin ortadan kalkması, ısı regülasyon merkezini deprese olması ve periferik vazodilatasyon sonucu vücut ısısı düşer. Ayrıca operasyon bölgesinin tıraş edilmesi, operasyon salonu ve masasının soğuk olması, derinin dezenfeksiyonu için kullanılan antiseptik solüsyonların buharlaşması, vücut boşluklarının

dış ortamla teması ve uzun süre açık kalması ısı kaybına neden olur. Bu nedenle postoperatif dönemde hayvanlar ısısı 18-25 °C, nem oranı % 30-40 olan odalarda tutulmalıdır. Postoperatif hipotermi önüne geçmek için sıcak su sirkülasyonlu battaniler veya normal battaniler kullanılabilir. Ancak su sirkülasyonlu battaniler ve elektrikli battaniler direkt hayvanın üzerine konulmamalıdır.

Postoperatif dönemde hayvan mümkün olduğunca sessiz ve sakin bir ortamda tutulmalıdır. Mecbur kalmadıkça hayvan hareket ettirilmemelidir. Düşük, sakin arka fon müziği kullanılabilir. Hayvan sahibine her şeyin yolunda olduğuna dair güven verilmelidir. Aβ sinir liflerini uyarmak için akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, masaj ve diğer mekanik uyarımlar yapılabilir. Bu amaçla hayvanın başının veya kulaklarının okşanması Aβ sinir liflerinin uyarılmasını sağlar (Jenkins 1987, Janssens ve ark 1988, Leake ve Broderick 1998).

Postoperatif ağrının kontrol altına alınmasında kryoşirurji'den yararlanılabilir. Kryoanaljezide, kriyoprob'un ısısı minimum -30°C olmalıdır. Kriyoprob ilgili sinire uygulandığı zaman, sinirin akson ve myelin kılıfında buz kristallerinin oluşumu sonucu mikrovasküler permeabilite ve hücrel osmolaritede değişiklikler oluşur. Bu uygulama sinir hücresinde hasara ve sentral sinir sistemi ile noziseptif sinir uçları arasındaki bağlantıda kopmaya neden olur. Böylece periferden merkeze ağrı sinyallerinin iletilmesi engellenmiş olur. Sinirlerde meydana gelen hasar kalıcı değildir ve günlük 1-3 mm'lik rejenerasyon hızıyla toplam 4 haftada tekrar eski haline döner (Moorjani ve ark 2001).

#### **2.4.2. Ağrının ilaçla kontrolü**

Postoperatif ağrının ilaçla kontrolünde temel amaç operasyon esnasında bozulmuş olan dengelerin kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla kullanılan başlıca ilaçlar;

- Lokal anestezikler
- Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAID)
- Narkotik analjezikler'dir.

Ayrıca α-2 adrenerjik agonistleri (Xylazine, Medetomidine ve Clonidine) ve NMDA reseptör antagonistleri (Ketamine, Dextromethorphan ve Magnezyum)'de analjezik olarak uygulanabilir. Bu ilaçlar ya tek başlarına ya da kombine olarak hayvanlarda

postoperatif ağrının giderilmesinde kullanılabilir (Brown ve Mackey 1993, Paddlefort 1999, Weinbroum ve ark 2000, Buvanendran ve Kroin 2007).

#### **2.4.3. Analjezik ilaçların kullanılması**

Analjeziklerin uygulama yönteminin belirlenmesinde çeşitli seçenekler vardır. İlk adım hangi analjezik ajanın kullanılacağıdır. Analjezik ajanlar ya tek başlarına ya da kombine şekilde kullanılabilirler. Analjeziğin türü ağrının derecesi ve tipine bakılarak belirlenir. İlacın uygulama yolu ve zamanı doğru belirlenmelidir. Analjezikler preoperatif, intraoperatif ya da postoperatif olarak verilebilir. Ağrı olgusu birden fazla mekanizma aracılığıyla oluştuğu için, spesifik bir ağrıya neden olan mekanizmayı belirlemek oldukça güçtür. Bu nedenle de tek bir analjezik ajanın standart doz uygulanmasının bütün olgularda etkili bir ağrı kontrolü sağlaması beklenemez. Bu yüzden analjezik ajanların uygulanmasında birtakım yöntemler uygulanmıştır.

Bu yöntemlerden ilki; preemtif analjezi kavramıdır. Preemtif analjezi, hayvan ağrı duymaya başlamadan analjeziklerin kullanılmaya başlanmasıdır. Herhangi bir analjezik uygulanmamış olan hayvanlarda cerrahi girişime ilişkin olarak oluşan noksiyus uyarılar; medulla spinalis içerisinde ağrıyı şiddetlendiren kimyasal mediatörlerin ortaya çıkışına neden olur. Bu durum “windup fenomeni” olarak isimlendirilir. Bu durumdaki hayvan operasyon süresince anestezi ajanının etkisiyle ağrıyı algılamayacak, ama operasyon bitiminde bilincin gelmeye başlamasıyla ağrı duyacaktır. Bu da preemtif uygulamaya oranla daha fazla analjezik madde uygulanmasına gereksinim duyulmasıyla sonuçlanacaktır. Preemtif analjezik uygulandığında sözü edilen mediatörler oluşmayacağından ağrının önüne geçilecektir. Preemtif analjezi pre ve intraoperatif dönemde yapılmalıdır. Bu uygulama etkili bir ağrı kontrolü sağlamanın yanısıra, operasyon süresince kullanılan anestezi madde dozunun düşürülmesine neden olur. Preemtif analjezi için önerilebilecek ajanlar opioidler (butorphanole, meperidine, morphine) ve lokal anesteziklerdir (bupivacaine ve lidokaine). NSAI ilaçların preemtif kullanılması pek tavsiye edilmez. Çünkü anestezi süresince böbrek kan akımında azalma ya da operasyon bölgesinde kanama gibi istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir (Kehlet 1989, Katz ve ark 1992, Brown ve Mackey 1993, Filos ve Vagianos 1999, Power ve Barratt 1999, Sorkin ve Wallece 1999, Yamamoto ve Sakashita 1999, Schecter ve ark 2002, Grape ve Tramèr 2007).

Analjezik ajanların kullanımında başarıyı arttıracak bir diğer yöntem de ajanları kombine ederek kullanmaktır. Bütün analjezik ilaçların etki mekanizmaları birbirinden farklı olduğu için, birden fazla ajan aynı anda kullanılarak daha etkin bir ağrı kontrolü sağlamak mümkündür. Bu tip kombinasyonlarla sağlanan analjezi, dengeli analjezi yada multimodal analjezi olarak isimlendirilir. Doğru kombinasyonlar yapılarak hem ajanlar daha düşük dozlarda kullanılır, hem de potansiyel yan etkiler daha aza indirilir (Booth ve Mc Donald 1991, Jin ve Chung 2001, Kona-Boun ve ark 2006, Rasmussen ve ark 2006).

#### **2.4.4. Lokal anesteziklerin postoperatif ağrı kontrolünde kullanımı**

Lokal anestezik ilaçlar operasyon sırasında ve operasyon sonrasındaki ağrıda başarı ile kullanılabilirler. Lokal anestezikler, belli konsantrasyonlarda uygulandıkları bölgedeki sensorik sinir impulslarının iletimini geçici olarak bloke ederek, ağrının giderilmesine neden olurlar. Bunu da ya sinir liflerinin uyarılabilirliklerini azaltarak ve böylece uyarı eşiğini yükselterek yada uyarım ileti hızını azaltarak veya tümüyle bloke ederek yaparlar. Bu ilaçlar membran stabilizatörü etkileriyle sinir liflerinin depolarize olmasına engel olurlar. Böylece ağrılı uyarıların sinir yollarında taşınmasını reversible olarak bloke ederler. Uygulandıkları bölgelerde terminal, sensibl sinir lif ve uçlarında reverzible paralize neden olurlar (Booth ve McDonald 1991, Power ve Barratt 1999, Smith ve ark 2002).

Lokal anesteziklerin en önemli yan etkileri methemoglobinemi'dir. Dikkate alınmazsa ölüme yol açabilir. (Schechter ve ark 2002).

##### **2.4.4.1. Veteriner hekimlikte kullanılan lokal anestezikler**

Kullanılabilecek çok sayıda lokal anestezik vardır (Kokain, Prokain, Lidokain, Tutokain, Stovain, Bupivakain, Ravokain, Mepivakain). Veteriner hekimlikte lokal anestezik olarak en çok lidokain ve bupivakain kullanılmaktadır (Paddlefort 1999, Almedia ve ark 2007).

##### **2.4.4.1.A. Lidokain**

Lidokainin etkisi çabuk başlar (5-10 min.). Ancak etki süresi kısadır (1-2 saat). Operasyon bölgesine yeterli dozda lidokain verildiğinde direkt sinir blokajı yapar. Bölgesel veya intraartiküler infiltrasyonu 4-7 mg/ kg dozunu aşmamalıdır. Lidokain'in dozu 11

mg/kg'ı aştığında toksik etkisi görülür (Bednarski 1989, Booth ve McDonald 1991, Şanlı ve Kaya 1994, Paddlefort 1999, Power ve Barratt 1999).

#### **2.4.4.1.B. Bupivakain**

Etkisinin ortaya çıkma süresi uzundur (20 dak.). Lidokaine göre etki süresi daha uzundur (4-6 saat). Operasyon bölgesine yeterli dozda bupivakain verildiğinde direkt sinir blokajı yapar. Bölgesel veya intraartiküler infiltrasyonu 2,2 mg/ kg dozunu aşmamalıdır. Bupivacaine'in dozu 4-5 mg/kg aştığında toksik etkisi görülür (Bednarski 1989, Booth ve McDonald 1991, Şanlı ve Kaya 1994, Paddlefort 1999, Schechter ve ark 2002).

#### **2.4.4.2. Lokal anesteziklerin uygulama yolları**

Lokal anestezikler, postoperatif ağrının kontrol altına alınabilmesi için yüzeysel (topikal), lokal infiltrasyon, doğrudan sinir blokajı, intraartiküler, epidural, intrapleural ve intraperitoneal yollarla uygulanabilir. (Bednarski 1989, Booth ve McDonald 1991, Şanlı ve Kaya 1994, Paddlefort 1999, Filos ve Vagianos 1999, Schechter ve ark 2002). Son zamanlarda operasyon yarasının yan tarafına yerleştirilen bir katater ile devamlı infüzyon tarzında lokal anestezi uygulaması önerilmektedir (Wolfe ve ark 2006, Rasmussen ve ark 2006).

Smith ve ark (2004) yapmış oldukları araştırmada sistemik intraoperatif lidokain infüzyonu ile morfine eşdeğerde analjezi sağlamışlardır.

#### **2.4.5. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların postoperatif ağrı kontrolünde kullanımı**

Bu grup ilaçların analjezik etkisi narkotik analjeziklerden daha düşüktür. Ancak ilaç bağımlılığı yapmadığından ve uygulandıklarında anestezik etki sağlamadıklarından dolayı daha çok tercih edilirler (Kayaalp 1990, Şanlı ve Kaya 1994, Alkan 1995). NSAI ilaçlar geleneksel olarak kronik ağrı kontrolünde kullanılırlar (Hansen 1994).

Dolaylı analjezik etkileri direkt olarak doku hasarının bulunduğu bölgedeki antienflamatuvar etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte bu ilaçların önemli sentral analjezik etkileri de vardır.

NSAI ilaçların analjezik etkileri arasıdonik asit'den prostaglandinlerin ve diğer bazı prostanoidlerin (tromboksan, prostasiklin, prostaglandin) şekillenmesini katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmelerine bağlanmaktadır. Siklooksijenaz enziminin Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) adında 2 tane isoformu bulunmaktadır. Siklooksijenaz-1 renal kan akımının düzenlenmesi ve gastrik mukus üretiminin düzenlenmesi gibi fizyolojik görevleri vardır. Siklooksijenaz-2 ise hasarlı veya yangılı dokulardaki prostaglandinlerin ve prostanoidlerin oluşmasını sağlar. Siklooksijenaz-2 hiperalejiden sorumludur (Mathews ve ark 1996, Lobetti ve Joubert 2000, Zhu ve ark 2003, Deneuche ve ark 2004, Lafuente ve ark 2005, Dziki ve ark 2006, Kroin ve ark 2006, Martin ve ark 2006)

NSAI ilaçlar periferik prostaglandin sentezini inhibe ederler. Ayrıca beyin ve medulla spinalisten sentezlenen prostaglandinlerin inhibisyonunu sağlamak için sentral sinir sistemine geçerler ve orada da prostaglandin sentezini durdururlar. Yangısal reaksiyona bağlı olarak oluşan ağrının; duyuşal sinir uçlarının iki ayrı tipte ağrı mediatörü tarafından uyarılması sonucu oluştuğu bildirilmektedir. Birinci tip ağrı mediatörleri; bradikinin, histamin ve serotoninidir. Bunlar (alejik), sinir uçlarını doğrudan uyarırlar. İkinci (hiperalejik) tip mediatörler ise prostasiklin ve prostaglandinlerdir (özellikle PGE<sub>2</sub>). Bunlar tek başına ağrı oluşturmazlar. Fakat duyuşal sinir uçlarının alejik ajanlara karşı duyarlılıklarını arttırırlar ve bunların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler. NSAI ilaçların, yangıyı azalttıkları veya tamamen ortadan kaldırdıkları, yada sinir uçlarının lokal duyarlılığını engelleyerek alejik etki gösterdikleri tahmin edilmektedir (Dahl ve Kehlet 1991, Johnson ve ark 1993, Şanlı ve Kaya 1994, Werner ve Taboada 1994, Alkan 1995, Lobetti ve Joubert 2000, Yamamoto ve ark 2000, Schechter ve ark 2002, Lopez ve ark 2007).

#### **2.4.5.1. Nonsteroid antienflamatuar ilaçların klinik kullanımları**

NSAI ilaçlar normotensive, normovolemik ve hidrasyon durumu normal hastalarda postoperatif ortopedik ağrıların tedavisinde en uygun ilaç olarak görülür. Renal fonksiyonları normal, hemostatik anormallığı olmayan, gastrointestinal ülser predispozisyonu bulunmayan ve operasyon öncesi kortikosteroid tedavisi uygulanmamış genç veya orta yaşlı kedi veya köpeklerde güvenle kullanılabilirler (Şanlı ve Kaya 1994, Mathews ve ark 1996, Paddlefort 1999, Lobetti ve Joubert 2000).

NSAI ilaçlar yumuşak doku ve ortopedik operasyonlar sonrası ağrılarda analjezi sağlamak için opioidlerle kombine kullanılabilirler. Ayrıca bu ilaçlar yumuşak doku eziği, travma, kemik tümörleri ve menigitisten ileri gelen ağrılarda da kullanılabilir. Fakat bu tip hastalar NSAI ilaçların toksisitesine son derece duyarlıdır. Bu yüzden NSAI ilaçların dozunun iyi ayarlanması gerekmektedir. NSAI ilaçlar dental ağrı çeken hastalarda kullanılabilir. Kanama problemi olan hayvanlarda dikkatli olunmalıdır (Şanlı ve Kaya 1994, Mathews ve ark 1996, Paddlefort 1999). Ayrıca bu ilaçlar kullanılırken ülser profilaksisine dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunun için; Sucralfate gibi yüzey koruyucular 0.5-1 g PO 8 saatte bir, Ranitidine HCl 1-2 mg/kg PO 12 saatte bir gibi H-2 reseptör antagonistleri veya Omeprazole 20 mg PO 24 saatte bir gibi proton pompası inhibitörleri kullanılabilir (Mathews ve ark 1996).

NSAI ilaçlar; hücre membranının stabilizasyonunu bozan ve yangısal süreçte etkili olan mediatörlerin (prostoglandin, lökotrien) salınımını, lökositlerin infiltrasyonunu ve fibroblastların göçünü, çoğalmasını ve organizasyonunu baskılayarak yara iyileşmesini uzatırlar. Kırık iyileşmesinin birinci safhası olan yangı devresini baskıladıkları ve osteoblast gelişimini azalttıklarından dolayı NSAI ilaçlar kırık iyileşmesini geciktirmektedirler (Müler-Decker ve ark 2002, Aspenberg 2005, Gurgel ve ark 2005, Radi ve Khan 2005, Hingh ve ark 2006, Schaffer ve Barbul 2006).

#### **2.4.5.2. Veteriner hekimlikte kullanılan nonsteroid antienflamatuar ilaçlar**

##### **2.4.5.2.A. Acetylsalicylic acid (Aspirin)**

Analjezik etkisi nispeten düşüktür. Genellikle muskuloskeletal ağrılarda kullanılır. Antipretik etkisi kuvvetlidir. Gastrointestinal ülserasyonlara sıklıkla neden olur. Bu yüzden enterik tabletleri çıkarılmıştır. Kullanımı esnasında ülser profilaksisine dikkat edilmelidir. Köpeklerdeki dozu 10-25 mg/kg'dır. Yarılanma süresi köpekde 9 saattir. (Bednarski 1989, Booth ve McDonald 1991, Hansen 1994, Alkan 1995, Mathews ve ark 1996).

##### **2.4.5.2.B. Meloxicam**

COX-2 seçiciliği olan oxicam grubu bir nonsteroid antienflamatuar ilaçtır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda akut renal bozukluğa neden olmamıştır. Meloxicam

postoperatif ağrıda ve kronik ortopedik bozukluklardan kaynaklanan ağrının tedavisinde başarı ile kullanılır. Köpeklerde 0.2 mg/kg dozunda intravenöz (IV) veya subkutan (SC) olarak verilir. Devam eden uygulamalar 0.1 mg/kg dozunda IV, SC veya oral (PO) yoldan günde bir defa uygulanır. (Fox ve Johnston 1997, Deneuche ve ark 2004, Laredo ve ark 2004, Lafuente ve ark 2005, Leece ve ark 2005)

#### **2.4.5.2.C. Naproxen**

Fenilpropiyonik asit türevi bir nonsteroid antienflamatuar ilaçtır. Romatoid artrit ve osteortrit gibi sert doku lezyonlarında sıklıkla kullanılır. Köpeklerde gastrointestinal toksisitesinin fazla olmasından dolayı ağrının kontrolünde dikkatli kullanılmalıdır. Naproxen'in köpeklerde günlük oral dozu 24 saat arayla 1.2-2.8 mg/kg'dır. (Haskins 1987, Booth ve McDonald 1991, Hansen 1994, Alkan 1995, Fox ve Johnston 1997).

#### **2.4.5.2.D. Ketoprofen**

Fenilpropiyonik asit türevi bir nonsteroid antienflamatuar ilaçtır. Postoperatif ve kronik ağrıda kullanılabilir. Yarılanma ömrü 2-3 saattir. Hem siklooksijenaz hemde lipoksijenaz yolunu bloke eder. Hem COX 1 hem de COX 2'yi inhibe ettiği için yan etki oluşturma riski yüksektir. İlacın hemoraji oluşturma riski yüksektir, bu yüzden kullanımı postoperatif döneme bırakılmalıdır. Laminektomi ve rhinotomi gibi hemoraji riski yaratan operasyonlarda kullanılmaması tavsiye edilir. Operasyona bağlı ağrılarda köpeklerde başlangıçta 2-4 mg/kg dozunda IV, intramuskuler (IM), SC, devamı gerekirse 12 saat arayla 2 mg/kg dozunda IV, IM, SC, PO kullanılır (Alkan 1995, Fox ve Johnston 1997, Paddlefort 1999, Grisneaux ve ark 2003, Deneuche ve ark 2004).

#### **2.4.5.2.E. Acetaminophen (Parasetamol)**

Parasetamol merkezi etkili bir analjezik olup, antienflamatuar ilaçların analjezik etkilerini arttırmak amacıyla birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Acetaminophen'in antienflamatuar etkisi son derece zayıftır. Gastrointestinal yan etkileri oldukça düşüktür. Antitrombotik etkisi düşüktür, kanama zamanını değiştirmez (Haskins 1987, Jurna ve Brune 1990, Mathews ve ark 1996, Fox ve Johnston 1997, Power ve Barratt 1999, Alloui ve ark 2002, Edwards ve ark 2002, Schechter ve ark 2002).

Köpeklerde postoperatif ağrının kontrolü amacıyla 30 mg/kg dozunda PO kullanılır (Booth ve McDonald 1991, Alkan 1995).

#### **2.4.5.2.F. Meclofenamic asit**

Meclofenamic asit'in köpeklerde ve atlarda kullanıma uygun olduğu bildirilmektedir ( Kayaalp 1990, Booth ve McDonald 1991).

Köpeklerde 1.1- 2.2 mg/kg dozunda PO olarak 24 saat arayla kullanılabilir. Belirtilen dozlar aşılmamalıdır, aksi takdirde ciddi gastrointestinal hasarlara neden olabilir (Haskins 1987, Hansen 1994, Alkan 1995, Mathews ve ark 1996, Fox ve Johnston 1997).

#### **2.4.5.2.G. Carprofen (Rimadyl)**

Carprofen, karbozol grubu, propionik asit deriveresi bir nonsteroid antienflamatuar ilaçtır. Özellikle dejeneratif eklem hastalıklarından kaynaklanan ağrıyı kontrol altına almada oldukça etkili olmasının yanında postoperatif yumuşak doku ve ortopedik ağrıların engellenmesinde de oldukça etkilidir (Nolan ve Reid 1993). Carprofenin COX-2 seçiciliği COX-1'den daha fazladır. Sağlıklı, anestezi edilmiş köpeklerde Carprofen renal fonksiyonlar üzerinde ciddi problemlere yol açmamaktadır (Bergmann ve ark 2005). Carprofenin köpeklerde oral ve enjekteable formları mevcuttur. Oral olarak alınmasından sonra 1-3 arasında plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Carprofenin köpeklerdeki yarılanma ömrü 8 saattir. Çok nadir kusma ve ishal gibi yan etkileri mevcuttur. Steroidlerle kombine kullanılmamalıdır, aksi takdirde şiddetlenmiş gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Köpeklerde 2.2 mg/kg dozunda PO 12 saat arayla veya 2-4 mg/kg dozunda IV, IM, SC 24 saat arayla kullanılır (Lascelles ve ark 1994, Mathews ve ark 1996, Fox ve Johnston 1997, Paddlefort 1999, Pascoe 2000, Grisneaux ve ark 2003, Laredo ve ark 2004, Leece ve ark 2005, Slingsby ve ark 2006a).

#### **2.4.5.2.H. Flunixin meglumine**

Akut ve postoperatif ağrıda kullanılabilir. Antipiretik etkisi oldukça kuvvetlidir ve septik şok durumunda iyi bir sıvı tedavi ile güvenle kullanılabilir. Potansiyel yan etkileri alanin transferaz (ALT) ( düzeyinde artış, nefrotoksisite ve gastrik ülserasyondur. Köpeklerde 3-5 gün süreyle 0.25-1 mg/kg dozunda IV kullanılması tavsiye edilir. Yarılanma ömrü köpeklerde 4 saattir (Haskins 1987, Bednarski 1989, Booth ve McDonald

1991, Reid ve Nolan 1991, Hansen 1994, Alkan 1995, Mathews ve ark 1996, Riebold ve ark 1995).

#### **2.4.5.2.I. Phenylbutazone (Fenilbutazon)**

Pirazolon grubu bir NSAİ ilaçtır. Analjezik etkinliği yüksektir. Aşırı kullanım sonucu kanama zamanında uzama, hepatopati ve nefropati görülebilir. Günlük kullanılacak doz miktarı 800 mg'ı aşmamalıdır. Fenilbutazon köpeklerde 5 gün süreyle günlük 44 mg/kg dozunda PO, 22 mg/kg dozunda IV olup günlük dozlar üçe bölünerek verilmelidir (Haskins 1987, Bednarski 1989, Booth ve McDonald 1991, Hansen 1994, Alkan 1995, Riebold ve ark 1995, Roskopf ve Woerpel 1996, Fox ve Johnston 1997).

#### **2.4.5.2.J. Dipyrrone (Metamizol)**

Pirazolon grubu bir nonsteroid antienflamatuar'dır. Genel sedatif etkili analjezik, antipiretik, antienflamatuar ve spazmolitik etkilere sahiptir. Analjezik etkisi, merkezi sinir sisteminde ağrı alma eşiğini yükseltmesine ve periferik prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlanmaktadır. Düz kaslar üzerinde spazm çözücü etkisi, otonom merkezleri uyarmasından kaynaklanır. Böylece peristaltik hareketleri azaltmak suretiyle düzenleyici etki yapar (Booth ve McDonald 1991, Şanlı ve Kaya 1994, Alkan 1995, Mazario ve Herrero 1999).

Enjeksiyon yada oral şekilde kullanılabilen dipyrrone'un köpektaki dozu ise 125 mg/ 4.5 kg IM günde bir yada iki kez, 28.5 mg/kg dozunda PO günde iki yada üç kez uygulanmalıdır (Booth ve McDonald 1991, Riebold ve ark 1995, Roskopf ve Woerpel 1996).

#### **2.4.5.2.K. Indomethacin**

Indomethacin gastrik mukoza sekresyonunu engellediği için köpeklerde yüksek oranda ülserojeniktir. Indomethacin hematemesis ve melanaya neden olur. Köpeklerde kullanılması pek tavsiye edilmemektedir (Haskins 1987, Fox ve Johnston 1997).

#### **2.4.6. Narkotik analjeziklerin postoperatif ağrı kontrolünde kullanımı**

Bu gruptaki ilaçlar, güçlü analjezik etki ile birlikte sentral sinir sistemi üzerinde oldukça yaygın depresif etki yaparlar. Genel olarak hepsinde az veya çok bağımlılık yapma

potansiyali mevcuttur. Yaygın depresif etkileri nedeniyle verilen dozun büyüklüğüne göre artan şiddette narkoz hali meydana getirirler (Kayaalp 1990).

Narkotik analjezikler preanestezik, indüksiyon ajanı ve analjezik olarak kullanılan çok yönlü bir ilaç grubudur. Spesifik opioid reseptörlerine bağlanan eksojen ve sentetik tüm ilaçlar bu grup altında toplanır. Morfin türevi ajanlar geçmişte narkotikler olarak adlandırılmaktaydı. Günümüzde ise doğal ajanlar için opiyat, sentetik ajanlar için opioid terimleri tercih edilmektedir (Kayaalp 1990).

Narkotik analjeziklerin antipiretik ve anti-enflamatuvar etkileri yoktur. Analjezik etkileri oldukça kuvvetlidir. Bu nedenle analjezik antipiretiklerle kontrol altına alınamayan sancı şeklindeki iç organ ağrılarında, kemik kırıklarında, yanıklarda ve postoperatif ağrılarda kullanılırlar ( Kayaalp 1990, Booth ve McDonald 1991, Şanlı ve Kaya 1994).

#### **2.4.6.1. Narkotik analjeziklerin sınıflandırılması**

Narkotik analjezikler kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkileri dikkate alınarak; opiyatlar (morfin, kodein, oksimorfon, hidromorfon), sentetik agonistler (meperidin, metadon, fentanly), agonist-antagonist opioidler (butorfanol, pentazocine, nalbupin, nalorfin, buprenorfin) ve antagoistler (naloksan) olarak dört gruba ayrılırlar (Kayaalp 1990, Booth ve McDonald 1991, Şanlı ve Kaya 1994, Cepeda ve ark 2001).

#### **2.4.6.2. Veteriner hekimlikte kullanılan narkotik analjezikler**

##### **2.4.6.2.A. Morfin**

Morfinin hayvan türlerindeki etkileri değişkenlik gösterir. Köpek, tavşan ve kobaylarda depresan; kedi, gevişenler, at, domuz ve balıklarda ise ajitasyon ve konvulziyon yapıcı etkileri vardır. Bu nedenlerle nadiren kullanılır. Ruminant'larda ön midelerde belirgin atoniye sebep olur (Booth ve McDonald 1991, Şanlı ve Kaya 1994) .

Uygulama yolları İV (yalnızca köpeklerde), IM, SC, intraartiküler, epidural ve intratekal enjeksiyon şeklindedir. Köpeklere İV yolla morfin verilirken çok hızlı enjeksiyon yapmamaya özen göstermek gerekir.

Morfin köpeklerde; 0.05-0.4 mg/kg dozunda İV 1-4 saat aralıklarla, 0.05- 0.05 mg/kg/ saat dozunda İV devam eden enfüzyon şeklinde, 0.5-1 mg/kg IM dozunda SC veya

2-6 saat aralıklarla, epidural olarak 0.1 mg/kg dozunda (prezervatif içermeyen preparatlar) kullanılabilir (Haskins 1987, Bednarski 1989, Hansen 1994, Riebold 1995, Pascoe 2000, Jones 2001, Acosta ve ark 2005).

#### **2.4.6.2.B. Oxymorphone**

Köpeklerde; 0.05-0.1 mg/kg dozunda IM, IV ve SC olarak 3-4 saat aralıklarla kullanılır. Epidural olarak 0.1 mg/kg dozunda uygulandığında yaklaşık 10 saatlik analjezi sağlar. (Booth ve McDonald 1991, Werner ve Taboada 1994, Riebold ve ark 1995, Pascoe 2000, Jones 2001).

#### **2.4.6.2.C. Hydromorphone**

Oxymorphone ile aynı etki gücü ve süresine sahiptir. Histamin salınımına neden olmaz. Köpeklerde; 0.1-0.3 mg/kg dozunda IM, IV ve SC olarak kullanılabilir ( Pascoe 2000).

#### **2.4.6.2.D. Meperidine**

Meperidine'in güvenlik sınırı geniştir ve solunum depresyonu ile gastrointestinal uyarı yaratıcı etkisi morfinden daha düşüktür. Histamin salınımına neden olduğu için intravenöz enjeksiyondan önce antihistaminik verilmelidir ( Haskins 1987, Kayaalp 1990, Booth ve McDonald 1991).

Köpeklere 3-5 mg/kg dozunda IM ve SC olarak 1-2 saat arayla, yavaş bir şekilde verilmelidir (Booth ve McDonald 1991, Riebold ve ark 1995, Pascoe 2000).

#### **2.4.6.2.E. Fentanyl**

Küçük hayvanlarda etkinlik süresi kısadır. Bu yüzden IV infüzyon şeklinde veya transdermal bant olarak uygulanır. Hipotermi ve inhalasyon anestezisinde özellikle isofluran kullanımı sonucu serumdaki fentanyl konsantrasyonu azalmaktadır (Kayaalp 1990, Harvey-Clark ve ark 2000, Lafuente ve ark 2005).

Transdermal bant şeklinde uygulanan fentanyl'in avantajı uzun süreli (3-5 gün) bir sabit analjezi sağlamasıdır. Köpeklerde uygulamadan 24 saat sonra plazma en üst seviyesine ulaşılır ve bu etki 3-5 gün boyunca devam eder. Fentanyl bant, hayvanlarda

boynun dorsal kısmına uygulanır. Uygulanacak alan tıraş edilir, temizlenir ve mutlaka kuru olmalıdır. Fentanyl bant, bölgeye sıkı bir bandaj ile tesbit edilmelidir. Bu esnada kan dolaşımına engel olmamaya dikkat edilmelidir. Eğer analjezi devam ettirilmek istenirse yeni bir fentanyl bant eskisi çıkarıldıktan sonra yan tarafına uygulanabilir (Paddlefort 1999, Egger ve ark 2007, Schmiedt ve Bjorling 2007).

Fentanyl bantların doz ayarlaması, saatte serbest bıraktıkları ajan oranıyla ( $\mu\text{g}$  / saat) belirlenir.

- Hayvanın ağırlığı 5 kg'dan az ise; 25  $\mu\text{g}$  / saat'lık bantın yarısı uygulanmalıdır.
- Hayvanın ağırlığı 5-10 kg arasında ise; 25  $\mu\text{g}$  / saat'lık bant,
- Hayvanın ağırlığı 10-20 kg arasında ise; 50  $\mu\text{g}$  / saat'lık bant,
- Hayvanın ağırlığı 20-30 kg arasında ise; 75  $\mu\text{g}$  / saat'lık bant,
- Hayvanın ağırlığı 30 kg'dan fazla ise; 100  $\mu\text{g}$  / saat'lık bant kullanılır (Paddlefort 1999).

Köpeklerde fentanyl; başlangıçta 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda, daha sonra parenteral solüsyon içerisinde 3-6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  / saat dozunda IV olarak uygulanır (Pascoe 2000).

#### **2.4.6.2.F. Butorphanol**

Butorphanol köpeklerde; 0.1-0.2 mg/kg dozunda IV, IM ve SC olarak uygulanır. Epidural olarak 0.25 mg/kg dozunda uygulandığında yaklaşık 3 saatlik analjezi sağlar (Davis 1985, Werner ve Taboada 1994, Riebold ve ark 1995, Pascoe 2000, Jones 2001, Ansah ve ark 2002).

#### **2.4.6.2.G. Buprenorphine**

Doz aşımında sedasyon, disfora, salivasyonda artış, kusma, bradikardi ve solunum depresyonuna neden olabilir. Köpeklerde; 5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda IM, IV ve SC 8-12 saat arayla uygulanabilir (Werner ve Taboada 1994, Pascoe 2000, Jaramillo ve ark 2006, Slingsby ve ark 2006b).

#### **2.4.7. $\alpha$ -2 Adrenerjik agonistleri**

Bu grup içinde başlıca kullanılan ilaçlar Xylazine, Medetomidine ve Clonidine'dir (Booth ve McDonald 1991, Maze ve Tranquilli 1991, Werner ve Taboada 1994, De Rossi ve ark 2002).

Sedatif etkilerine göre (90-120 dakika) analjezik etkileri son derece kısadır. Analjezik etkisi 0.1 mg/kg dozunda IV yahombine ile geri çevrilir ( Werner ve Taboada 1994, İzci 1995, De Rossi ve ark 2002).

Köpeklerde 1.1 mg/kg dozunda IM, uygulanması 15-30 dakikalık bir analjezi sağlar. Son zamanlarda Xylazinin subaraknoid olarak enjeksiyonunun yeterli bir analjezi sağladığı ve bu etkisini de spinal substans P salınımını engellemek suretiyle yaptığı belirtilmektedir. Medetomidine'nin epidural olarak 15µg/kg dozunda verilmesi ile 4-8 saatlik bir analjezi sağlanır (Jones 2001, De Rossi ve ark 2005).

#### **2.4.8. Ketamine**

Dissosiyatif ve kataliptik bir ajandır ve düşük dozlarda ağrılı uyarının algılanmasını inhibe eder. Yüzlek ağrıların sağaltımı için iyi bir analjeziktir, fakat viseral analjezi sağlamaz. Çok düşük dozlarda, küçük cerrahi işlemlerden sonra verildiğinde analjezi sağlar. Ketamin; NMDA reseptörleri, opioid reseptörleri, nikotinik ve muskorinik reseptörler, sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları gibi birçok yere etki etmektedir. Fakat en önemli etkisi NMDA reseptörleri üzerinedir. Doza bağımlı olarak NMDA reseptörleri üzerinde blokaj yapar. Köpeklere 0.5-1 mg/kg dozunda IV, 1-4 mg/kg dozunda IM olarak verilmesi 30 dakikalık yüzeysel bir analjezi sağlar (Roytblat ve ark 1993, Werner ve Taboada 1994, Schmid ve ark 1999, Célrier ve ark 2000, Jones 2001, Duque ve ark 2004, Acosta ve ark 2005, De Kock 2007).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hayvan Materyali**

Çalışmada yaşları 1- 7 arasında değişen ( $3,5 \pm 1,7$ ) 24 adet sağlıklı köpek kullanıldı. Köpekler Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği'ne ait hayvan barınağından sağlıklı hayvanlar arasından rastgele seçildiler. Köpekler 6'lı 4 gruba ayrıldı. Seçilen köpekler Hayvan Ambulansı ile Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı kliniğine 3'lü gruplar halinde getirildi.

#### **3.2. Metod**

##### **3.2.1. Araştırma grupları**

Araştırmada her biri 6 köpekten oluşan dört grup oluşturuldu. İki gruba laparotomi (grup 1,3), diğer iki gruba da osteotomi (grup 2,4) yapıldı. Laparotomi ve osteotomi yapılan 1. ve 2. gruptaki köpeklere hayvan anesteziyenin çıkınca ve devam eden 4 gün ilk uygulama ile aynı saatte ağrı kesici olarak 4.4 mg/kg dozunda carprofen (Rimadyl®, Pfizer) günde 1 defa deri altı olarak uygulandı. Kontrol olarak kullanılan diğer gruptaki köpeklere hayvan anesteziyenin çıkınca ve devam eden 4 gün ilk uygulama ile aynı saatte canlı ağırlığa tekabül eden ilaç miktarı kadar %0.9'luk serum fizyolojik deri altı olarak enjekte edildi.

Grup 1 (G1): Laparotomi + Carprofen (4.4 mg/kg)

Grup 2 (G2): Osteotomi + Carprofen (4.4 mg/kg)

Grup 3 (G3): Laparotomi + Serum Fizyolojik (%0.9)

Grup 4 (G4): Osteotomi + Serum Fizyolojik (%0.9)

##### **3.2.2. Operasyon Öncesi Bakım**

Her hayvan operasyon öncesi bir hafta süreyle gözlem altına alındı. Hayvanların insanlara ve çevreye karşı olan davranışları gözlemlendi. Operasyonlar öncesi ve sonrasında beslenme ve altlarının temizlenmesi işlemi aynı kişiler tarafından yapıldı. Böylece çevre şartlarından minimum düzeyde etkilenmeleri sağlandı. Gözlem süresinde rutin klinik ve

laboratuvar muayeneleri tamamlandı. Araştırmaya laboratuvar (Kan gazı ve Hemocel) değerleri normal köpekler dahil edildi.

### **3.2.3. Kan Numunelerinin Toplanması ve İşlenmesi**

Hayvanlardan stres hormonlarının ölçümü için hayvan operasyona alınmadan önce (O.Ö.), operasyondan sonra anesteziden çıkınca (O.S.), anesteziden çıktıktan 1 saat sonra, 2 saat sonra, 4 saat sonra, 6 saat sonra, 8 saat sonra ve takip eden günler de 24. saatte, 48. saatte, 72. saatte, 96. saatte, 120. saatte, 144. saatte ve 168. saatte venöz kan örnekleri toplandı. Kan örneklerinin toplanması için hayvanların sağ vena saphalica antebrachilerii'ne 18 numara intraket yerleştirildi.

Kanların bir kısmı plazmalarının alınması için  $K^{3+}$  EDTA'lı tüplere, bir kısmı da serumlarının çıkarılması için clot aktivatörlü tüplere (Vacuojet ®) alındı. Tüpler hemen buzdolabına alındı ve santrifüj işlemi öncesi tüpler yaklaşık 10-15 dakika buzdolabında bekletildi. Bu sürenin sonunda 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi. Santrifüj işleminden sonra çıkan serum ve plazmalar ependorf tüplerine alınarak -20°C'deki derin dondurucuda saklandılar.

Noradrenalin, adrenalin ve dopamin ölçümleri plazmada High Performance Liquid Chromatography (HPLC, Chromsystems Gilson ® Germany) cihazı ile yapıldı. Kortizol ölçümleri serumda Micro Particul Enzyme Immunoassay (AxSYM®, Abbot ®, Germany) cihazı ile ACTH ölçümleri ise plazmada Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, ELX 800 Biotek®, ELX 50 ® Germany) ile belirlendi.

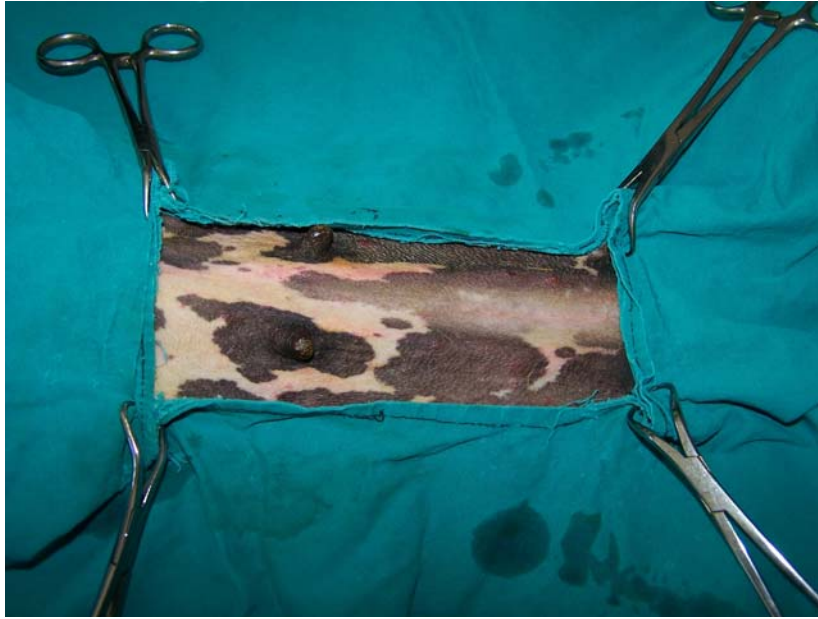
Alınan kan örneklerinden rutin klinik analizler için kan gazı (Gem Premier PAK®) ve hemocel değerleri (Medonic CA 530 Thor®) ölçüldü.

### **3.2.4. Anestezi Prosedürü**

Bütün gruptaki hayvanların anestezi öncesi indüksiyonları %5'lik Sodyum Pentotal (Abbot®, R)'in 20 mg/kg dozunda intravenöz olarak uygulanması ile yapıldı. İndüksiyonun ardından hayvanlar entübe edildi. Anestezi %2'lik isofluran ile idame ettirildi.

### 3.2.5. Laparotomi Operasyonu

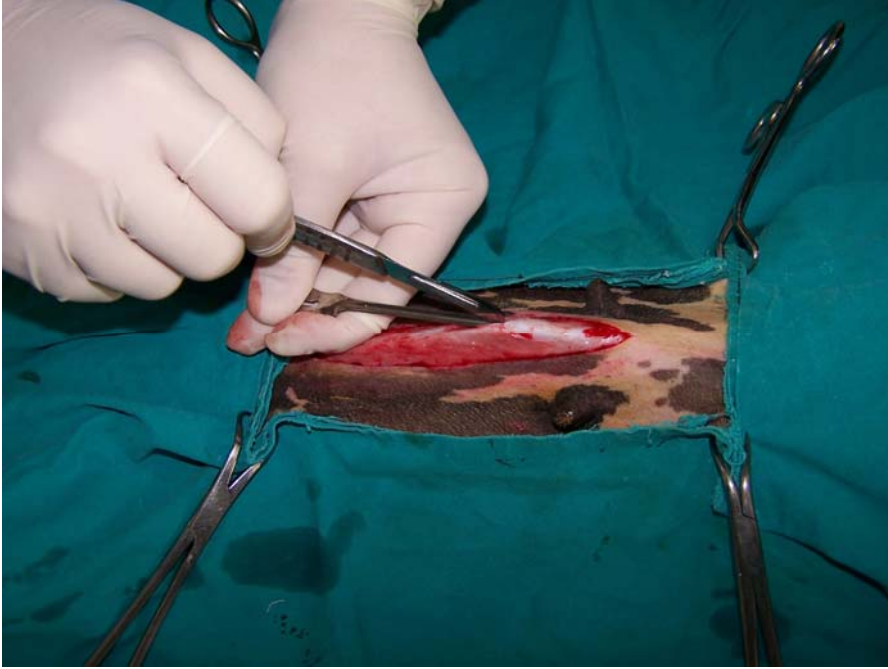
Laparotomi yapılacak hayvanların karın altı tıraş edildi. Hayvanlar entübe edildikten sonra sırt üstü pozisyonda operasyon masasına tespit edildi. Tıraş edilen bölgenin %70'lik alkol ve povidon iyot (Betadine®, Abdi İbrahim, İstanbul) ile asepsi ve antisepsisi sağlandıktan sonra, sternum ile pelvis arasında kalan bölge steril serviyetler ile sınırlandırıldı (Şekil 3.1). Median hat üzerinde 10 cm'lik bir uzunluk belirlendi. Belirlenen bu bölgeden rutin medial laparotomi gerçekleştirildi. Median laparotomi ile önce deri ve deri altı bağ dokusu ensize edildi (Şekil 3.2). Deri altı bağ doku küt diseksiyon ile tamamen ayrıldı ve linea albaya ulaşıldı. Linea alba üzerinde küçük bir ensizyon yapıldıktan sonra oluklu sonda rehberliğinde ensizyon hattı genişletildi (Şekil 3.3). Peritonun ensizyonundan sonra karın boşluğuna ulaşıldı (Şekil 3.4). Laparotomi işlemini takiben linea alba PDS (Ethicon, 0-1 numara) (Şekil 3.5 A), deri altı bağ doku krome katgüt (2.0-0 numara) (Şekil 3.5 B) ve deride ipek iplikle (0-1 numara) (Şekil 3.5 C) kapatılarak operasyon tamamlandı. Deri dikişleri 7 gün sonra alındı.



**Şekil 3.1.** Tıraş edilmiş abdominal bölgenin alkol ve povidon iyot (Betadine®, Abdi İbrahim, İstanbul) ile asepsi ve antisepsisi sağlandıktan ve steril serviyetler ile sınırlandırıldıktan sonraki görüntüsü.



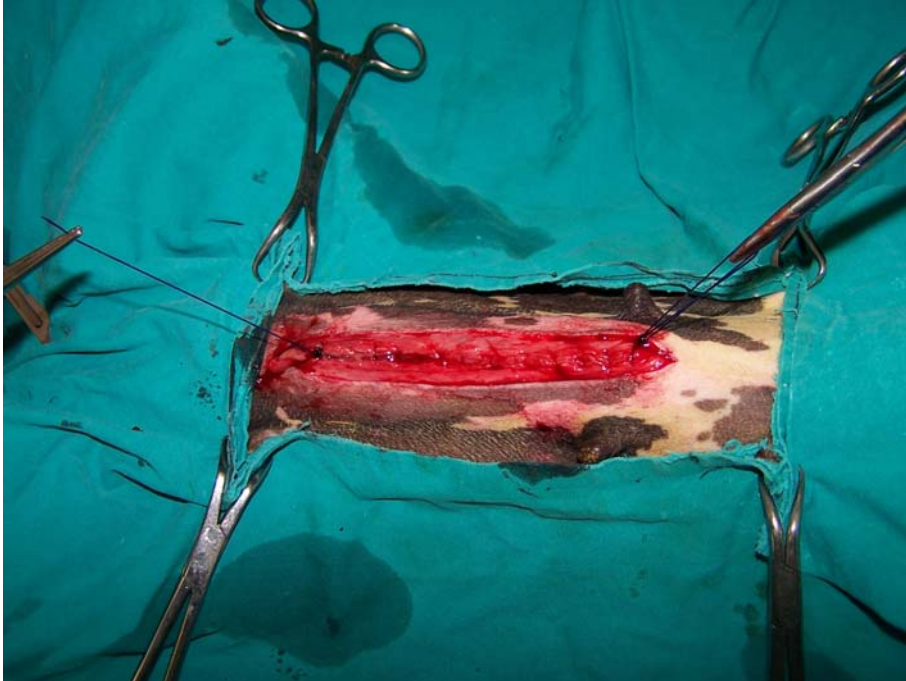
**Şekil 3.2.** Deri ve deri altı bağ dokunun ensizyonu.



**Şekil 3.3.** Linea alba üzerinde yapılan küçük ensizyon ve genişletilmesi.



**Şekil 3.4.** Peritonunda ensizyonundan sonra karın boşluğuna ulaşılması.



**A**



**B**



**C**

**Şekil 3.5.** Laparotomi sonrası linea alba (A), deri altı bağ doku (B) ve derinin kapatılması (C).

### 3.2.6. Osteotomi Operasyonu

Osteotomi yapılacak hayvanların sol ön bacağında, articulatio cubiti'den articulatio carpi'ye kadar olan bölüm tıraş edildi. Hayvanlar ilgili bacakları altta kalacak şekilde operasyon masasına lateral pozisyonda tespit edildi. Tıraş edilen bölgenin asepsi ve antisepsisinden sonra bölge steril serviyetler ile sınırlandırıldı. Os Antebrachiumu'nun medialinde karpal eklemin üst tarafında, os radius ile os ulna arasındaki spatium interosseum antebrachii hizasında, 5-7 cm uzunluğunda, longitudinal deri ensizyonu yapıldı. Deri altı bağ dokusu küt diseksiyon ile ayrıldı ve os radius'a ulaşıldı. Os radius'un etrafındaki m. extensor carpi radialis, m. abductor pollicis longus ve m. pronator quadratus kasları dikkatlice ekarte edildi. Oluşturulan bu boşluktan geçirilen yaklaşık 2 mm kalınlığındaki Gigli teli ile radius kesildi. Kesilme işlemi sırasında Gigli telinin kemiğe sürtünmesi ile oluşan ısıнын kemikte yıkımlanma yapmaması için sürekli olarak serum fizyolojik (NaCl %0.9) ile ıslatıldı. Kesim işleminden sonra os radius bu şekilde bırakıldı. Os radiusun kesilmesinden sonra deri altı bağ doku ve deri krome katgüt (2.0-0 numara) ile kapatıldı. Bacağa PVC'li bandaj uygulandı.



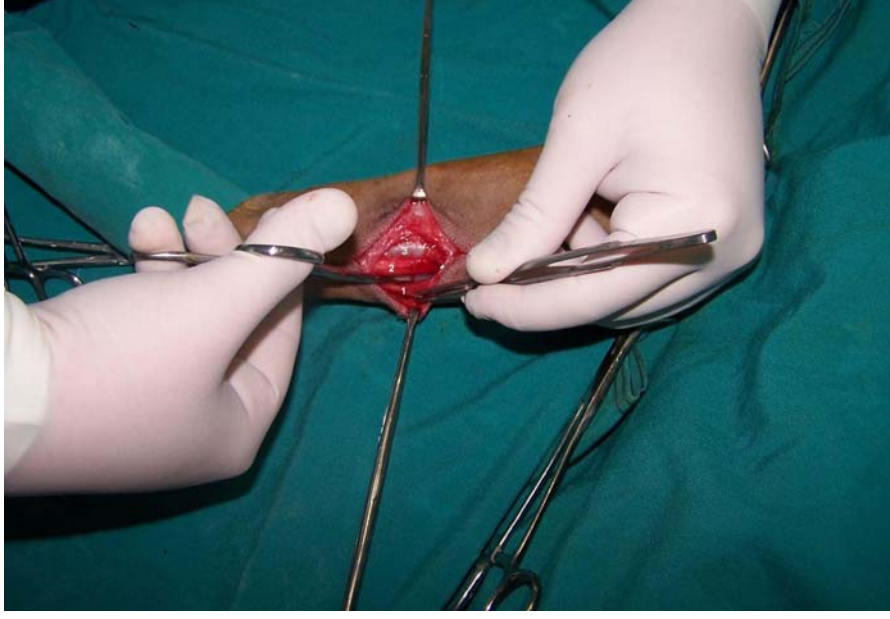
**Şekil 3.6.** Köpeğin osteotomi yapılacak bacağının altta kalacak şekilde masaya yatırılması.



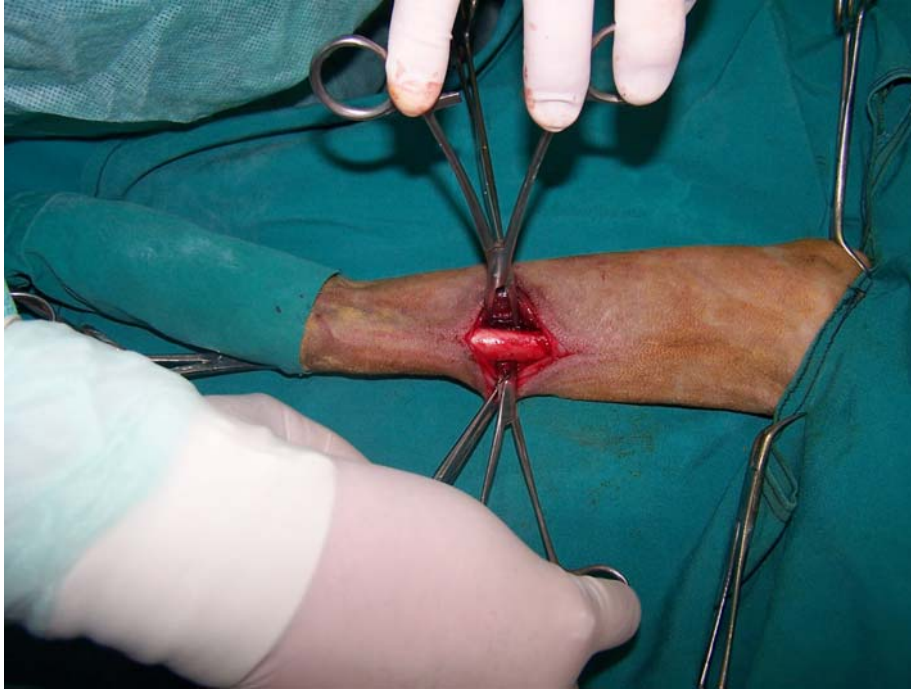
**Şekil 3.7.** Traş edilmiş bacağın alkol ve povidon iyot (Betadine®, Abdi İbrahim, İstanbul) ile asepsi ve antisepsisi sağlandıktan ve steril serviyetler ile sınırlandırıldıktan sonraki görüntüsü.



**Şekil 3.8.** Os antebrachiumu'nun medialinde karpal eklemin üst tarafında, os radius ile os ulna arasındaki spatium interosseum antebrachii hizasında, 5-7 cm uzunluğunda, longitudinal deri ensizyonu yapılması.



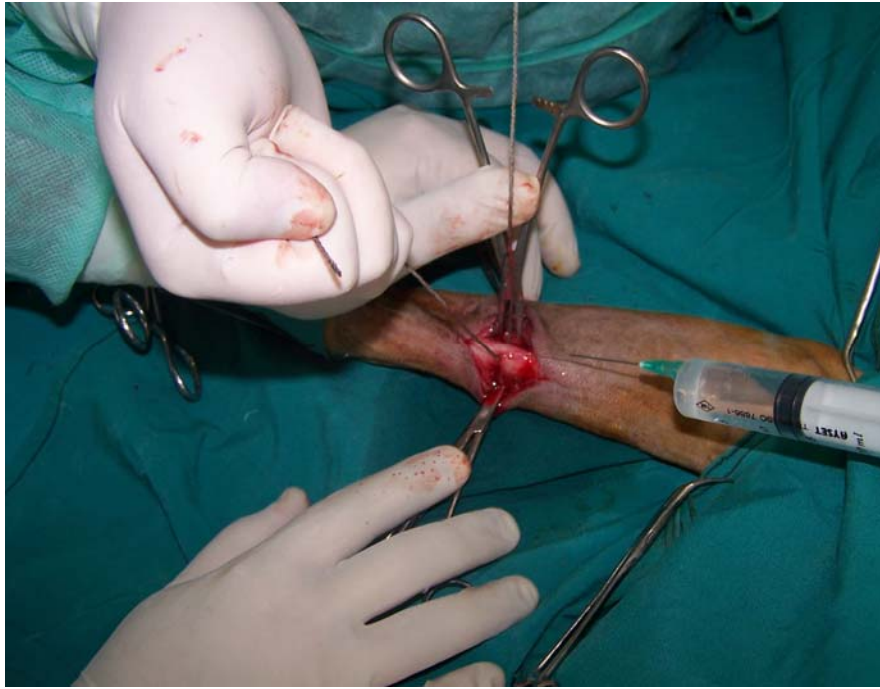
Şekil 3.9. Deri altı bağ dokusu küt diseksiyon ile ayrılması ve os radius'un (2) etrafındaki m. extensor carpi radialis (1), m. abductor pollicis longus ve m. pronator quadratus (3) kasları dikkatlice ekarte edildi.



A



B

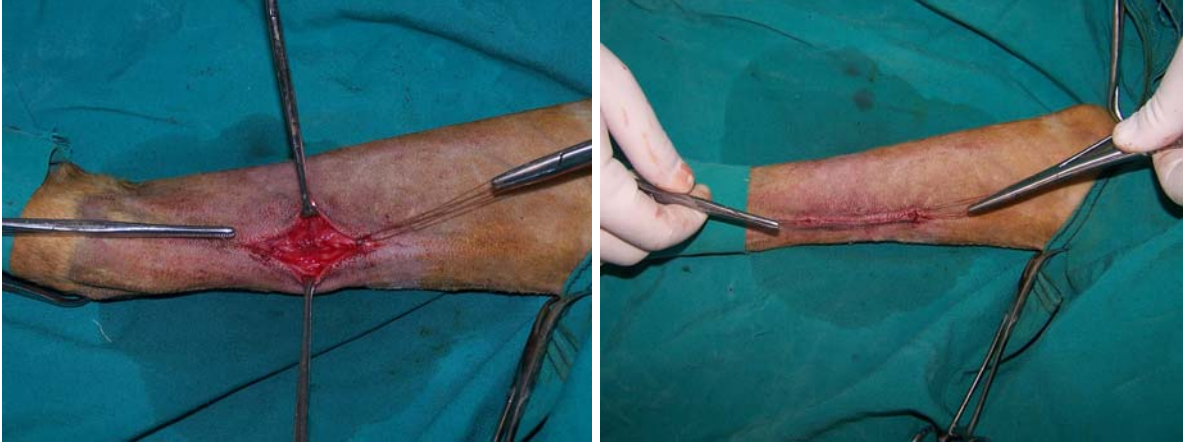


C

Şekil 3.10. Os radius'un etrafında oluşturulan boşluk (A). 2 mm kalınlığındaki Gigli telinin oluşturulan boşluktan geçirilmesi (B). Gigli teli ile radius kesilmesi ve işlem esnasında Gigli telinin kemiğe sürtünmesi ile oluşan ısının kemikte yıkımlanma yapmaması için sürekli olarak serum fizyolojik (NaCl %0.9) ile ıslatılması(C).



Şekil 3.11. Kesilen os radius'un görünümü.



A

B

Şekil 3.12. Deri altı bağ dokusu (A) ve derinin (B) katgüt ile kapatılması.



Şekil 3.13. Bacağa bandajın uygulanması.

### 3.2.7. Postoperatif Bakım

Hayvanların tamamına postoperatif beş gün süreyle, günde bir defa penisilin 20.000İÜ/kg (İecilline 800.000 İÜ®, İE) kas içi olarak uygulandı. Grup 1 ve 2'deki hayvanlara anesteziiden çıkınca ve takip eden 4 gün süresince aynı saatte deri altı yolla 4.4 mg/kg dozunda carprofen (Rimadyl®, Pfizer)uygulandı. Grup 3 ve 4'deki hayvanlara anesteziiden çıkınca ve devam eden 4 gün süresince aynı saatlerde hayvanın canlı ağırlığına göre doze edilen ilaç miktarına tekabül eden hacimde % 0.9'luk serum fizyolojik deri altı olarak uygulandı. Hayvanlar operasyonu takip eden saatlerde klinik ve laboratuvar verileri (kan gazları ve hemocel) yönünden devamlı takip edildi.

### 3.2.8. Ağrı Değerlendirilmesi

Ağrı derecelendirmesi için Melbourn Ağrı Skalası kullanıldı. Altı kategoriden oluşan skalanın her kategorisinde numerik olarak değerlendirilmiş davranışlar ve fizyolojik veriler bulunmaktadır. Skalanın minimum değeri 0 maksimum değeri ise 27'dir (Firth 1999).

Operasyon öncesi bir haftalık dönemde sürekli olarak gözlenen hayvanların normal davranış profilleri belirlendi. Ağrı değerlendirilmesi; operasyon öncesi, operasyon sonrası

anestezi çıkışı ve anesteziiden çıktıktan sonraki 1., 2., 4., 6., ve 8. saatler ile devam eden 24. saatte, 48. saatte, 72. saatte, 96. saatte, 120. saatte, 144. saatte ve 168. saatte yapıldı. Kan alımının hemen akabinde hayvanların vücut sıcaklıkları, nabız ve solunum sayıları belirlenerek skalaya göre puanlandı. Subjektif olan kategorilerde skorlama, olabilecek hatalı gözlemlerin mümkün olduğu kadar önüne geçmek için her bir hayvanın daha önceden belirlenen normal davranışları baz alınarak gerçekleştirildi (Ek-1).

### **3.2.9. İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi grup içi zaman aralıklarında farkın önemli olup olmadığını anlamak için her bir grupta median değerler esas alınarak Minitab Release 12.1 paket programında Wilcoxon t testi, gruplar arası, zaman aralıklarında farkın önemli olup olmadığını anlamak için ise Minitab Release 12.1 paket programında Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Gruplar arası zaman aralıkları farkının önemli olduğu durumlarda farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için Minitab Release 12.1 paket programında Mann-Whitney U testi yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kan Biyokimyasal Sonuçları

Laparotomi (G1, G3) ve osteotomi (G2, G4) yapılan hayvanların stres hormonları grup içi karşılaştırmalar ve önem dereceleri tablo 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5'te, gruplar arasındaki karşılaştırmalar tablo 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 ve 4.10'da verilmiştir.

Birinci grupta adrenalın değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1., 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde istatistiki olarak önemli olan artışlar belirlenmiştir ( $P<0.05$ ). Özellikle 4., 6. ve 8. saatlerdeki artışlar daha yüksektir. 48., 72., 96., 120., 144. ve 168. saatlerde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak önemli ( $P>0.05$ ) olmayan değişiklikler görülmüştür. (Tablo 4.1, Grafik 4.1).

İkinci grupta adrenalın değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1., 2., 4., 8. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar görülmüştür. 168. saatteki azalma istatistiki olarak anlamlıdır ( $P<0.05$ ). (Tablo 4.1., Grafik 4.1)

Üçüncü grupta adrenalın değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 2. ( $P<0.05$ ), 4. ( $P<0.05$ ), 6. ( $P<0.01$ ) ve 8. ( $P<0.01$ ) saatlerdeki artışların diğer zamanlara göre anlamlı olarak arttığı, 24. saatteki artışın anlamlı ( $P<0.05$ ) olduğu fakat 2. ve 4. saatteki artışla benzerlik gösterdiği, 48., 72. ve 96. saatlerdeki artışın istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.05$ ) derecede yüksek kaldığı, diğer zaman aralıklarında ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.1, Grafik 4.1).

Dördüncü grupta adrenalın değerinin grup içi karşılaştırılmasında 2., 4., 8., 24. ve 48. saatlerde istatistiki olarak anlamlı ( $P<0.05$ ) artış belirlenmiştir. Artış en yüksek değere 6. ( $P<0.01$ ) saatte ulaşmıştır. 1. ve 24. saatteki artışlar istatistiki olarak önemli ( $P<0.05$ ) olup en düşük artış değerlerini taşımaktadır. 24. saatteki istatistiki olarak önemli artışın 1., 2., 4. 8. ve 48. saatteki artışlarla istatistiki olarak bir farklılığı yoktur (Tablo 4.1., Grafik 4.1).

**Tablo 4.1 Farklı gruplarda plazma adrenalin seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).**

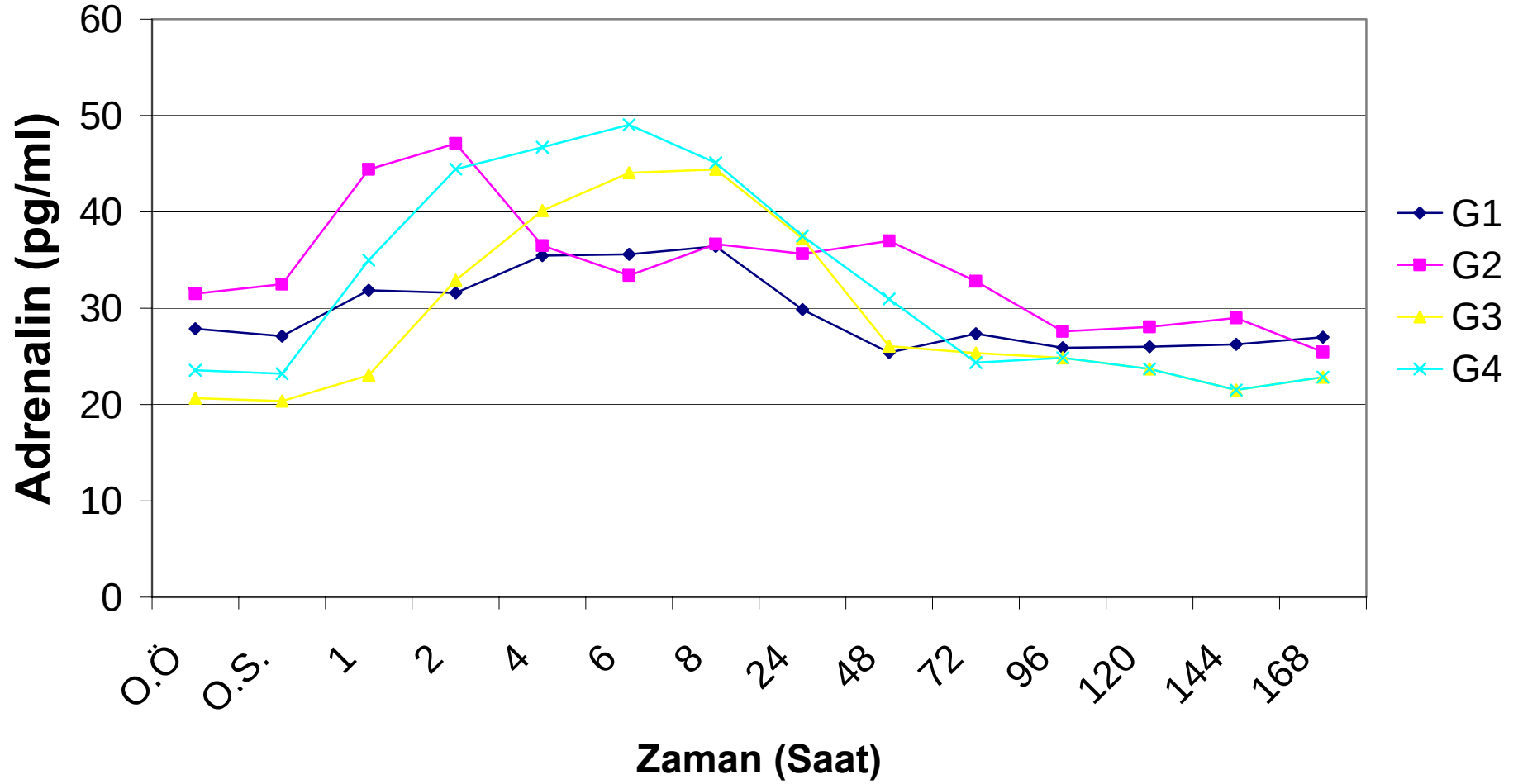
| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                      | <b>G2</b>                       | <b>G3</b>                        | <b>G4</b>                        |
|---------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| O.Ö.                | 27.85 $\pm$ 8.26 <sup>d</sup>  | 31.50 $\pm$ 13.83 <sup>c</sup>  | 20.65 $\pm$ 3.21 <sup>e</sup>    | 23.55 $\pm$ 2.01 <sup>d</sup>    |
| O.S.                | 27.10 $\pm$ 2.88 <sup>d</sup>  | 32.50 $\pm$ 3.18 <sup>c</sup>   | 20.35 $\pm$ 3.73 <sup>e</sup>    | 23.20 $\pm$ 2.52 <sup>d</sup>    |
| 1                   | 31.85 $\pm$ 6.97 <sup>b*</sup> | 44.40 $\pm$ 11.01 <sup>a*</sup> | 23.05 $\pm$ 1.88 <sup>e</sup>    | 35.00 $\pm$ 5.35 <sup>c*</sup>   |
| 2                   | 31.60 $\pm$ 4.65 <sup>b*</sup> | 47.10 $\pm$ 17.98 <sup>a*</sup> | 32.90 $\pm$ 4.06 <sup>c*</sup>   | 44.45 $\pm$ 17.06 <sup>b*</sup>  |
| 4                   | 35.45 $\pm$ 6.03 <sup>a*</sup> | 36.50 $\pm$ 18.02 <sup>b*</sup> | 40.15 $\pm$ 2.92 <sup>b*</sup>   | 46.70 $\pm$ 9.15 <sup>b*</sup>   |
| 6                   | 35.60 $\pm$ 7.22 <sup>a*</sup> | 33.40 $\pm$ 8.03 <sup>c*</sup>  | 44.05 $\pm$ 3.98 <sup>a**</sup>  | 49.05 $\pm$ 14.47 <sup>a**</sup> |
| 8                   | 36.40 $\pm$ 9.53 <sup>a*</sup> | 36.65 $\pm$ 7.04 <sup>b*</sup>  | 44.40 $\pm$ 24.70 <sup>a**</sup> | 45.10 $\pm$ 11.90 <sup>b*</sup>  |
| 24                  | 29.85 $\pm$ 8.32 <sup>c*</sup> | 35.65 $\pm$ 17.42 <sup>bc</sup> | 37.25 $\pm$ 5.16 <sup>bc*</sup>  | 37.50 $\pm$ 28.00 <sup>bc*</sup> |
| 48                  | 25.40 $\pm$ 5.56 <sup>d</sup>  | 37.00 $\pm$ 24.03 <sup>b*</sup> | 26.05 $\pm$ 2.96 <sup>d*</sup>   | 30.95 $\pm$ 5.81 <sup>c*</sup>   |
| 72                  | 27.35 $\pm$ 14.89 <sup>d</sup> | 32.80 $\pm$ 42.90 <sup>c</sup>  | 25.35 $\pm$ 1.18 <sup>d*</sup>   | 24.35 $\pm$ 9.25 <sup>d</sup>    |
| 96                  | 25.90 $\pm$ 7.67 <sup>d</sup>  | 27.60 $\pm$ 9.12 <sup>cd</sup>  | 24.85 $\pm$ 3.89 <sup>d*</sup>   | 24.85 $\pm$ 3.89 <sup>d</sup>    |
| 120                 | 26.00 $\pm$ 6.70 <sup>d</sup>  | 28.05 $\pm$ 6.61 <sup>cd</sup>  | 23.70 $\pm$ 3.69 <sup>e</sup>    | 23.70 $\pm$ 3.69 <sup>d</sup>    |
| 144                 | 26.25 $\pm$ 8.06 <sup>d</sup>  | 29.00 $\pm$ 7.21 <sup>c</sup>   | 21.50 $\pm$ 3.43 <sup>e</sup>    | 21.50 $\pm$ 3.43 <sup>d</sup>    |
| 168                 | 27.00 $\pm$ 7.59 <sup>d</sup>  | 25.45 $\pm$ 7.29 <sup>d*</sup>  | 22.85 $\pm$ 3.58 <sup>e</sup>    | 22.85 $\pm$ 3.58 <sup>d</sup>    |

<sup>a,b,c,d,e</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05), (\*\*: P<0.01).

**O.Ö:Operasyondan Önce**

**O.S: Operasyondan Sonra**

Grafik 4.1. Grup içi plazma adrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Birinci grupta noradrenalin değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1. ( $P<0.05$ ), 2. ( $P<0.05$ ), 4. ( $P<0.05$ ), 6. ( $P<0.05$ ) ve 8. ( $P<0.01$ ) saatlerdeki artışlar istatistiksel olarak önemlidir. Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak bir farklılık görülmemiştir (Tablo 4.2., Grafik 4.2).

İkinci grupta noradrenalin değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1. ( $P<0.01$ ), 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.05$ ) artışlar görülmüştür. Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Tablo 4.2., Grafik 4.2).

Üçüncü grupta noradrenalin değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1., 2., 4., 24. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar görülmüştür. 6. ve 8. saatlerdeki istatistiksel olarak önemli ( $P<0.01$ ) en yüksek artış belirlenmiştir. Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre önemli değişiklik belirlenmemiştir (Tablo 4.2., Grafik 4.2).

Dördüncü grupta noradrenalin değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1., 24. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artış bulunmuştur. 2., 6. ve 8. saatlerdeki artışlar istatistiksel olarak önemli ( $P<0.01$ ) olup daha yüksektir. Bu grupta en yüksek artış 4. saatte gerçekleşmiş olup anlamlıdır ( $P<0.001$ ). Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $P>0.05$ ) bir değişiklik bulunmamıştır (Tablo 4.2., Grafik 4.2).

**Tablo 4.2 Farklı gruplarda plazma noradrenalin seviyelerinin ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).**

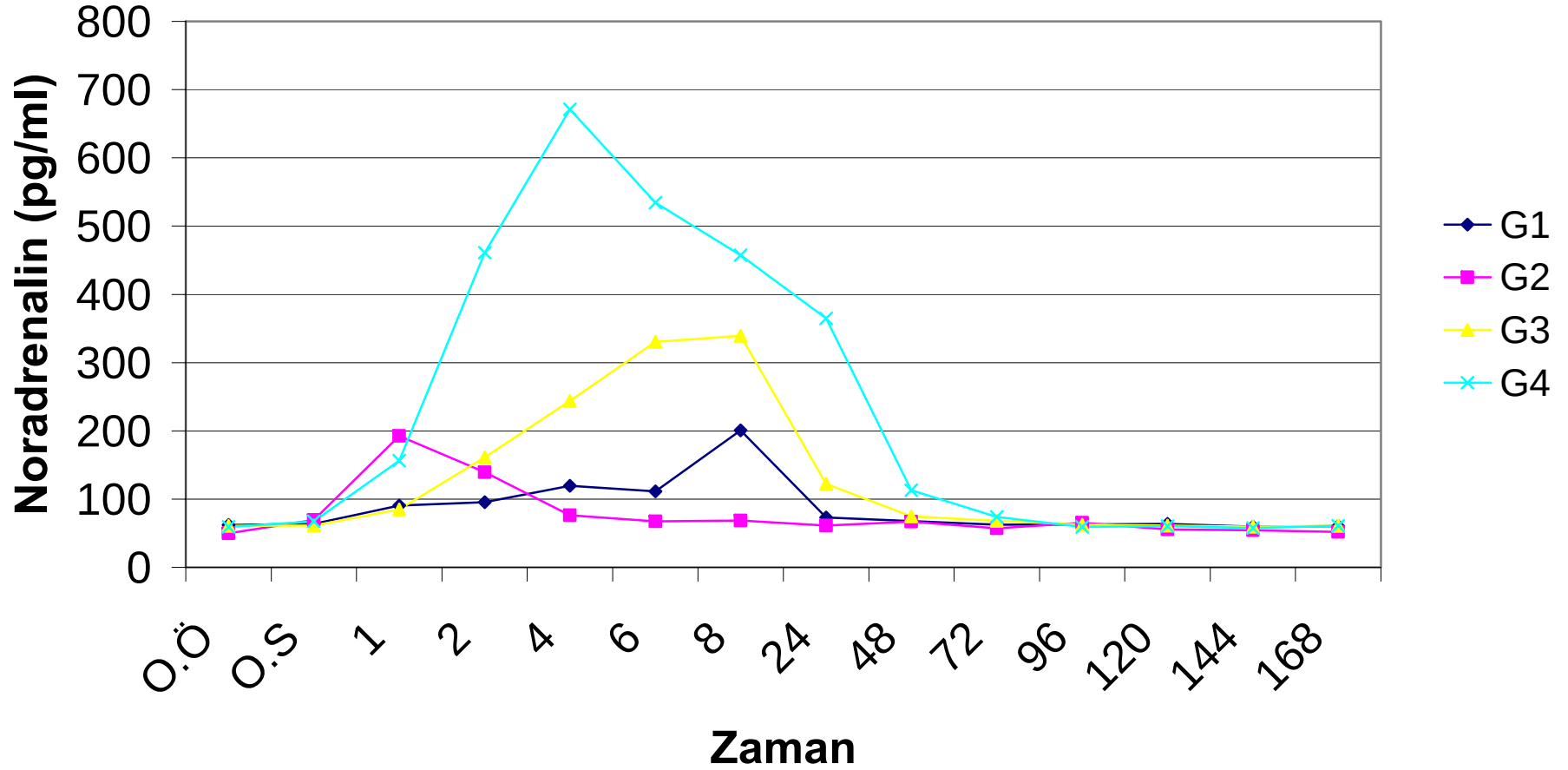
| Zaman | G1                                | G2                                | G3                                 | G4                                   |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| O.Ö.  | 62.20 $\pm$ 6.96 <sup>d</sup>     | 50.05 $\pm$ 14.55 <sup>d</sup>    | 60.85 $\pm$ 10.98 <sup>e</sup>     | 59.20 $\pm$ 3.78 <sup>e</sup>        |
| O.S.  | 63.90 $\pm$ 15.97 <sup>d</sup>    | 69.45 $\pm$ 6.74 <sup>c*</sup>    | 61.50 $\pm$ 23.64 <sup>e</sup>     | 67.50 $\pm$ 29.60 <sup>e</sup>       |
| 1     | 90.70 $\pm$ 28.50 <sup>c*</sup>   | 192.40 $\pm$ 55.30 <sup>a**</sup> | 85.10 $\pm$ 26.80 <sup>d*</sup>    | 156.60 $\pm$ 50.10 <sup>cd*</sup>    |
| 2     | 95.30 $\pm$ 33.00 <sup>bc*</sup>  | 139.50 $\pm$ 40.90 <sup>b*</sup>  | 161.10 $\pm$ 36.00 <sup>bc*</sup>  | 261.00 $\pm$ 284.00 <sup>b**</sup>   |
| 4     | 119.30 $\pm$ 33.00 <sup>b*</sup>  | 76.50 $\pm$ 118.70 <sup>c*</sup>  | 243.80 $\pm$ 90.30 <sup>b*</sup>   | 471.40 $\pm$ 158.50 <sup>a****</sup> |
| 6     | 111.20 $\pm$ 151.10 <sup>b*</sup> | 67.50 $\pm$ 57.30 <sup>c*</sup>   | 330.40 $\pm$ 119.50 <sup>a**</sup> | 334.20 $\pm$ 108.30 <sup>a**</sup>   |
| 8     | 200.80 $\pm$ 71.50 <sup>a**</sup> | 68.55 $\pm$ 17.54 <sup>c*</sup>   | 339.40 $\pm$ 123.20 <sup>a**</sup> | 357.40 $\pm$ 129.60 <sup>a**</sup>   |
| 24    | 72.95 $\pm$ 18.68 <sup>d</sup>    | 61.30 $\pm$ 121.80 <sup>cd*</sup> | 122.30 $\pm$ 78.00 <sup>c*</sup>   | 164.90 $\pm$ 109.00 <sup>c*</sup>    |
| 48    | 67.90 $\pm$ 13.44 <sup>d</sup>    | 56.90 $\pm$ 116.50 <sup>d</sup>   | 74.80 $\pm$ 6.85 <sup>d*</sup>     | 113.00 $\pm$ 108.30 <sup>d*</sup>    |
| 72    | 62.50 $\pm$ 125.30 <sup>d</sup>   | 57.10 $\pm$ 100.00 <sup>d</sup>   | 68.45 $\pm$ 8.28 <sup>e</sup>      | 74.10 $\pm$ 118.90 <sup>e</sup>      |
| 96    | 62.85 $\pm$ 5.37 <sup>d</sup>     | 55.40 $\pm$ 16.71 <sup>d</sup>    | 62.75 $\pm$ 4.45 <sup>e</sup>      | 59.25 $\pm$ 3.65 <sup>e</sup>        |
| 120   | 63.65 $\pm$ 5.36 <sup>d</sup>     | 55.80 $\pm$ 10.41 <sup>d</sup>    | 61.40 $\pm$ 5.88 <sup>e</sup>      | 60.50 $\pm$ 4.01 <sup>e</sup>        |
| 144   | 59.85 $\pm$ 4.66 <sup>d</sup>     | 54.30 $\pm$ 6.68 <sup>d</sup>     | 59.55 $\pm$ 7.57 <sup>e</sup>      | 57.85 $\pm$ 3.65 <sup>e</sup>        |
| 168   | 60.70 $\pm$ 3.72 <sup>d</sup>     | 51.90 $\pm$ 6.24 <sup>d</sup>     | 61.20 $\pm$ 9.18 <sup>e</sup>      | 60.75 $\pm$ 5.25 <sup>e</sup>        |

<sup>a,b,c,d,e</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*:P<0.05), (\*\*: P<0.01), (\*\*\*: P<0.001).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.2. Grup içi plazma noradrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Birinci gruptaki dopamin değerlerinin grup içi karşılaştırmaları ve önem dereceleri tablo 4.3’ de gösterilmiştir. 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar bulunmuştur (Grafik 4.3).

İkinci grupta 1. ve 2. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar bulunmuştur (Tablo 4.3., Grafik 4.3).

Ünc gruptaki dopamin değerlerinin grup içi karşılaştırmaları ve önem dereceleri tablo 4.3’ de gösterilmiştir. 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar bulunmuştur (Grafik 4.3).

Dördüncü grupta dopamin değerlerinin grup içi karşılaştırmaları ve önem dereceleri tablo 4.3’ de gösterilmiştir. 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar bulunmuştur (Grafik 4.3).

**Tablo 4.3 Farklı gruplarda plazma dopamin seviyelerinin ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).**

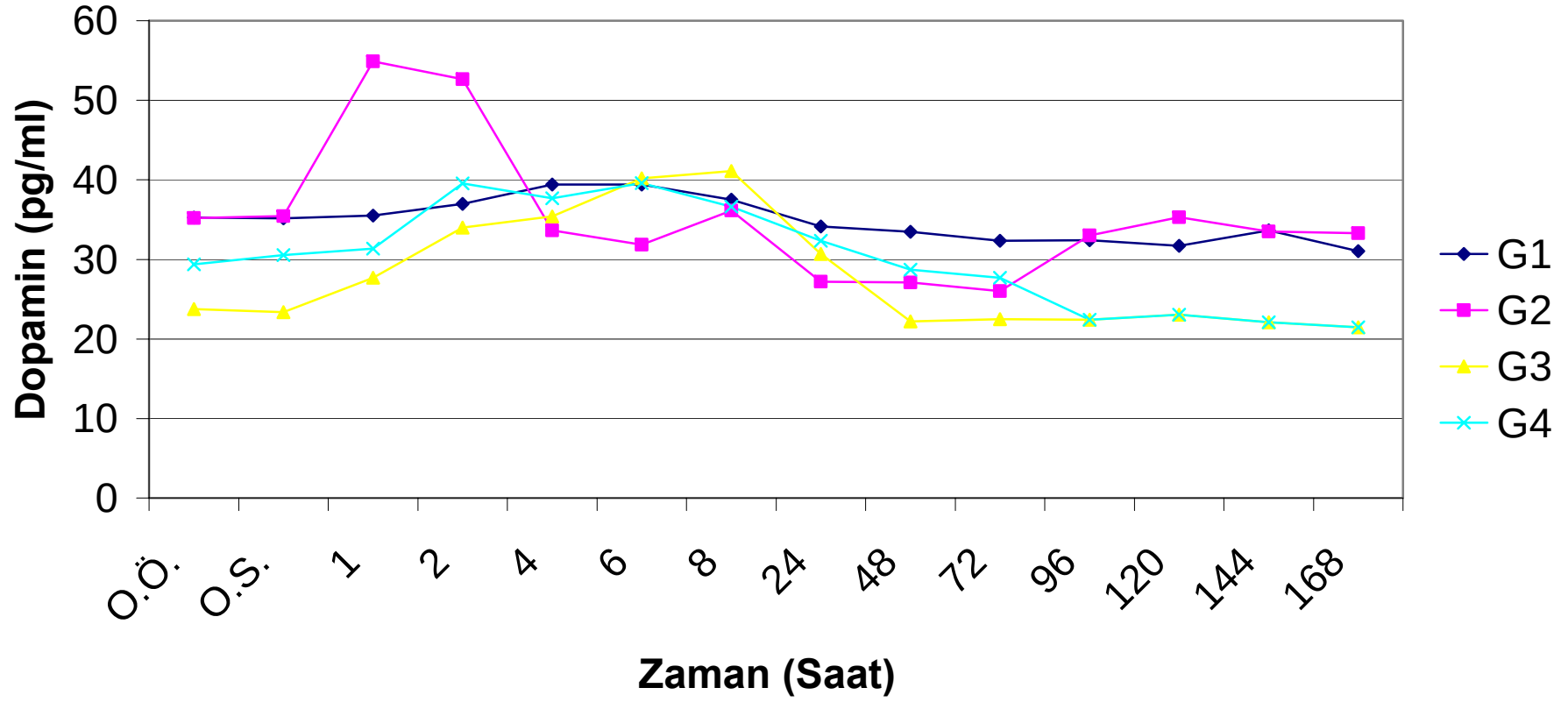
| Zaman (Saat) | G1                              | G2                              | G3                              | G4                              |
|--------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| O.Ö.         | 35.25 $\pm$ 4.49 <sup>c</sup>   | 35.20 $\pm$ 12.78 <sup>b</sup>  | 23.75 $\pm$ 3.30 <sup>d</sup>   | 29.40 $\pm$ 6.41 <sup>c*</sup>  |
| O.S.         | 36.15 $\pm$ 3.54 <sup>bc*</sup> | 35.45 $\pm$ 10.55 <sup>b*</sup> | 23.35 $\pm$ 1.79 <sup>d</sup>   | 30.55 $\pm$ 4.84 <sup>c*</sup>  |
| 1            | 35.50 $\pm$ 3.95 <sup>c*</sup>  | 54.90 $\pm$ 9.89 <sup>a*</sup>  | 27.70 $\pm$ 2.18 <sup>c*</sup>  | 31.35 $\pm$ 5.48 <sup>c*</sup>  |
| 2            | 37.00 $\pm$ 5.45 <sup>b*</sup>  | 52.65 $\pm$ 10.78 <sup>a*</sup> | 34.00 $\pm$ 2.91 <sup>b*</sup>  | 39.55 $\pm$ 8.36 <sup>a*</sup>  |
| 4            | 39.40 $\pm$ 4.54 <sup>a*</sup>  | 33.65 $\pm$ 15.80 <sup>b</sup>  | 35.40 $\pm$ 2.28 <sup>b*</sup>  | 37.70 $\pm$ 3.00 <sup>ab*</sup> |
| 6            | 39.45 $\pm$ 4.15 <sup>a*</sup>  | 31.85 $\pm$ 11.52 <sup>c</sup>  | 40.20 $\pm$ 4.23 <sup>a*</sup>  | 39.60 $\pm$ 10.23 <sup>a*</sup> |
| 8            | 37.50 $\pm$ 8.48 <sup>b*</sup>  | 36.15 $\pm$ 12.85 <sup>b</sup>  | 41.10 $\pm$ 5.71 <sup>a*</sup>  | 36.65 $\pm$ 6.04 <sup>b*</sup>  |
| 24           | 34.15 $\pm$ 5.54 <sup>c</sup>   | 27.20 $\pm$ 11.61 <sup>d*</sup> | 30.70 $\pm$ 8.67 <sup>bc*</sup> | 32.35 $\pm$ 7.40 <sup>c*</sup>  |
| 48           | 33.45 $\pm$ 3.15 <sup>c</sup>   | 27.10 $\pm$ 18.74 <sup>d*</sup> | 22.20 $\pm$ 7.19 <sup>d</sup>   | 28.70 $\pm$ 5.45 <sup>c*</sup>  |
| 72           | 32.35 $\pm$ 7.95 <sup>cd</sup>  | 26.00 $\pm$ 8.97 <sup>d*</sup>  | 22.50 $\pm$ 5.84 <sup>d</sup>   | 27.70 $\pm$ 9.50 <sup>c*</sup>  |
| 96           | 32.40 $\pm$ 3.25 <sup>cd</sup>  | 33.00 $\pm$ 7.05 <sup>c*</sup>  | 22.40 $\pm$ 2.58 <sup>d</sup>   | 22.40 $\pm$ 2.58 <sup>d*</sup>  |
| 120          | 31.70 $\pm$ 4.54 <sup>d</sup>   | 35.30 $\pm$ 8.03 <sup>b*</sup>  | 23.05 $\pm$ 3.37 <sup>d</sup>   | 23.05 $\pm$ 3.37 <sup>d*</sup>  |
| 144          | 33.65 $\pm$ 3.53 <sup>cd</sup>  | 33.50 $\pm$ 7.42 <sup>c*</sup>  | 22.10 $\pm$ 3.13 <sup>d</sup>   | 22.10 $\pm$ 3.13 <sup>d*</sup>  |
| 168          | 31.05 $\pm$ 3.55 <sup>d</sup>   | 33.30 $\pm$ 8.76 <sup>c*</sup>  | 21.45 $\pm$ 1.37 <sup>d</sup>   | 21.45 $\pm$ 1.37 <sup>d*</sup>  |

<sup>a,b,c,d</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.3. Grup içi plazma dopamin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Birinci grupta kortizol değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1., 2., 3., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.05$ ) artışlar olmuştur. En yüksek artış 8. saatte gerçekleşmiştir. 120., 144. ve 168. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.05$ ) düşüşler görölmüştür. Diğer zaman aralıklarında başlangıç değerine göre önemli değişiklik belirlenmemiştir (Tablo 4.4., Grafik 4.4).

İkinci grupta kortizol değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1. ve 2. saatlerdeki artışlar yüksek olup istatistiksel olarak önemlidir ( $P<0.01$ ). 4. saatte istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.05$ ) artış vardır. Diğer zamanlarda herhangi bir değişiklik görölmemiştir (Tablo 4.4., Grafik 4.4).

Üçüncü grupta kortizol değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde ( $P<0.05$ ) artış bulunmuştur. 96., 120., 144. ve 168. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) düşüşler görölmüştür. Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak önemli ( $P>0.05$ ) değişiklikler görölmemiştir (Tablo 4.4, Grafik 4.4).

Dördüncü grupta kortizol değerinin grup içi karşılaştırılmasında, 1. ( $P<0.05$ ), 2. ( $P<0.01$ ), 4. ( $P<0.001$ ), 6. ( $P<0.001$ ), 8. ( $P<0.001$ ) ve 24. ( $P<0.01$ ) saatlerde istatistiksel olarak önemli artışlar saptanmıştır. 96., 120., 144. ve 168. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) düşüşler görölmüştür. Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak önemli ( $P>0.05$ ) değişiklikler görölmemiştir (Tablo 4.4., Grafik 4.4)

**Tablo 4.4 Farklı gruplarda serum kortizol seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mg/dl) (n=6).**

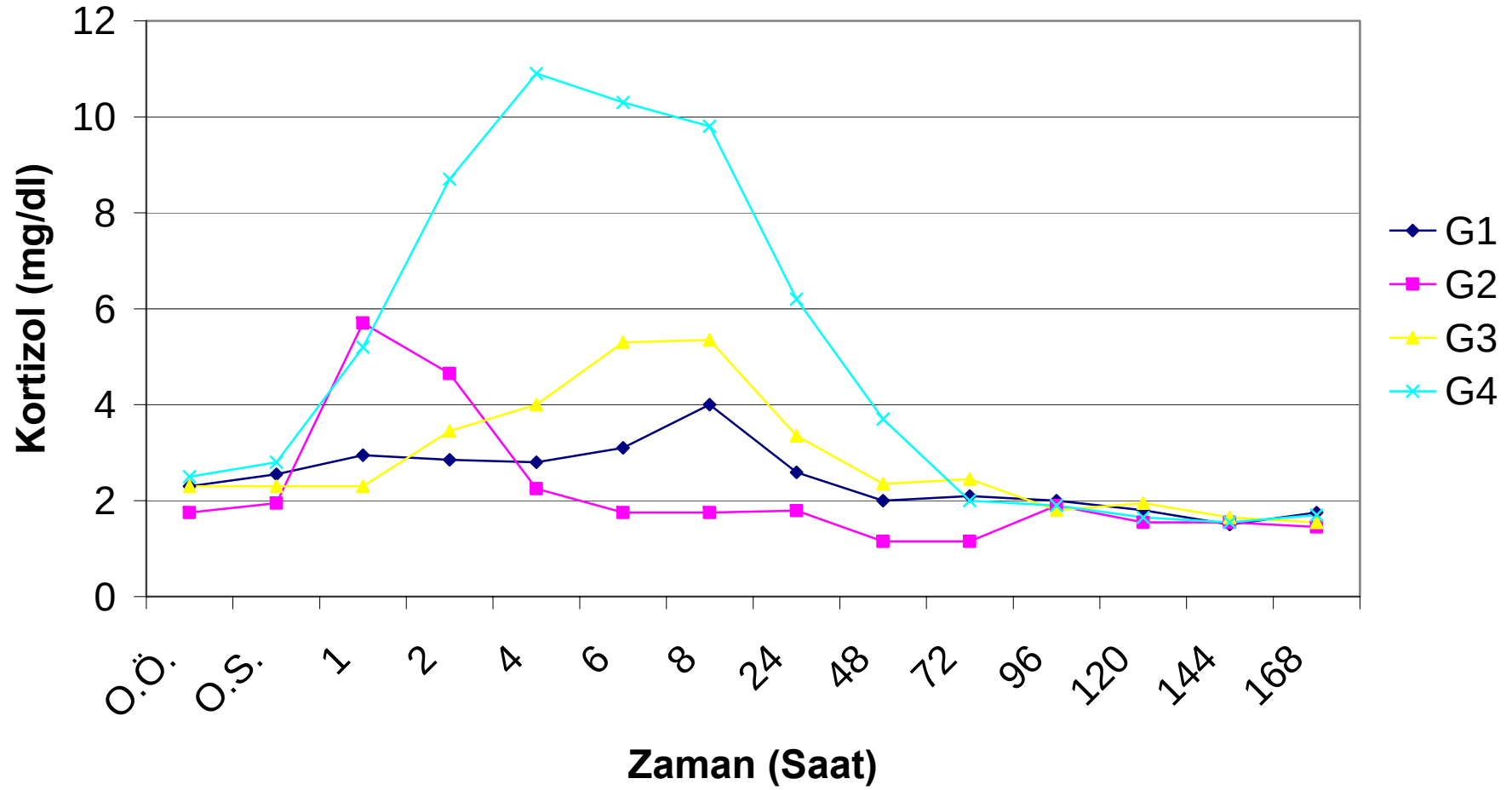
| Zaman (Saat) | G1                             | G2                             | G3                             | G4                               |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| O.Ö.         | 2.30 $\pm$ 0.41 <sup>d</sup>   | 1.75 $\pm$ 0.51 <sup>c</sup>   | 2.30 $\pm$ 0.75 <sup>c</sup>   | 2.50 $\pm$ 0.53 <sup>d</sup>     |
| O.S.         | 2.55 $\pm$ 0.56 <sup>d</sup>   | 1.95 $\pm$ 0.50 <sup>c</sup>   | 2.30 $\pm$ 0.81 <sup>c</sup>   | 2.80 $\pm$ 0.52 <sup>d</sup>     |
| 1            | 2.95 $\pm$ 0.90 <sup>c*</sup>  | 5.70 $\pm$ 1.94 <sup>a**</sup> | 2.30 $\pm$ 1.51 <sup>c</sup>   | 5.20 $\pm$ 3.21 <sup>c*</sup>    |
| 2            | 2.85 $\pm$ 1.12 <sup>c*</sup>  | 4.65 $\pm$ 0.68 <sup>a**</sup> | 3.45 $\pm$ 1.07 <sup>b*</sup>  | 8.70 $\pm$ 3.78 <sup>b**</sup>   |
| 4            | 2.80 $\pm$ 1.41 <sup>c*</sup>  | 2.25 $\pm$ 3.22 <sup>b*</sup>  | 4.00 $\pm$ 1.20 <sup>ab*</sup> | 10.90 $\pm$ 4.00 <sup>a***</sup> |
| 6            | 3.10 $\pm$ 2.97 <sup>bc*</sup> | 1.75 $\pm$ 0.49 <sup>c</sup>   | 5.30 $\pm$ 1.32 <sup>a*</sup>  | 10.30 $\pm$ 3.46 <sup>a***</sup> |
| 8            | 4.00 $\pm$ 1.31 <sup>a*</sup>  | 1.75 $\pm$ 0.92 <sup>c</sup>   | 5.35 $\pm$ 1.85 <sup>a*</sup>  | 9.80 $\pm$ 4.35 <sup>ab***</sup> |
| 24           | 2.45 $\pm$ 0.66 <sup>d</sup>   | 1.80 $\pm$ 0.69 <sup>c</sup>   | 3.35 $\pm$ 1.38 <sup>b*</sup>  | 6.20 $\pm$ 2.43 <sup>c*</sup>    |
| 48           | 2.00 $\pm$ 0.45 <sup>d</sup>   | 1.15 $\pm$ 2.33 <sup>c</sup>   | 2.35 $\pm$ 1.05 <sup>c</sup>   | 3.70 $\pm$ 1.65 <sup>cd*</sup>   |
| 72           | 2.10 $\pm$ 2.35 <sup>d</sup>   | 1.15 $\pm$ 0.63 <sup>c</sup>   | 2.45 $\pm$ 0.75 <sup>c</sup>   | 2.00 $\pm$ 1.58 <sup>d</sup>     |
| 96           | 2.00 $\pm$ 0.50 <sup>d</sup>   | 1.90 $\pm$ 0.33 <sup>c</sup>   | 1.80 $\pm$ 0.34 <sup>d*</sup>  | 1.90 $\pm$ 0.52 <sup>e*</sup>    |
| 120          | 1.80 $\pm$ 0.38 <sup>e*</sup>  | 1.55 $\pm$ 0.46 <sup>c</sup>   | 1.95 $\pm$ 0.49 <sup>d*</sup>  | 1.65 $\pm$ 0.64 <sup>e*</sup>    |
| 144          | 1.50 $\pm$ 0.37 <sup>e*</sup>  | 1.51 $\pm$ 0.41 <sup>c</sup>   | 1.65 $\pm$ 0.33 <sup>d*</sup>  | 1.55 $\pm$ 0.39 <sup>e*</sup>    |
| 168          | 1.75 $\pm$ 0.81 <sup>e*</sup>  | 1.45 $\pm$ 0.42 <sup>c</sup>   | 1.55 $\pm$ 0.34 <sup>d*</sup>  | 1.70 $\pm$ 0.38 <sup>e*</sup>    |

a,b,c,d,e: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05), (\*\*: P<0.01), (\*\*\*: P<0.001).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.4. Grup içi serum kortizol seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Birinci grupta ACTH değerinin grup içi karşılaştırlılmasında, 1. ve 2. saatlerde istatistiki olarak önemli ( $P<0.05$ ) artış olurken, diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak önemli değişiklikler grlmemiştir (Tablo 4.5., Grafik 4.5).

İkinci grupta ACTH değerinin grup içi karşılaştırlılmasında, 1. ve 2. saatlerde istatistiki olarak önemli ( $P<0.05$ ) artış belirlenirken, diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak önemli değişiklikler grlmemiştir (Tablo 4.5., Grafik 4.5).

nc grupta ACTH değerinin grup içi karşılaştırlılmasında, 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artış belirlenmiştir (Tablo 4.5., Grafik 4.5).

Dördüncü grupta ACTH değerinin grup içi karşılaştırlılmasında, 1., 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artış belirlenmiştir (Tablo 4.5., Grafik 4.5).

**Tablo 4.5 Farklı gruplarda plazma ACTH seviyelerinin ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).**

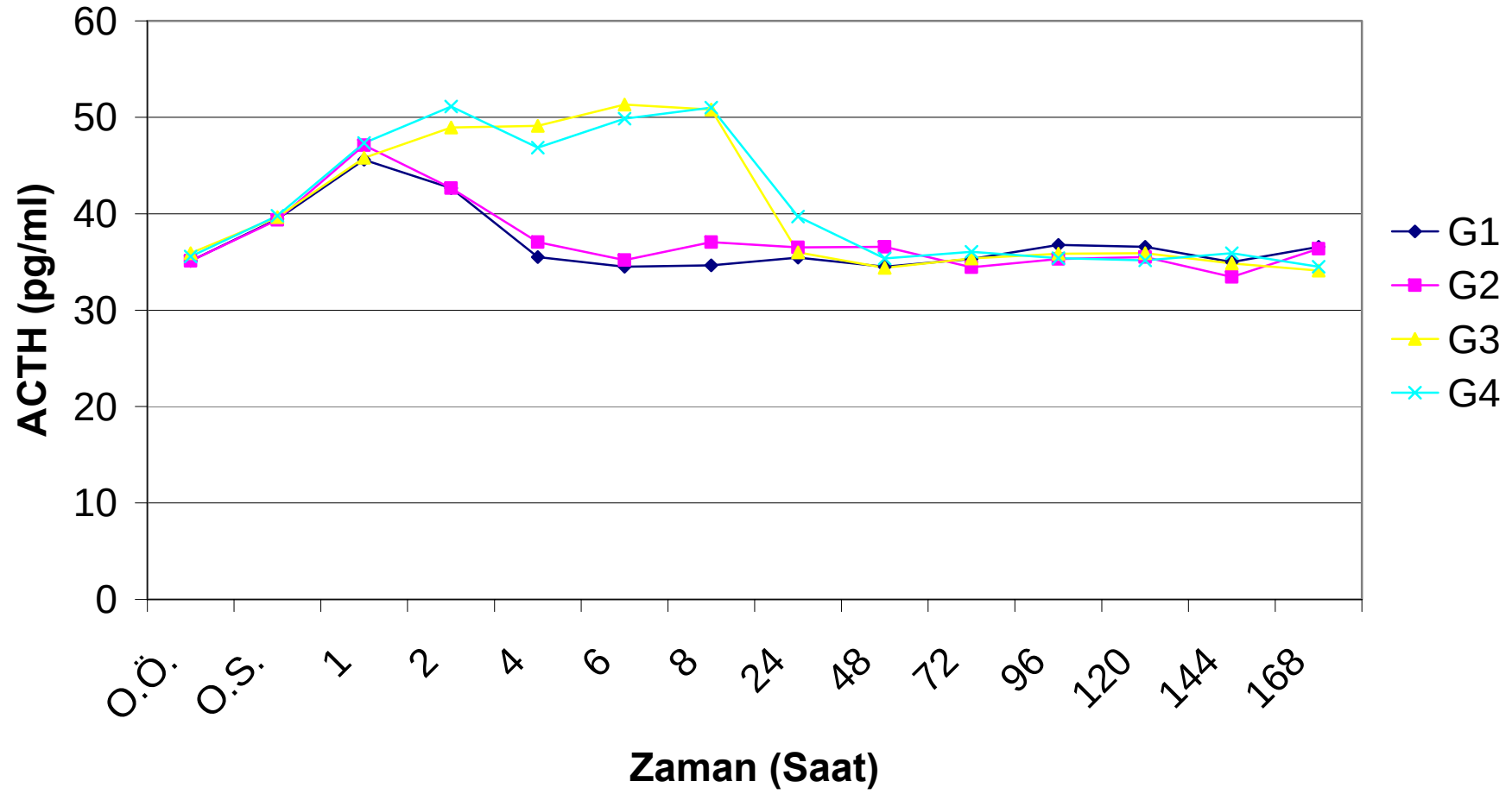
| Zaman (Saat) | G1                             | G2                             | G3                              | G4                              |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| O.Ö.         | 35.10 $\pm$ 1.44 <sup>b</sup>  | 35.20 $\pm$ 1.45 <sup>c</sup>  | 35.90 $\pm$ 1.52 <sup>c</sup>   | 35.55 $\pm$ 1.44 <sup>d</sup>   |
| O.Ç.         | 39.45 $\pm$ 1.28 <sup>b</sup>  | 39.35 $\pm$ 1.09 <sup>c</sup>  | 39.65 $\pm$ 1.82 <sup>c</sup>   | 39.80 $\pm$ 1.31 <sup>d</sup>   |
| 1            | 45.60 $\pm$ 1.46 <sup>a*</sup> | 47.10 $\pm$ 1.41 <sup>a*</sup> | 45.80 $\pm$ 1.99 <sup>b*</sup>  | 47.35 $\pm$ 1.83 <sup>b*</sup>  |
| 2            | 42.65 $\pm$ 1.90 <sup>a*</sup> | 42.65 $\pm$ 3.17 <sup>b*</sup> | 48.95 $\pm$ 2.45 <sup>ab*</sup> | 51.10 $\pm$ 2.24 <sup>a*</sup>  |
| 4            | 35.50 $\pm$ 1.37 <sup>b</sup>  | 37.05 $\pm$ 1.98 <sup>c</sup>  | 49.10 $\pm$ 2.70 <sup>a*</sup>  | 46.85 $\pm$ 3.41 <sup>b*</sup>  |
| 6            | 34.50 $\pm$ 0.75 <sup>b</sup>  | 35.20 $\pm$ 1.70 <sup>c</sup>  | 51.30 $\pm$ 1.72 <sup>a*</sup>  | 49.85 $\pm$ 1.68 <sup>ab*</sup> |
| 8            | 34.65 $\pm$ 1.03 <sup>b</sup>  | 37.05 $\pm$ 0.63 <sup>c</sup>  | 50.80 $\pm$ 2.17 <sup>a*</sup>  | 51.00 $\pm$ 3.39 <sup>a*</sup>  |
| 24           | 35.45 $\pm$ 1.06 <sup>b</sup>  | 36.50 $\pm$ 0.52 <sup>c</sup>  | 36.00 $\pm$ 1.43 <sup>c</sup>   | 39.70 $\pm$ 2.60 <sup>c*</sup>  |
| 48           | 34.50 $\pm$ 1.54 <sup>b</sup>  | 36.55 $\pm$ 1.34 <sup>c</sup>  | 34.40 $\pm$ 1.55 <sup>c</sup>   | 35.35 $\pm$ 1.82 <sup>d</sup>   |
| 72           | 35.30 $\pm$ 1.38 <sup>b</sup>  | 34.45 $\pm$ 2.39 <sup>c</sup>  | 35.35 $\pm$ 0.98 <sup>c</sup>   | 36.05 $\pm$ 0.79 <sup>d</sup>   |
| 96           | 36.75 $\pm$ 1.37 <sup>b</sup>  | 35.30 $\pm$ 0.83 <sup>c</sup>  | 35.85 $\pm$ 1.25 <sup>c</sup>   | 35.40 $\pm$ 1.45 <sup>d</sup>   |
| 120          | 36.55 $\pm$ 3.03 <sup>b</sup>  | 35.50 $\pm$ 1.29 <sup>c</sup>  | 35.90 $\pm$ 1.58 <sup>c</sup>   | 35.15 $\pm$ 1.00 <sup>d</sup>   |
| 144          | 35.00 $\pm$ 0.56 <sup>b</sup>  | 33.45 $\pm$ 1.01 <sup>c</sup>  | 34.85 $\pm$ 1.62 <sup>c</sup>   | 35.90 $\pm$ 1.53 <sup>d</sup>   |
| 168          | 36.35 $\pm$ 1.31 <sup>b</sup>  | 36.35 $\pm$ 1.75 <sup>c</sup>  | 34.10 $\pm$ 0.72 <sup>c</sup>   | 34.50 $\pm$ 1.15 <sup>d</sup>   |

<sup>a,b,c,d</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05).

O.Ö: Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.5. Grup içi plazma ACTH seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Gruplar arası adrenalın değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları ve önem dereceleri Tablo 4.6’da verilmiştir. Gruplar arası adrenalın değerlerinin karşılaştırılmasında, 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli faklar belirlenmiştir. G2’de 1. saatteki ( $44.40 \pm 11.01$ ) artış diğer gruplardan anlamlı olarak ( $P < 0.01$ ) fazladır. G1 ve G4’teki 1. saatteki artışlarda istatistiksel olarak önemlidir ( $P < 0.05$ ) (Tablo 4.6). G2 ve G4’te 2. saatte diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar ( $P < 0.01$ ) bulunmuştur. G3 ve G4’te 4., 6. ve 8. saatteki adrenalın değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $P < 0,05$ ) (Tablo 4.6., Grafik 4.6).

**Tablo 4.6 Farklı gruplarda plazma adrenalın seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).**

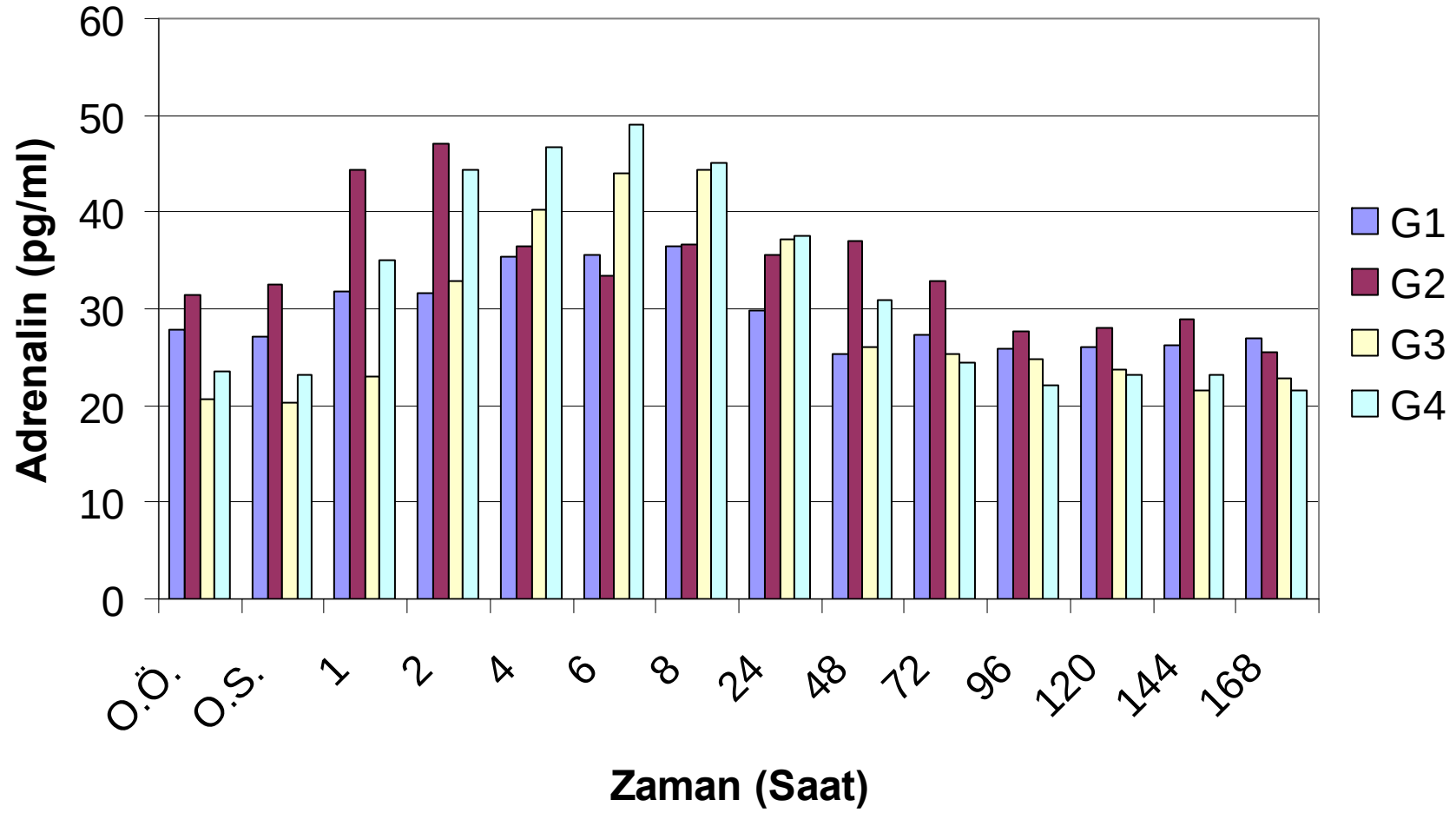
| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                      | <b>G2</b>                        | <b>G3</b>                       | <b>G4</b>                        |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| O.Ö.                | 27.85 $\pm$ 8.26               | 31.50 $\pm$ 13.83                | 20.65 $\pm$ 3.21                | 23.55 $\pm$ 2.01                 |
| O.S.                | 27.10 $\pm$ 2.88               | 32.50 $\pm$ 3.18                 | 20.35 $\pm$ 3.73                | 23.20 $\pm$ 2.52                 |
| 1                   | 31.85 $\pm$ 6.97 <sup>b*</sup> | 44.40 $\pm$ 11.01 <sup>a**</sup> | 23.05 $\pm$ 1.88 <sup>c</sup>   | 35.00 $\pm$ 5.35 <sup>b*</sup>   |
| 2                   | 31.60 $\pm$ 4.65 <sup>b*</sup> | 47.10 $\pm$ 17.98 <sup>a**</sup> | 32.90 $\pm$ 4.06 <sup>b*</sup>  | 44.45 $\pm$ 17.06 <sup>a**</sup> |
| 4                   | 35.45 $\pm$ 6.03 <sup>c</sup>  | 36.50 $\pm$ 18.02 <sup>c</sup>   | 40.15 $\pm$ 2.92 <sup>b*</sup>  | 46.70 $\pm$ 9.15 <sup>a*</sup>   |
| 6                   | 35.60 $\pm$ 7.22 <sup>b</sup>  | 33.40 $\pm$ 8.03 <sup>b</sup>    | 44.05 $\pm$ 3.98 <sup>a*</sup>  | 49.05 $\pm$ 14.47 <sup>a*</sup>  |
| 8                   | 36.40 $\pm$ 9.53 <sup>b</sup>  | 36.65 $\pm$ 7.04 <sup>b</sup>    | 44.40 $\pm$ 24.70 <sup>a*</sup> | 45.10 $\pm$ 11.90 <sup>a*</sup>  |
| 24                  | 29.85 $\pm$ 8.32               | 35.65 $\pm$ 17.42                | 37.25 $\pm$ 5.16                | 37.50 $\pm$ 28.00                |
| 48                  | 25.40 $\pm$ 5.56 <sup>c</sup>  | 37.00 $\pm$ 24.03 <sup>a*</sup>  | 26.05 $\pm$ 2.96 <sup>c</sup>   | 30.95 $\pm$ 5.81 <sup>b</sup>    |
| 72                  | 27.35 $\pm$ 14.89              | 32.80 $\pm$ 42.90                | 25.35 $\pm$ 1.18                | 24.35 $\pm$ 9.25                 |
| 96                  | 25.90 $\pm$ 7.67               | 27.60 $\pm$ 9.12                 | 24.85 $\pm$ 3.89                | 22.10 $\pm$ 0.99                 |
| 120                 | 26.00 $\pm$ 6.70               | 28.05 $\pm$ 6.61                 | 23.70 $\pm$ 3.69                | 23.15 $\pm$ 1.85                 |
| 144                 | 26.25 $\pm$ 8.06               | 29.00 $\pm$ 7.21                 | 21.50 $\pm$ 3.43                | 23.10 $\pm$ 1.73                 |
| 168                 | 27.00 $\pm$ 7.59               | 25.45 $\pm$ 7.29                 | 22.85 $\pm$ 3.58                | 21.55 $\pm$ 1.81                 |

<sup>a,b,c</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05), (\*\*: P<0.01).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.6. Gruplar arası plazma adrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Gruplar arası noradrenalin değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları ve önem dereceleri Tablo 4.7’de verilmiştir. Gruplar arası noradrenalin değerlerinin karşılaştırılmasında, 1., 2., 4., 6., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir. G2 ve G4’te 1. saatte noradrenalin değerleri istatistiksel olarak önemli derecede ( $P<0.01$ ) diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. G4’te 2., 4., 6. ve 8. saatlerde noradrenalin değerleri istatistiksel olarak önemli derecede ( $P<0.01$ ) yüksek bulunmuştur (Tablo 4.7., Grafik 4.7).

**Tablo 4.7 Farklı gruplarda plazma noradrenalin seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (pg/ml) (n=6).**

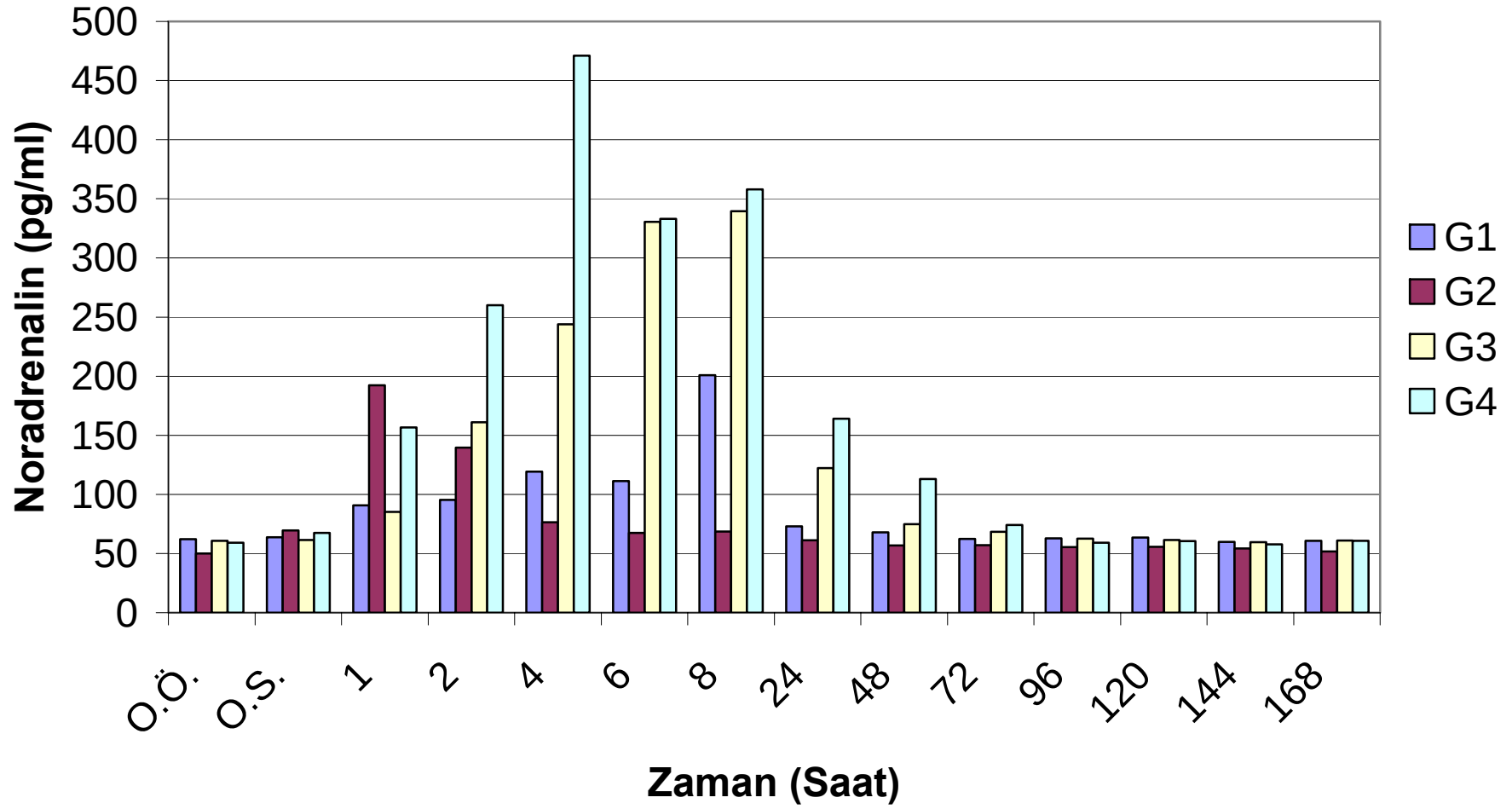
| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                         | <b>G2</b>                         | <b>G3</b>                         | <b>G4</b>                          |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| O.Ö.                | 62.20 $\pm$ 6.96                  | 50.05 $\pm$ 14.55                 | 60.85 $\pm$ 10.98                 | 59.20 $\pm$ 3.78                   |
| O.S.                | 63.90 $\pm$ 15.97                 | 69.45 $\pm$ 6.74                  | 61.50 $\pm$ 23.64                 | 67.50 $\pm$ 29.60                  |
| 1                   | 90.70 $\pm$ 28.50 <sup>b*</sup>   | 192.40 $\pm$ 55.30 <sup>a**</sup> | 85.10 $\pm$ 26.80 <sup>b*</sup>   | 156.60 $\pm$ 50.10 <sup>a**</sup>  |
| 2                   | 95.30 $\pm$ 33.00 <sup>c*</sup>   | 139.50 $\pm$ 40.90 <sup>b*</sup>  | 161.10 $\pm$ 36.00 <sup>b*</sup>  | 261.00 $\pm$ 284.00 <sup>a**</sup> |
| 4                   | 119.30 $\pm$ 33.00 <sup>b*</sup>  | 76.50 $\pm$ 118.70 <sup>c*</sup>  | 243.80 $\pm$ 90.30 <sup>b*</sup>  | 471.40 $\pm$ 158.50 <sup>a**</sup> |
| 6                   | 111.20 $\pm$ 151.10 <sup>b*</sup> | 67.50 $\pm$ 57.30 <sup>c*</sup>   | 330.40 $\pm$ 119.50 <sup>b*</sup> | 334.20 $\pm$ 108.30 <sup>a**</sup> |
| 8                   | 200.80 $\pm$ 71.50 <sup>b*</sup>  | 68.55 $\pm$ 17.54 <sup>c*</sup>   | 339.40 $\pm$ 123.20 <sup>b*</sup> | 357.40 $\pm$ 129.60 <sup>a**</sup> |
| 24                  | 72.95 $\pm$ 18.68 <sup>c*</sup>   | 61.30 $\pm$ 121.80 <sup>c*</sup>  | 122.30 $\pm$ 78.00 <sup>b*</sup>  | 164.90 $\pm$ 109.00 <sup>a*</sup>  |
| 48                  | 67.90 $\pm$ 13.44 <sup>b*</sup>   | 56.90 $\pm$ 116.50 <sup>b*</sup>  | 74.80 $\pm$ 6.85 <sup>b*</sup>    | 113.00 $\pm$ 108.30 <sup>a*</sup>  |
| 72                  | 62.50 $\pm$ 125.30 <sup>b*</sup>  | 57.10 $\pm$ 100.00 <sup>b*</sup>  | 68.45 $\pm$ 8.28 <sup>b*</sup>    | 74.10 $\pm$ 118.90 <sup>a*</sup>   |
| 96                  | 62.85 $\pm$ 5.37                  | 55.40 $\pm$ 16.71                 | 62.75 $\pm$ 4.45                  | 59.25 $\pm$ 3.65                   |
| 120                 | 63.65 $\pm$ 5.36                  | 55.80 $\pm$ 10.41                 | 61.40 $\pm$ 5.88                  | 60.50 $\pm$ 4.01                   |
| 144                 | 59.85 $\pm$ 4.66                  | 54.30 $\pm$ 6.68                  | 59.55 $\pm$ 7.57                  | 57.85 $\pm$ 3.65                   |
| 168                 | 60.70 $\pm$ 3.72                  | 51.90 $\pm$ 6.24                  | 61.20 $\pm$ 9.18                  | 60.75 $\pm$ 5.25                   |

<sup>a,b,c</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05), (\*\*: P<0.01),

O.Ö: Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.7. Gruplar arası plazma noradrenalin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Gruplar arası dopamin değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları ve önem dereceleri Tablo 4.8’de verilmiştir. G1 ve G2 operasyon öncesi, 96., 120., 144. ve 168. saatlerde G3 ve G4’ten istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) derecede farklıdır. G2 1. ve 2. saatte istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) derecede diğer gruplardan farklıdır (Grafik 4.8).

**Tablo 4.8 Farklı gruplarda Plazma Dopamin Seviyesinin Ortalama Değerleri (Ortalama  $\pm$  St Sapma) (pg/ml) (n=6).**

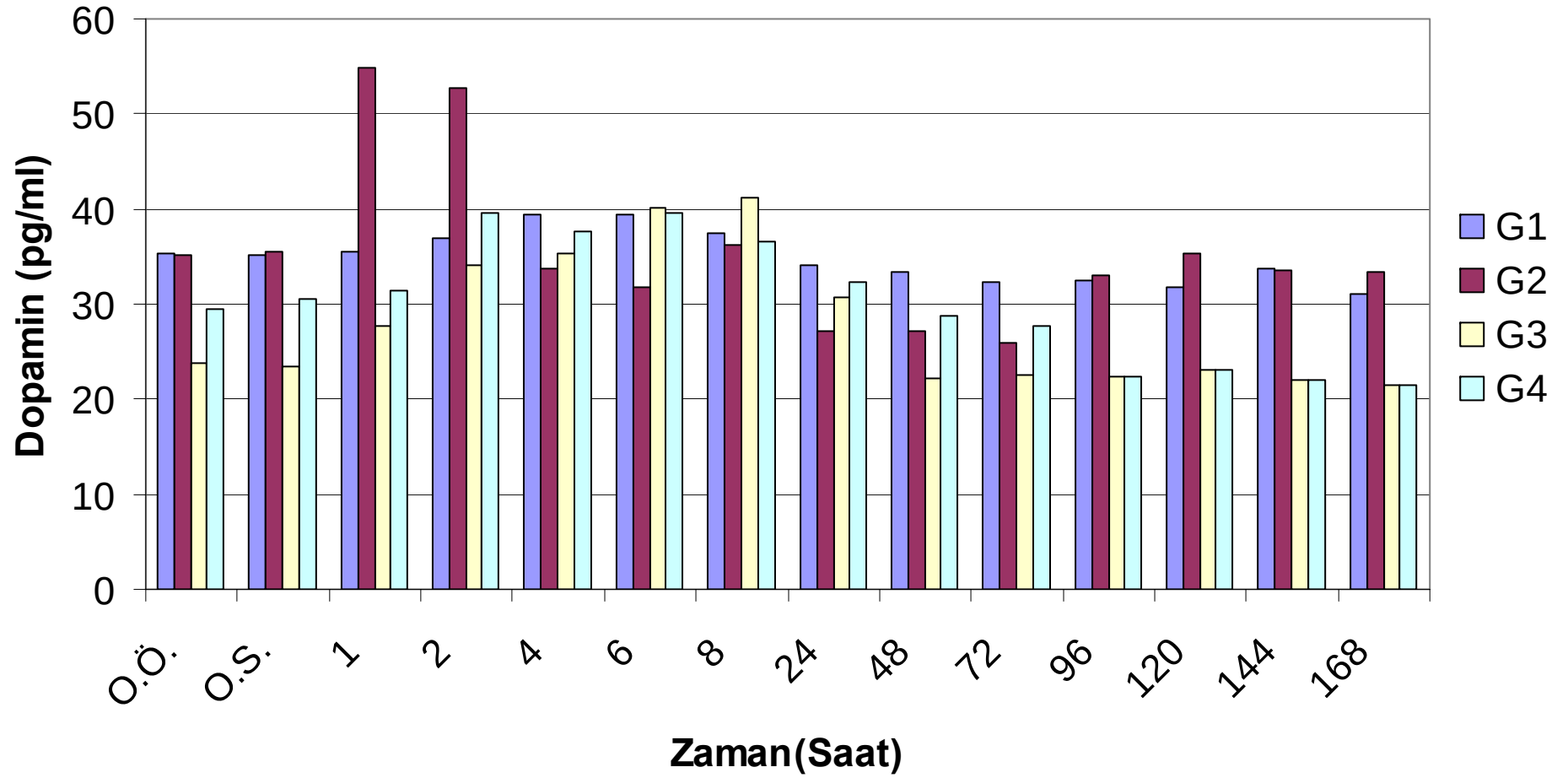
| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                      | <b>G2</b>                       | <b>G3</b>                      | <b>G4</b>                       |
|---------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| O.Ö.                | 35.25 $\pm$ 4.49 <sup>a*</sup> | 35.20 $\pm$ 12.78 <sup>a*</sup> | 23.75 $\pm$ 3.30 <sup>b*</sup> | 29.40 $\pm$ 6.41 <sup>b*</sup>  |
| O.S.                | 36.15 $\pm$ 3.54               | 35.45 $\pm$ 10.55               | 23.35 $\pm$ 1.79               | 30.55 $\pm$ 4.84                |
| 1                   | 35.50 $\pm$ 3.95 <sup>b*</sup> | 54.90 $\pm$ 9.89 <sup>a*</sup>  | 27.70 $\pm$ 2.17 <sup>b*</sup> | 31.35 $\pm$ 5.48 <sup>b*</sup>  |
| 2                   | 37.00 $\pm$ 5.45 <sup>b*</sup> | 52.65 $\pm$ 10.78 <sup>a*</sup> | 34.00 $\pm$ 2.19 <sup>b*</sup> | 39.55 $\pm$ 8.36 <sup>b*</sup>  |
| 4                   | 39.40 $\pm$ 4.54               | 33.65 $\pm$ 15.80               | 35.40 $\pm$ 2.27               | 37.70 $\pm$ 3.00                |
| 6                   | 39.45 $\pm$ 4.15               | 31.85 $\pm$ 11.52               | 40.70 $\pm$ 4.23               | 39.60 $\pm$ 10.23               |
| 8                   | 37.50 $\pm$ 8.48               | 36.18 $\pm$ 12.85               | 41.10 $\pm$ 5.71               | 36.65 $\pm$ 6.04                |
| 24                  | 34.15 $\pm$ 5.54               | 27.20 $\pm$ 11.61               | 30.70 $\pm$ 8.67               | 32.35 $\pm$ 7.40                |
| 48                  | 33.45 $\pm$ 3.15               | 27.10 $\pm$ 18.74               | 22.20 $\pm$ 7.19               | 28.70 $\pm$ 5.45                |
| 72                  | 32.35 $\pm$ 7.95               | 26.00 $\pm$ 8.97                | 22.50 $\pm$ 5.84               | 27.70 $\pm$ 9.50                |
| 96                  | 32.40 $\pm$ 3.25 <sup>a*</sup> | 33.00 $\pm$ 7.05 <sup>a*</sup>  | 22.40 $\pm$ 2.58 <sup>b*</sup> | 26.75 $\pm$ 5.09 <sup>b*</sup>  |
| 120                 | 31.70 $\pm$ 4.54 <sup>a*</sup> | 35.30 $\pm$ 8.03 <sup>a*</sup>  | 23.05 $\pm$ 3.37 <sup>b*</sup> | 27.35 $\pm$ 5.62 <sup>b*</sup>  |
| 144                 | 33.65 $\pm$ 3.52 <sup>a*</sup> | 33.50 $\pm$ 7.42 <sup>a*</sup>  | 22.10 $\pm$ 3.13 <sup>b*</sup> | 25.75 $\pm$ 5.03 <sup>b*</sup>  |
| 168                 | 31.05 $\pm$ 3.55 <sup>a*</sup> | 33.30 $\pm$ 8.76 <sup>a*</sup>  | 21.45 $\pm$ 1.37 <sup>b*</sup> | 28.00 $\pm$ 4.63 <sup>ab*</sup> |

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: p< 0.05).

O.Ö: Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.8. Gruplar arası plazma dopamin seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Gruplar arası kortizol değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları ve önem dereceleri Tablo 4.9’de verilmiştir. Gruplar arası kortizol değerlerinin karşılaştırılmasında, 1., 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir. G2 ve G4’ün kortizol değerleri 1. saatte diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı ( $P<0.001$ ) derecede artmıştır. G4’ki 2. saatte artış istatistiki olarak önemlidir. ( $P<0.01$ ), G1 ve G3 arasında 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiki olarak bir farklılık ( $P>0.05$ ) bulunmamıştır. G4’te 4. saatte istatistiksel olarak önemli ( $P<0.001$ ) artış belirlenirken, diğer gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. G4’de 6., 8. ve 24. saatte istatistiksel olarak önemli ( $P<0.01$ ) artış, G1. ve G2’de ise 24. saatte diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli ( $P<0.01$ ) azalma tespit edilmiştir (Tablo 4.9, Grafik 4.9).

**Tablo 4.9. Farklı gruplarda serum kortizol seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mg/dl).**

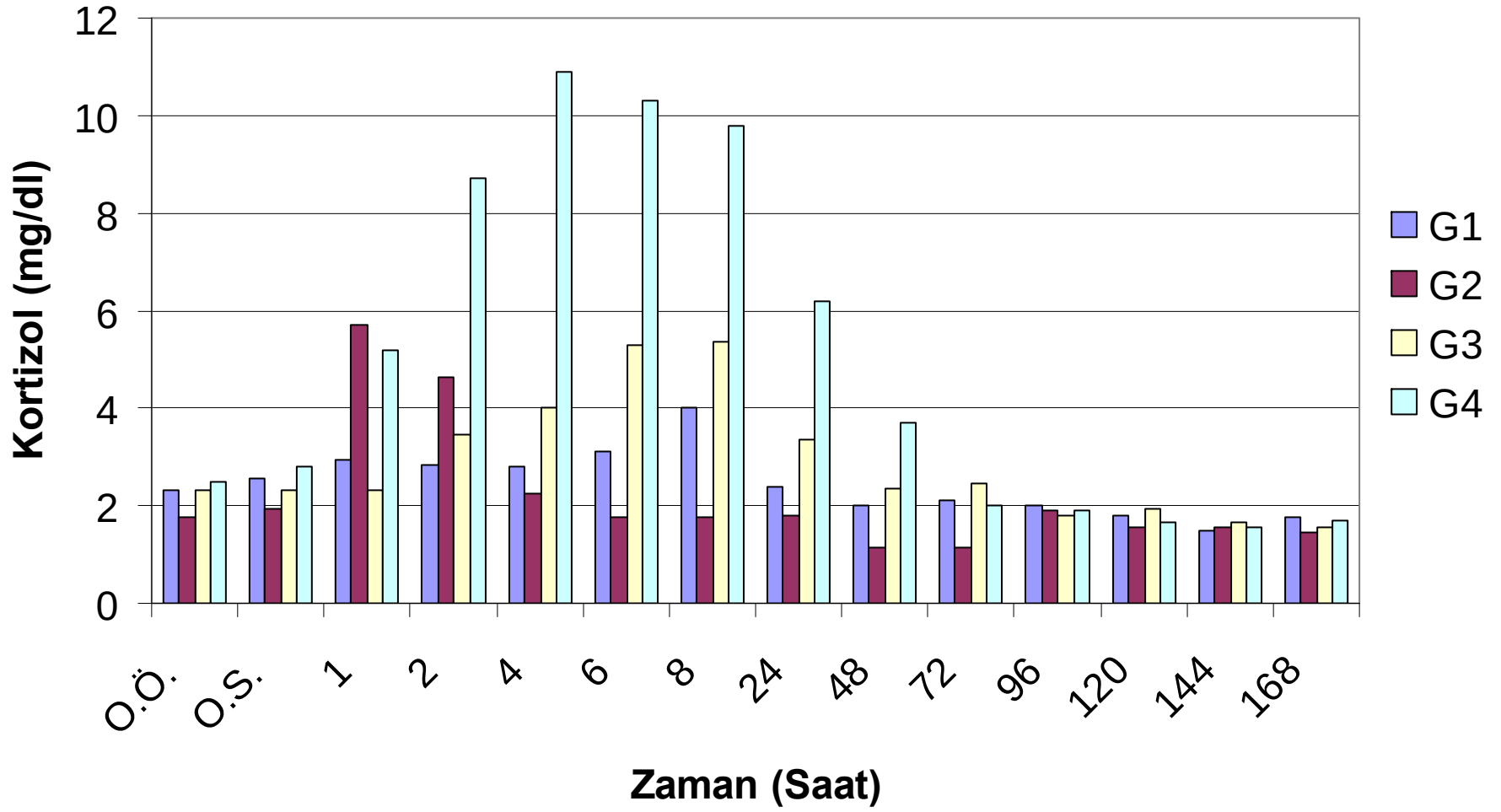
| Zaman (Saat) | G1                             | G2                              | G3                           | G4                               |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| O.Ö.         | 2.30 $\pm$ 0.41                | 1.75 $\pm$ 0.51                 | 2.30 $\pm$ 0.75              | 2.50 $\pm$ 0.53                  |
| O.S.         | 2.55 $\pm$ 0.56                | 1.95 $\pm$ 0.50                 | 2.30 $\pm$ 0.81              | 2.80 $\pm$ 0.52                  |
| 1            | 2.95 $\pm$ 0.90 <sup>b</sup>   | 5.70 $\pm$ 1.94 <sup>a***</sup> | 2.30 $\pm$ 1.51 <sup>b</sup> | 5.20 $\pm$ 3.21 <sup>a***</sup>  |
| 2            | 2.85 $\pm$ 1.12 <sup>c</sup>   | 4.65 $\pm$ 0.68 <sup>b</sup>    | 3.45 $\pm$ 1.07 <sup>c</sup> | 8.70 $\pm$ 3.78 <sup>a**</sup>   |
| 4            | 2.80 $\pm$ 1.41 <sup>b</sup>   | 2.25 $\pm$ 3.22 <sup>b</sup>    | 4.00 $\pm$ 1.20 <sup>b</sup> | 10.90 $\pm$ 4.00 <sup>a***</sup> |
| 6            | 3.10 $\pm$ 2.97 <sup>b</sup>   | 1.75 $\pm$ 0.49 <sup>c</sup>    | 5.30 $\pm$ 1.32 <sup>b</sup> | 10.30 $\pm$ 3.46 <sup>a**</sup>  |
| 8            | 4.00 $\pm$ 1.31 <sup>b</sup>   | 1.75 $\pm$ 0.92 <sup>c</sup>    | 5.35 $\pm$ 1.85 <sup>b</sup> | 9.80 $\pm$ 4.35 <sup>a**</sup>   |
| 24           | 2.45 $\pm$ 0.66 <sup>c**</sup> | 1.80 $\pm$ 0.69 <sup>c**</sup>  | 3.35 $\pm$ 1.38 <sup>b</sup> | 6.20 $\pm$ 2.43 <sup>a**</sup>   |
| 48           | 2.00 $\pm$ 0.45                | 1.15 $\pm$ 2.33                 | 2.35 $\pm$ 1.05              | 3.70 $\pm$ 1.65                  |
| 72           | 2.10 $\pm$ 2.35                | 1.15 $\pm$ 0.63                 | 2.45 $\pm$ 0.75              | 2.00 $\pm$ 1.58                  |
| 96           | 2.00 $\pm$ 0.50                | 1.90 $\pm$ 0.33                 | 1.80 $\pm$ 0.34              | 1.90 $\pm$ 0.52                  |
| 120          | 1.80 $\pm$ 0.38                | 1.55 $\pm$ 0.46                 | 1.95 $\pm$ 0.49              | 1.65 $\pm$ 0.64                  |
| 144          | 1.50 $\pm$ 0.37                | 1.55 $\pm$ 0.41                 | 1.65 $\pm$ 0.33              | 1.55 $\pm$ 0.39                  |
| 168          | 1.75 $\pm$ 0.81                | 1.45 $\pm$ 0.42                 | 1.55 $\pm$ 0.34              | 1.70 $\pm$ 0.38                  |

<sup>a,b,c</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05), (\*\*: P<0.01), (\*\*\*: P<0.001).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.9. Gruplar arası serum kortizol seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



Gruplar arası ACTH değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları ve önem dereceleri Tablo 4.10’da verilmiştir. Gruplar arası ACTH değerlerinin karşılaştırılmasında, 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir. G3 ve G4’de 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar bulunmuştur. G4’de ise 24. saatteki artış istatistiksel olarak önemlidir ( $P<0.05$ ) (Tablo 4.10., Grafik 4.10).

**Tablo 4.10 Farklı gruplarda serum ACTH seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (pg/ml).**

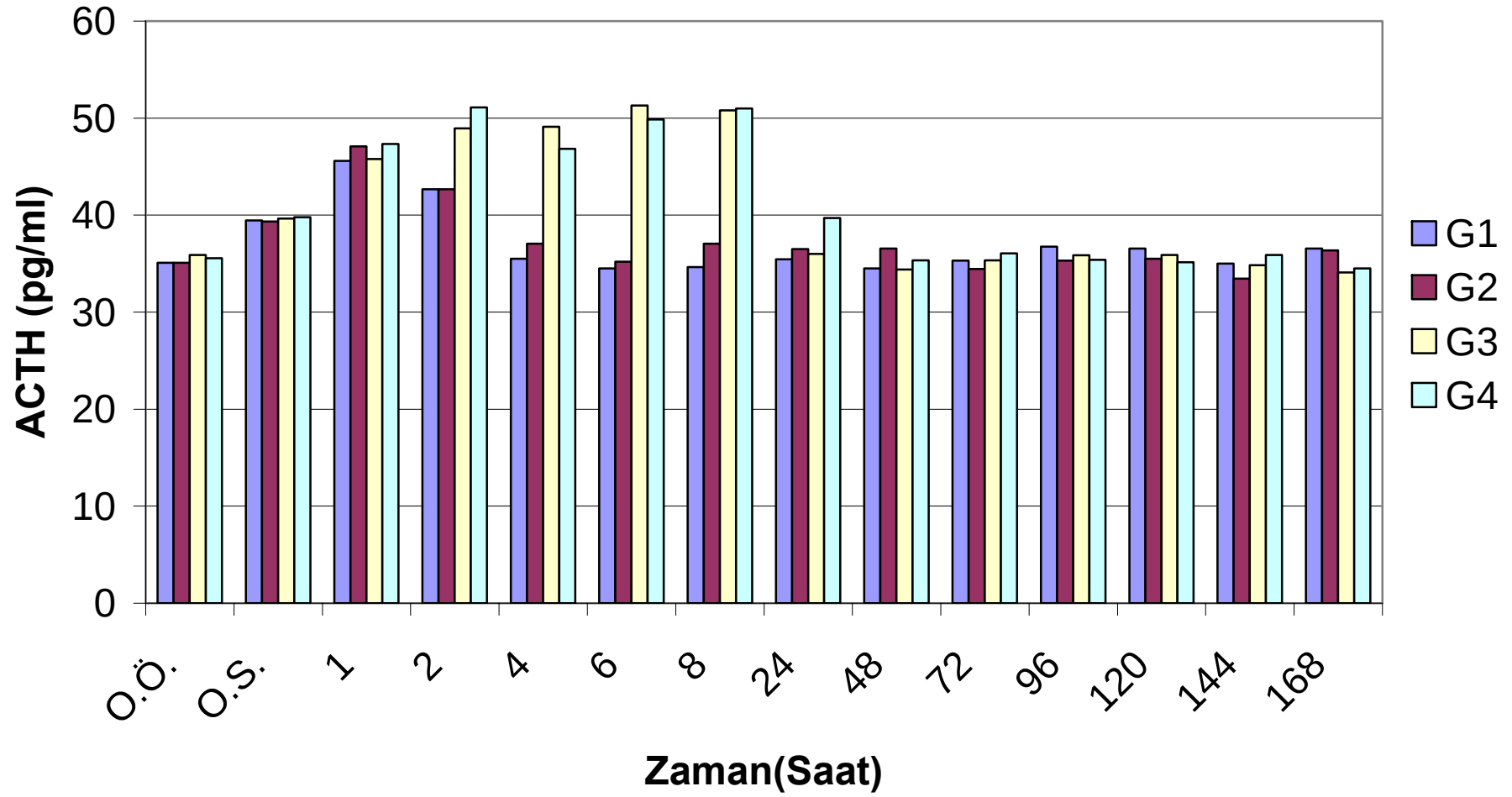
| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                     | <b>G2</b>                      | <b>G3</b>                      | <b>G4</b>                      |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| O.Ö.                | 35.10 $\pm$ 1.44              | 35.10 $\pm$ 1.45               | 35.90 $\pm$ 1.52               | 35.55 $\pm$ 1.44               |
| O.S.                | 39.45 $\pm$ 1.28              | 39.35 $\pm$ 1.09               | 39.65 $\pm$ 1.82               | 39.80 $\pm$ 1.31               |
| 1                   | 45.60 $\pm$ 1.46              | 47.10 $\pm$ 1.41               | 45.80 $\pm$ 1.99               | 47.35 $\pm$ 1.83               |
| 2                   | 42.65 $\pm$ 1.90 <sup>b</sup> | 42.65 $\pm$ 3.17 <sup>b</sup>  | 48.95 $\pm$ 2.45 <sup>a*</sup> | 51.10 $\pm$ 2.24 <sup>a*</sup> |
| 4                   | 35.50 $\pm$ 1.37 <sup>b</sup> | 37.05 $\pm$ 1.98 <sup>b</sup>  | 49.10 $\pm$ 2.70 <sup>a*</sup> | 46.85 $\pm$ 3.41 <sup>a*</sup> |
| 6                   | 34.50 $\pm$ 0.75 <sup>b</sup> | 35.20 $\pm$ 1.70 <sup>b</sup>  | 51.30 $\pm$ 1.72 <sup>a*</sup> | 49.85 $\pm$ 1.68 <sup>a*</sup> |
| 8                   | 34.65 $\pm$ 1.03 <sup>b</sup> | 37.05 $\pm$ 0.63 <sup>b</sup>  | 50.80 $\pm$ 2.17 <sup>a*</sup> | 51.00 $\pm$ 3.39 <sup>a*</sup> |
| 24                  | 35.45 $\pm$ 1.06 <sup>b</sup> | 36.50 $\pm$ 0.52 <sup>ab</sup> | 36.00 $\pm$ 1.43 <sup>b</sup>  | 39.70 $\pm$ 2.60 <sup>a*</sup> |
| 48                  | 34.50 $\pm$ 1.54              | 36.55 $\pm$ 1.34               | 34.40 $\pm$ 1.55               | 35.35 $\pm$ 1.82               |
| 72                  | 35.30 $\pm$ 1.38              | 34.45 $\pm$ 2.39               | 35.35 $\pm$ 0.98               | 36.05 $\pm$ 0.79               |
| 96                  | 36.75 $\pm$ 1.37              | 35.30 $\pm$ 0.83               | 35.85 $\pm$ 1.25               | 35.40 $\pm$ 1.45               |
| 120                 | 36.55 $\pm$ 3.03              | 35.50 $\pm$ 1.29               | 35.90 $\pm$ 1.58               | 35.15 $\pm$ 1.00               |
| 144                 | 35.00 $\pm$ 0.56              | 33.45 $\pm$ 1.01               | 34.85 $\pm$ 1.62               | 35.90 $\pm$ 1.53               |
| 168                 | 36.35 $\pm$ 1.31              | 36.35 $\pm$ 1.75               | 34.10 $\pm$ 0.72               | 34.50 $\pm$ 1.15               |

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05),

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.9. Gruplar arası serum ACTH seviyelerinin saatlere göre değişimleri.



## 4.2. Ağrı Skalası Sonuçları

Grup içi ağrı skalasının istatistiksel karşılaştırılması ve önem dereceleri Tablo 4.11'de verildi. Birinci grupta grup içi zaman aralıklarına göre istatistiksel olarak en önemli artışlar ( $P<0.001$ ) operasyondan sonra ve 1. saatte bulunmuştur. 2. saatte bu artış biraz azalmış, fakat diğer zaman dilimlerine göre istatistiksel olarak önemli ( $P<0.01$ ) düzeyde kalmıştır. 6., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artış devam etmiştir. 120., 144. ve 168. saatlerde operasyon öncesi değeriyle istatistiksel bir fark ( $P>0.05$ ) bulunmamaktadır (Tablo 4.11., Grafik 4.11).

İkinci grupta grup içi zaman aralıklarına göre istatistiksel olarak en önemli artış ( $P<0.01$ ) 1. saatte olmuştur. İstatistiksel olarak önemli artışlar ( $P<0.05$ ) 72. saate kadar devam etmiştir. 96., 120., 144. ve 168. saatlerde operasyon öncesi değeriyle istatistiksel bir fark ( $P>0.05$ ) bulunmamaktadır (Tablo 4.11., Grafik 4.11).

Üçüncü grupta grup içi zaman aralıklarına göre istatistiksel olarak 1. ve 2. saatte istatistiksel olarak önemli ( $P<0.001$ ) artış olmuştur. Operasyondan sonrası, 4. ve 6. saatte istatistiksel olarak önemli ( $P<0.01$ ) artışlar bulunmuştur. 144. saate kadar istatistiksel olarak önemli artışlar ( $P<0.05$ ) devam etmektedir (Tablo 4.11., Grafik 4.11).

Dördüncü grupta grup içi zaman aralıklarına göre en önemli artış ( $P<0.001$ ) 2. saatte gözlenmiştir. 1., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.01$ ) artış olmuştur. 120., 144. ve 168. saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P>0.05$ ) değişiklik belirlenmemiştir (Tablo 4.11., Grafik 4.11).

**Tablo 4.11. Farklı gruplarda ağrı skalası ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (n=6).**

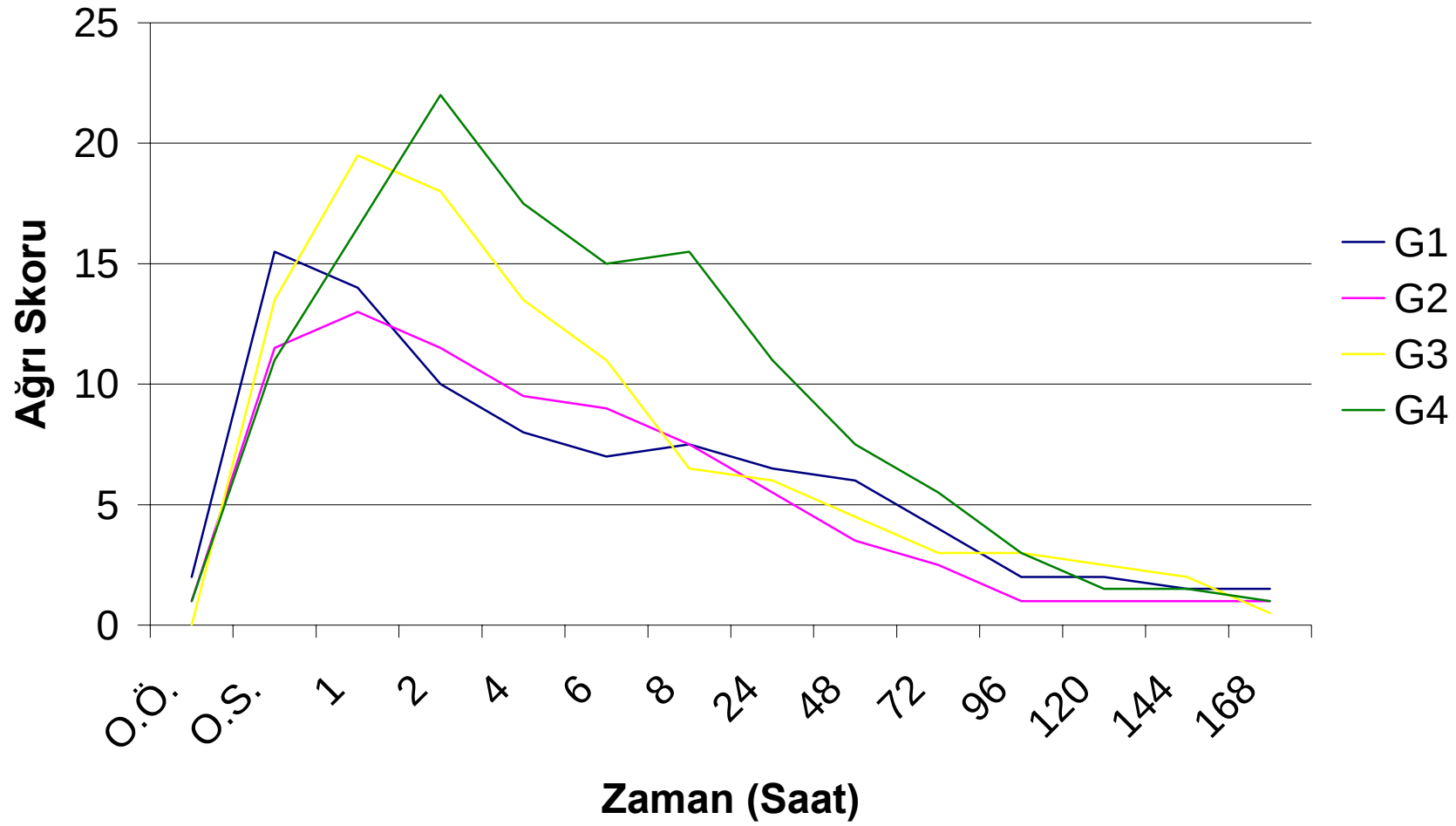
| Zaman (Saat) | G1                               | G2                              | G3                               | G4                               |
|--------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| O.Ö.         | 2.00 $\pm$ 0.75 <sup>d</sup>     | 1.00 $\pm$ 0.89 <sup>e</sup>    | 0.00 $\pm$ 0.83 <sup>e</sup>     | 1.00 $\pm$ 0.51 <sup>f</sup>     |
| O.S.         | 15.50 $\pm$ 2.19 <sup>a***</sup> | 11.50 $\pm$ 3.35 <sup>b*</sup>  | 13.50 $\pm$ 1.37 <sup>b**</sup>  | 11.00 $\pm$ 3.43 <sup>c*</sup>   |
| 1            | 14.00 $\pm$ 1.96 <sup>a***</sup> | 13.00 $\pm$ 4.59 <sup>a**</sup> | 19.50 $\pm$ 2.48 <sup>a***</sup> | 16.50 $\pm$ 3.25 <sup>b**</sup>  |
| 2            | 10.00 $\pm$ 1.76 <sup>b**</sup>  | 11.50 $\pm$ 1.54 <sup>b*</sup>  | 18.00 $\pm$ 2.45 <sup>a***</sup> | 22.00 $\pm$ 2.25 <sup>a***</sup> |
| 4            | 8.00 $\pm$ 1.16 <sup>bc**</sup>  | 9.50 $\pm$ 2.42 <sup>bc*</sup>  | 13.50 $\pm$ 2.76 <sup>b**</sup>  | 17.50 $\pm$ 3.27 <sup>b**</sup>  |
| 6            | 7.00 $\pm$ 2.64 <sup>c*</sup>    | 9.00 $\pm$ 1.50 <sup>bc*</sup>  | 11.00 $\pm$ 1.87 <sup>b**</sup>  | 15.00 $\pm$ 3.62 <sup>b**</sup>  |
| 8            | 7.50 $\pm$ 3.39 <sup>c*</sup>    | 7.50 $\pm$ 1.75 <sup>c*</sup>   | 6.50 $\pm$ 2.13 <sup>c*</sup>    | 15.50 $\pm$ 3.33 <sup>b**</sup>  |
| 24           | 6.50 $\pm$ 3.03 <sup>c*</sup>    | 5.50 $\pm$ 2.31 <sup>c*</sup>   | 6.00 $\pm$ 2.81 <sup>c*</sup>    | 11.00 $\pm$ 2.50 <sup>c*</sup>   |
| 48           | 6.00 $\pm$ 4.27 <sup>c*</sup>    | 3.50 $\pm$ 2.68 <sup>cd*</sup>  | 4.50 $\pm$ 1.86 <sup>c*</sup>    | 7.50 $\pm$ 1.54 <sup>d*</sup>    |
| 72           | 4.00 $\pm$ 3.29 <sup>c*</sup>    | 2.50 $\pm$ 2.50 <sup>d*</sup>   | 3.00 $\pm$ 3.44 <sup>cd*</sup>   | 5.50 $\pm$ 1.86 <sup>de*</sup>   |
| 96           | 2.00 $\pm$ 2.16 <sup>d</sup>     | 1.00 $\pm$ 0.89 <sup>e</sup>    | 3.00 $\pm$ 0.63 <sup>cd*</sup>   | 3.00 $\pm$ 1.50 <sup>e*</sup>    |
| 120          | 2.00 $\pm$ 1.03 <sup>d</sup>     | 1.00 $\pm$ 1.09 <sup>e</sup>    | 2.50 $\pm$ 0.85 <sup>d*</sup>    | 1.50 $\pm$ 1.21 <sup>f</sup>     |
| 144          | 1.50 $\pm$ 1.21 <sup>d</sup>     | 1.00 $\pm$ 1.09 <sup>e</sup>    | 2.00 $\pm$ 0.63 <sup>d*</sup>    | 1.50 $\pm$ 0.81 <sup>f</sup>     |
| 168          | 1.50 $\pm$ 1.21 <sup>d</sup>     | 1.00 $\pm$ 0.75 <sup>e</sup>    | 0.50 $\pm$ 0.81 <sup>e</sup>     | 1.00 $\pm$ 0.75 <sup>f</sup>     |

a,b,c,d,e,f: Aynı sütünde farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05), (\*\*: P<0.01), (\*\*\*: P<0.001).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.11. Gruplar için ağrı skalasının saatlere göre değişimi.



Gruplar arası, ağrı skalasının istatistiksel karşılaştırmaları ve önem dereceleri Tablo 4.12’de verilmiştir. G3 ve G4’te 1. 2. saatte önemli ( $P<0.001$ ), G4’te 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde önemli ( $P<0.01$ ) ve 48. saatte önemli ( $P<0.05$ ) artışlar bulunmuştur. (Tablo 4.12., Grafik 4.12).

**Tablo 4.12. Farklı gruplarda ağrı skalasının ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (n=6).**

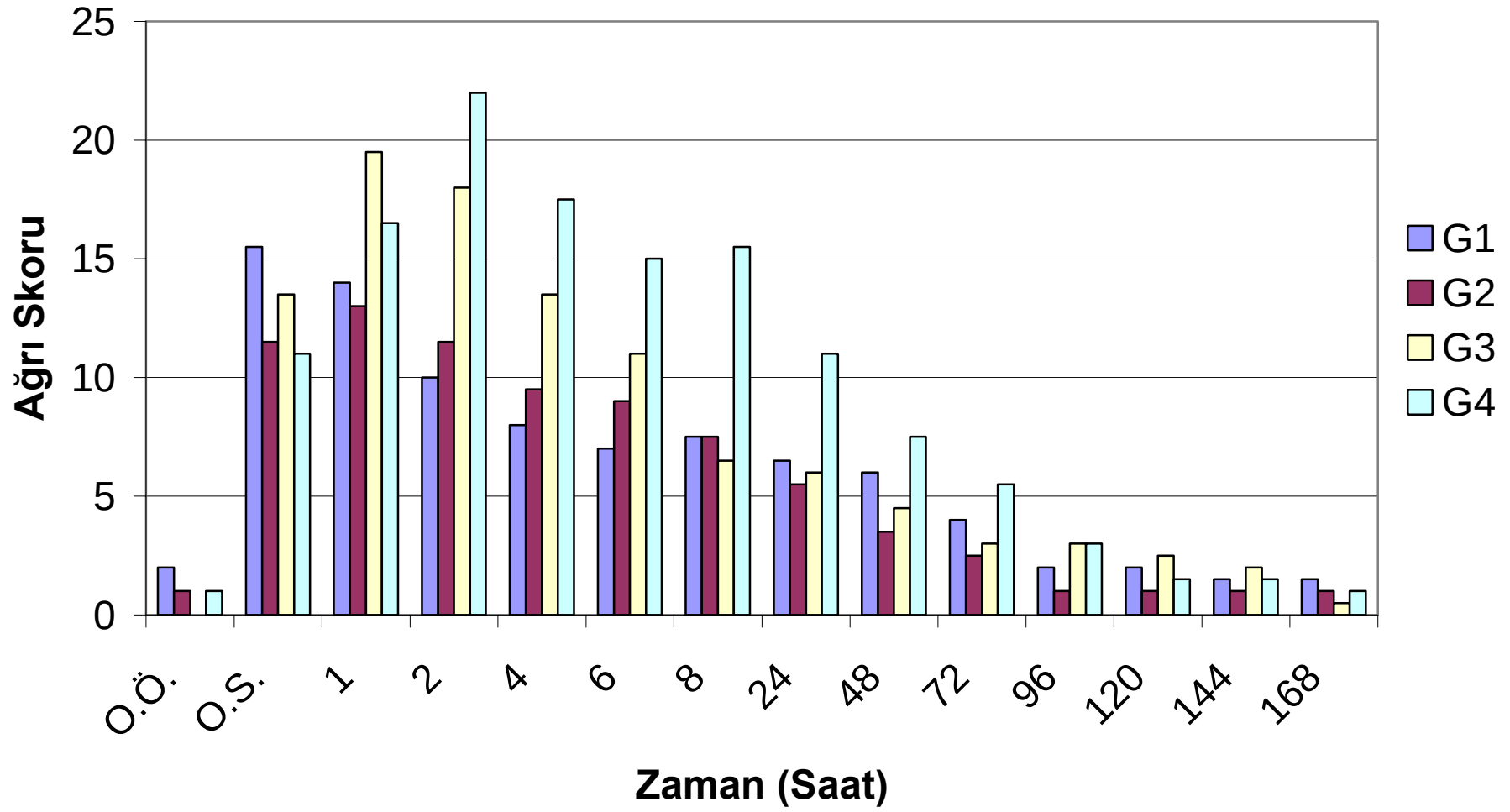
| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                     | <b>G2</b>                     | <b>G3</b>                        | <b>G4</b>                        |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| O.Ö.                | 2.00 $\pm$ 0.75               | 1.00 $\pm$ 0.89               | 0.00 $\pm$ 0.83                  | 1.00 $\pm$ 0.51                  |
| O.S.                | 15.50 $\pm$ 2.19              | 11.50 $\pm$ 3.35              | 13.50 $\pm$ 1.37                 | 11.00 $\pm$ 3.43                 |
| 1                   | 14.00 $\pm$ 1.96 <sup>b</sup> | 13.00 $\pm$ 4.59 <sup>b</sup> | 19.50 $\pm$ 2.48 <sup>a***</sup> | 16.50 $\pm$ 3.25 <sup>a***</sup> |
| 2                   | 10.00 $\pm$ 1.76 <sup>b</sup> | 11.50 $\pm$ 1.54 <sup>b</sup> | 18.00 $\pm$ 2.45 <sup>a***</sup> | 22.00 $\pm$ 2.25 <sup>a***</sup> |
| 4                   | 8.00 $\pm$ 1.16 <sup>b</sup>  | 9.50 $\pm$ 2.42 <sup>b</sup>  | 13.50 $\pm$ 2.76 <sup>b</sup>    | 17.50 $\pm$ 3.27 <sup>a**</sup>  |
| 6                   | 7.00 $\pm$ 2.64 <sup>b</sup>  | 9.00 $\pm$ 1.50 <sup>b</sup>  | 11.00 $\pm$ 1.87 <sup>ab</sup>   | 15.00 $\pm$ 3.62 <sup>a**</sup>  |
| 8                   | 7.50 $\pm$ 3.39 <sup>b</sup>  | 7.50 $\pm$ 1.75 <sup>b</sup>  | 6.50 $\pm$ 2.13 <sup>b</sup>     | 15.50 $\pm$ 3.33 <sup>a**</sup>  |
| 24                  | 6.50 $\pm$ 3.03 <sup>b</sup>  | 5.50 $\pm$ 2.31 <sup>b</sup>  | 6.00 $\pm$ 2.81 <sup>b</sup>     | 11.00 $\pm$ 2.50 <sup>a**</sup>  |
| 48                  | 6.00 $\pm$ 4.27 <sup>ab</sup> | 3.50 $\pm$ 2.68 <sup>b</sup>  | 4.50 $\pm$ 1.86 <sup>b</sup>     | 7.50 $\pm$ 1.54 <sup>a*</sup>    |
| 72                  | 4.00 $\pm$ 3.29               | 2.50 $\pm$ 2.50               | 3.00 $\pm$ 3.44                  | 5.50 $\pm$ 1.86                  |
| 96                  | 2.00 $\pm$ 2.16               | 1.00 $\pm$ 0.89               | 3.00 $\pm$ 0.63                  | 3.00 $\pm$ 1.50                  |
| 120                 | 2.00 $\pm$ 1.03               | 1.00 $\pm$ 1.09               | 2.50 $\pm$ 0.81                  | 1.50 $\pm$ 1.21                  |
| 144                 | 1.50 $\pm$ 1.21               | 1.00 $\pm$ 1.09               | 2.00 $\pm$ 0.63                  | 1.50 $\pm$ 0.81                  |
| 168                 | 1.50 $\pm$ 1.21               | 1.00 $\pm$ 0.75               | 0.50 $\pm$ 0.81                  | 1.00 $\pm$ 0.75                  |

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05), (\*\*: P<0.01), (\*\*\*: P<0.001).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

Grafik 4.11. Gruplar arası ağrı skalasının saatlere göre değişimi.



### 4.3. Kan Gazları ve Kan Sayımı Sonuçları

Grup içi kan Ph, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl) , eritrosit (RBC), hemotokrit (Hct) ve hemoglobin (HGB) değerlerinde grup içi zaman aralıklarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik belirlenmemiştir. Kan parsiyel karbondioksit ( $PCO_2$ ) seviyesinde grup içinde, G1’de 1. saatte, G2’de 1., 2. ve 4. saatlerde, G3’de 1., 2. ve 4. saatlerde, G4’de 1., 2., 4. ve 6. saatlerde başlangıç değerine göre anlamlı ( $P<0.05$ ) düşüşler görülmüştür. Kan parsiyel oksijen ( $PO_2$ ) seviyesinde grup içinde, G1’de 1. saatte, G2’de 1. ve 2. saatte, G3’de 1., 2. ve 4. saatlerde, G4’de 1., 2., 4. ve 6. saatlerde başlangıç değerine göre anlamlı ( $P<0.05$ ) yükselmeler görülmüştür. Kan bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) seviyesinde grup içinde sadece G4’te 2. ve 4. saatlerde başlangıç değerine göre önemli ( $P<0.05$ ) düşüşler belirlenmiştir. Grup içi kan lökosit (WBC) sayısında G1’de 6. ve 8. saatte, G2’de 6. saatte, G3’de 4., 6. ve 8. saatlerde, G4’te 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.05$ ) artışlar bulunmuştur (Tablo 4.13-23).

Gruplar arası kan Ph,  $PCO_2$ ,  $PO_2$ ,  $HCO_3^-$ , Na, K, Cl, RBC, Hct, HGB ve WBC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler belirlenmemiştir (Tablo 4.13-23).

**Tablo 4.13. Farklı gruplarda kan Ph seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>         | <b>G2</b>         | <b>G3</b>         | <b>G4</b>         |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| O.Ö.                | 7.367 $\pm$ 0,069 | 7.352 $\pm$ 0,026 | 7.421 $\pm$ 0.036 | 7.372 $\pm$ 0.029 |
| O.S.                | 7.329 $\pm$ 0,057 | 7.330 $\pm$ 0,037 | 7.404 $\pm$ 0.040 | 7.393 $\pm$ 0.075 |
| 1                   | 7.406 $\pm$ 0,044 | 7.373 $\pm$ 0,026 | 7.397 $\pm$ 0.069 | 7.412 $\pm$ 0.052 |
| 2                   | 7.416 $\pm$ 0,043 | 7.354 $\pm$ 0,055 | 7.437 $\pm$ 0.088 | 7.400 $\pm$ 0.042 |
| 4                   | 7.418 $\pm$ 0,025 | 7.392 $\pm$ 0,032 | 7.410 $\pm$ 0.029 | 7.435 $\pm$ 0.027 |
| 6                   | 7.415 $\pm$ 0,017 | 7.403 $\pm$ 0,033 | 7.435 $\pm$ 0,031 | 7.437 $\pm$ 0.042 |
| 8                   | 7.401 $\pm$ 0,029 | 7.425 $\pm$ 0,009 | 7.416 $\pm$ 0.017 | 7.413 $\pm$ 0.044 |
| 24                  | 7.396 $\pm$ 0,050 | 7.410 $\pm$ 0,029 | 7.434 $\pm$ 0.050 | 7.383 $\pm$ 0.029 |
| 48                  | 7.418 $\pm$ 0,028 | 7.358 $\pm$ 0,014 | 7.427 $\pm$ 0.027 | 7.399 $\pm$ 0.021 |
| 72                  | 7.412 $\pm$ 0,020 | 7.381 $\pm$ 0,042 | 7.428 $\pm$ 0.017 | 7.413 $\pm$ 0.045 |
| 96                  | 7.442 $\pm$ 0,012 | 7.410 $\pm$ 0,029 | 7.434 $\pm$ 0.051 | 7.399 $\pm$ 0.025 |
| 120                 | 7.376 $\pm$ 0,035 | 7.358 $\pm$ 0,014 | 7.428 $\pm$ 0.027 | 7.413 $\pm$ 1.253 |
| 144                 | 7.389 $\pm$ 0,036 | 7.381 $\pm$ 0,042 | 7.430 $\pm$ 0.017 | 7.405 $\pm$ 0.033 |
| 168                 | 7.413 $\pm$ 1,253 | 7.381 $\pm$ 0,043 | 7.431 $\pm$ 0.020 | 7.389 $\pm$ 0.035 |

**O.Ö:Operasyondan Önce**

**O.S: Operasyondan Sonra**

**Tablo 4.14. Farklı gruplarda kan PCO<sub>2</sub>seviyelerinin ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mmHg) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                      | <b>G2</b>                      | <b>G3</b>                       | <b>G4</b>                       |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| O.Ö.                | 30.20 $\pm$ 4.83 <sup>a</sup>  | 31.35 $\pm$ 5.72 <sup>a</sup>  | 33.70 $\pm$ 1.57 <sup>a</sup>   | 35.85 $\pm$ 6.21 <sup>a</sup>   |
| O.S.                | 33.75 $\pm$ 6.92 <sup>a</sup>  | 34.70 $\pm$ 4.79 <sup>a</sup>  | 33.60 $\pm$ 5.54 <sup>a</sup>   | 36.60 $\pm$ 5.78 <sup>a</sup>   |
| 1                   | 27.05 $\pm$ 3.80 <sup>b*</sup> | 28.90 $\pm$ 1.89 <sup>b*</sup> | 29.00 $\pm$ 4.54 <sup>b*</sup>  | 32.00 $\pm$ 1.49 <sup>b*</sup>  |
| 2                   | 29.65 $\pm$ 5.66 <sup>a</sup>  | 27.40 $\pm$ 3.58 <sup>b*</sup> | 26.55 $\pm$ 6.30 <sup>c*</sup>  | 29.20 $\pm$ 4.07 <sup>bc*</sup> |
| 4                   | 31.64 $\pm$ 3.57 <sup>a</sup>  | 29.70 $\pm$ 4.04 <sup>a*</sup> | 30.45 $\pm$ 2.85 <sup>b*</sup>  | 27.80 $\pm$ 3.50 <sup>c*</sup>  |
| 6                   | 29.65 $\pm$ 3.19 <sup>a</sup>  | 29.15 $\pm$ 1.17 <sup>a*</sup> | 31.45 $\pm$ 2.64 <sup>ab*</sup> | 30.70 $\pm$ 5.92 <sup>b*</sup>  |
| 8                   | 29.60 $\pm$ 4.49 <sup>a</sup>  | 29.25 $\pm$ 4.28 <sup>a*</sup> | 31.50 $\pm$ 4.11 <sup>ab</sup>  | 34.30 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>   |
| 24                  | 34.60 $\pm$ 5.46 <sup>a</sup>  | 31.30 $\pm$ 2.37 <sup>a</sup>  | 33.90 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>   | 34.75 $\pm$ 1.23 <sup>a</sup>   |
| 48                  | 33.25 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>  | 29.95 $\pm$ 4.56 <sup>a</sup>  | 34.20 $\pm$ 2.61 <sup>a</sup>   | 35.05 $\pm$ 3.4 <sup>a</sup>    |
| 72                  | 32.20 $\pm$ 2.16 <sup>a</sup>  | 34.10 $\pm$ 1.67 <sup>a</sup>  | 34.95 $\pm$ 3.14 <sup>a</sup>   | 36.45 $\pm$ 5.15 <sup>a</sup>   |
| 96                  | 34.35 $\pm$ 1.08 <sup>a</sup>  | 31.30 $\pm$ 2.37 <sup>a</sup>  | 34.00 $\pm$ 1.47 <sup>a</sup>   | 34.75 $\pm$ 4.68 <sup>a</sup>   |
| 120                 | 29.95 $\pm$ 4.06 <sup>a</sup>  | 29.95 $\pm$ 4.56 <sup>a</sup>  | 34.50 $\pm$ 1.94 <sup>a</sup>   | 33.05 $\pm$ 2.92 <sup>a</sup>   |
| 144                 | 32.25 $\pm$ 5.14 <sup>a</sup>  | 34.15 $\pm$ 1.67 <sup>a</sup>  | 35.15 $\pm$ 3.18 <sup>a</sup>   | 34.60 $\pm$ 15.60 <sup>a</sup>  |
| 168                 | 30.75 $\pm$ 4.68 <sup>a</sup>  | 34.25 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>  | 34.90 $\pm$ 3.42 <sup>a</sup>   | 36.25 $\pm$ 5.14 <sup>a</sup>   |

<sup>a,b</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05).

O.Ö:Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

**Tablo 4.15. Farklı gruplarda kan PO<sub>2</sub> seviyelerinin ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mmHg) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>                       | <b>G2</b>                       | <b>G3</b>                       | <b>G4</b>                       |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| O.Ö.                | 42.90 $\pm$ 8.08 <sup>b</sup>   | 48.50 $\pm$ 18.40 <sup>b</sup>  | 39.30 $\pm$ 6.17 <sup>b</sup>   | 44.00 $\pm$ 5.69 <sup>c</sup>   |
| O.S.                | 41.15 $\pm$ 7.31 <sup>b</sup>   | 45.00 $\pm$ 13.34 <sup>b</sup>  | 41.55 $\pm$ 17.78 <sup>b</sup>  | 44.50 $\pm$ 23.86 <sup>c</sup>  |
| 1                   | 45.80 $\pm$ 5.46 <sup>a*</sup>  | 62.35 $\pm$ 4.01 <sup>a*</sup>  | 53.10 $\pm$ 15.53 <sup>a*</sup> | 54.90 $\pm$ 15.88 <sup>a*</sup> |
| 2                   | 46.25 $\pm$ 11.42 <sup>a*</sup> | 54.00 $\pm$ 13.33 <sup>a*</sup> | 53.25 $\pm$ 8.16 <sup>a*</sup>  | 58.40 $\pm$ 22.67 <sup>a*</sup> |
| 4                   | 43.05 $\pm$ 6.08 <sup>ab</sup>  | 47.90 $\pm$ 10.63 <sup>b</sup>  | 50.75 $\pm$ 17.09 <sup>a*</sup> | 58.90 $\pm$ 6.98 <sup>a*</sup>  |
| 6                   | 42.30 $\pm$ 7.51 <sup>b</sup>   | 45.95 $\pm$ 18.28 <sup>b</sup>  | 40.60 $\pm$ 7.69 <sup>b</sup>   | 47.10 $\pm$ 7.16 <sup>b*</sup>  |
| 8                   | 37.20 $\pm$ 14.52 <sup>b</sup>  | 45.00 $\pm$ 23.83 <sup>b</sup>  | 41.00 $\pm$ 6.63 <sup>b</sup>   | 45.00 $\pm$ 19.65 <sup>c</sup>  |
| 24                  | 38.60 $\pm$ 13.97 <sup>b</sup>  | 44.60 $\pm$ 15.73 <sup>b</sup>  | 37.90 $\pm$ 5.00 <sup>b</sup>   | 45.70 $\pm$ 4.19 <sup>c</sup>   |
| 48                  | 39.35 $\pm$ 8.56 <sup>b</sup>   | 47.50 $\pm$ 6.87 <sup>b</sup>   | 41.35 $\pm$ 10.77 <sup>b</sup>  | 45.60 $\pm$ 5.16 <sup>c</sup>   |
| 72                  | 39.45 $\pm$ 5.70 <sup>b</sup>   | 50.25 $\pm$ 11.71 <sup>b</sup>  | 40.55 $\pm$ 6.84 <sup>b</sup>   | 43.95 $\pm$ 12.33 <sup>c</sup>  |
| 96                  | 38.70 $\pm$ 3.95 <sup>b</sup>   | 44.60 $\pm$ 15.67 <sup>b</sup>  | 38.80 $\pm$ 5.03 <sup>b</sup>   | 45.80 $\pm$ 3.25 <sup>c</sup>   |
| 120                 | 41.90 $\pm$ 7.80 <sup>b</sup>   | 46.90 $\pm$ 6.90 <sup>b</sup>   | 41.30 $\pm$ 11.03 <sup>b</sup>  | 41.60 $\pm$ 3.12 <sup>c</sup>   |
| 144                 | 39.55 $\pm$ 10.84 <sup>b</sup>  | 50.40 $\pm$ 11.99 <sup>b</sup>  | 40.65 $\pm$ 6.66 <sup>b</sup>   | 44.90 $\pm$ 6.45 <sup>c</sup>   |
| 168                 | 39.80 $\pm$ 3.25 <sup>b</sup>   | 50.70 $\pm$ 11.60 <sup>b</sup>  | 40.50 $\pm$ 6.48 <sup>b</sup>   | 41.55 $\pm$ 10.84 <sup>c</sup>  |

<sup>a,b</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05).

O.Ö: Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

**Tablo 4.16. Farklı gruplarda kan HCO<sub>3</sub> seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mmol/L) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>        | <b>G2</b>        | <b>G3</b>         | <b>G4</b>                      |
|---------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------------------|
| O.Ö.                | 18.95 $\pm$ 3.45 | 16.40 $\pm$ 2.67 | 19.80 $\pm$ 2.19  | 20.55 $\pm$ 3.48 <sup>a</sup>  |
| O.S.                | 21.15 $\pm$ 3.07 | 19.20 $\pm$ 1.26 | 20.60 $\pm$ 2.37  | 20.60 $\pm$ 0.93 <sup>a</sup>  |
| 1                   | 17.45 $\pm$ 1.98 | 17.90 $\pm$ 1.94 | 21.50 $\pm$ 2.27  | 21.30 $\pm$ 2.80 <sup>a</sup>  |
| 2                   | 17.00 $\pm$ 3.11 | 16.60 $\pm$ 3.13 | 19.85 $\pm$ 1.64  | 18.05 $\pm$ 2.77 <sup>b*</sup> |
| 4                   | 19.90 $\pm$ 1.54 | 17.10 $\pm$ 1.87 | 18.75 $\pm$ 1.822 | 16.10 $\pm$ 1.94 <sup>b*</sup> |
| 6                   | 18.65 $\pm$ 1.71 | 15.30 $\pm$ 0.54 | 18.30 $\pm$ 1.958 | 19.90 $\pm$ 5.48 <sup>a</sup>  |
| 8                   | 17.90 $\pm$ 2.28 | 16.40 $\pm$ 2.80 | 19.80 $\pm$ 2.93  | 20.30 $\pm$ 3.64 <sup>a</sup>  |
| 24                  | 21.75 $\pm$ 1.89 | 17.10 $\pm$ 1.84 | 21.95 $\pm$ 2.17  | 20.10 $\pm$ 1.56 <sup>a</sup>  |
| 48                  | 21.75 $\pm$ 2.40 | 16.90 $\pm$ 2.71 | 21.80 $\pm$ 1.92  | 19.00 $\pm$ 2.68 <sup>ab</sup> |
| 72                  | 20.15 $\pm$ 1.68 | 19.45 $\pm$ 2.89 | 23.00 $\pm$ 2.26  | 19.65 $\pm$ 2.97 <sup>a</sup>  |
| 96                  | 18.80 $\pm$ 3.07 | 17.20 $\pm$ 1.84 | 22.30 $\pm$ 2.27  | 20.10 $\pm$ 1.90 <sup>a</sup>  |
| 120                 | 18.40 $\pm$ 2.77 | 17.00 $\pm$ 2.71 | 21.95 $\pm$ 1.92  | 19.90 $\pm$ 1.83 <sup>a</sup>  |
| 144                 | 20.70 $\pm$ 1.55 | 20.35 $\pm$ 2.89 | 23.15 $\pm$ 2.20  | 20.75 $\pm$ 1.88 <sup>a</sup>  |
| 168                 | 20.10 $\pm$ 1.90 | 19.25 $\pm$ 2.90 | 22.40 $\pm$ 2.80  | 20.70 $\pm$ 1.55 <sup>a</sup>  |

<sup>a,b</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05).

O.Ö: Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

**Tablo 4.17. Farklı gruplarda kan Na seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mmol/L) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>         | <b>G2</b>          | <b>G3</b>         | <b>G4</b>          |
|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| O.Ö.                | 148.50 $\pm$ 4.59 | 156.00 $\pm$ 3.20  | 148.00 $\pm$ 3.44 | 157.00 $\pm$ 8.41  |
| O.S.                | 148.00 $\pm$ 3.02 | 159.00 $\pm$ 2.59  | 148.50 $\pm$ 8.38 | 156.50 $\pm$ 4.14  |
| 1                   | 150.50 $\pm$ 7.66 | 161.00 $\pm$ 4.79  | 149.50 $\pm$ 7.79 | 157.00 $\pm$ 5.76  |
| 2                   | 151.00 $\pm$ 6.11 | 159.00 $\pm$ 6.06  | 147.00 $\pm$ 5.82 | 160.00 $\pm$ 8.16  |
| 4                   | 148.50 $\pm$ 3.66 | 162.00 $\pm$ 4.12  | 149.00 $\pm$ 5.31 | 163.00 $\pm$ 6.28  |
| 6                   | 147.50 $\pm$ 5.13 | 161.00 $\pm$ 3.14  | 147.00 $\pm$ 5.51 | 155.50 $\pm$ 6.51  |
| 8                   | 147.50 $\pm$ 7.53 | 155.00 $\pm$ 9.61  | 149.50 $\pm$ 3.39 | 159.00 $\pm$ 11.72 |
| 24                  | 146.00 $\pm$ 7.17 | 153.00 $\pm$ 7.20  | 147.50 $\pm$ 6.75 | 162.50 $\pm$ 8.73  |
| 48                  | 148.00 $\pm$ 5.22 | 160.00 $\pm$ 2.82  | 146.50 $\pm$ 4.36 | 160.50 $\pm$ 6.91  |
| 72                  | 148.50 $\pm$ 7.08 | 162.50 $\pm$ 8.53  | 153.50 $\pm$ 4.76 | 162.00 $\pm$ 9.12  |
| 96                  | 154.50 $\pm$ 6.02 | 156.00 $\pm$ 10.07 | 152.00 $\pm$ 7.01 | 162.50 $\pm$ 9.50  |
| 120                 | 162.00 $\pm$ 4.83 | 160.00 $\pm$ 1.22  | 151.00 $\pm$ 4.36 | 154.50 $\pm$ 7.17  |
| 144                 | 158.50 $\pm$ 7.73 | 159.50 $\pm$ 7.94  | 154.50 $\pm$ 5.19 | 158.50 $\pm$ 8.12  |
| 168                 | 156.50 $\pm$ 9.50 | 161.50 $\pm$ 9.46  | 153.00 $\pm$ 7.97 | 156.50 $\pm$ 7.73  |

**O.Ö:Operasyondan Önce**

**O.S: Operasyondan Sonra**

**Tablo 4.18. Farklı gruplarda kan K seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mmol/L) (n=6).**

| <b>Zaman<br/>(Saat)</b> | <b>G1</b>       | <b>G2</b>       | <b>G3</b>       | <b>G4</b>       |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| O.Ö.                    | 3.28 $\pm$ 0.31 | 3.11 $\pm$ 0.67 | 3.28 $\pm$ 0.22 | 3.29 $\pm$ 0.64 |
| O.S.                    | 3.34 $\pm$ 0.63 | 3.21 $\pm$ 0.18 | 2.93 $\pm$ 0.46 | 3.34 $\pm$ 0.37 |
| 1                       | 2.58 $\pm$ 0.22 | 2.61 $\pm$ 0.38 | 3.32 $\pm$ 0.34 | 3.46 $\pm$ 0.56 |
| 2                       | 2.57 $\pm$ 0.25 | 2.52 $\pm$ 0.49 | 2.85 $\pm$ 0.80 | 3.19 $\pm$ 0.67 |
| 4                       | 2.86 $\pm$ 0.28 | 2.54 $\pm$ 0.39 | 2.67 $\pm$ 0.63 | 2.79 $\pm$ 0.82 |
| 6                       | 2.89 $\pm$ 0.08 | 2.43 $\pm$ 0.41 | 3.01 $\pm$ 0.44 | 3.17 $\pm$ 0.47 |
| 8                       | 2.66 $\pm$ 0.23 | 2.41 $\pm$ 0.30 | 2.89 $\pm$ 0.43 | 2.79 $\pm$ 0.36 |
| 24                      | 2.91 $\pm$ 0.46 | 2.87 $\pm$ 0.42 | 3.25 $\pm$ 0.20 | 2.64 $\pm$ 0.44 |
| 48                      | 3.00 $\pm$ 0.32 | 2.99 $\pm$ 0.53 | 3.47 $\pm$ 0.28 | 3.06 $\pm$ 0.53 |
| 72                      | 3.35 $\pm$ 0.17 | 3.08 $\pm$ 0.30 | 3.45 $\pm$ 0.45 | 2.86 $\pm$ 0.46 |
| 96                      | 3.26 $\pm$ 0.41 | 2.88 $\pm$ 0.42 | 3.26 $\pm$ 0.18 | 2.74 $\pm$ 0.40 |
| 120                     | 3.33 $\pm$ 0.30 | 3.02 $\pm$ 0.53 | 3.48 $\pm$ 0.28 | 3.80 $\pm$ 0.52 |
| 144                     | 3.14 $\pm$ 0.40 | 3.09 $\pm$ 0.30 | 3.40 $\pm$ 0.44 | 3.20 $\pm$ 0.29 |
| 168                     | 2.74 $\pm$ 0.28 | 3.06 $\pm$ 0.31 | 3.37 $\pm$ 0.52 | 3.14 $\pm$ 0.30 |

**O.Ö:Operasyondan Önce**

**O.S: Operasyondan Sonra**

**Tablo 4.19. Farklı gruplarda kan Cl seviyelerinin ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (mmol/L) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>         | <b>G2</b>         | <b>G3</b>          | <b>G4</b>         |
|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| O.Ö.                | 104.50 $\pm$ 6.15 | 113.00 $\pm$ 6.72 | 109.50 $\pm$ 11.44 | 115.00 $\pm$ 7.65 |
| O.S.                | 104.50 $\pm$ 8.26 | 112.00 $\pm$ 4.49 | 105.00 $\pm$ 6.43  | 112.00 $\pm$ 2.25 |
| 1                   | 109.50 $\pm$ 7.50 | 116.00 $\pm$ 2.86 | 110.00 $\pm$ 3.51  | 114.00 $\pm$ 3.29 |
| 2                   | 104.50 $\pm$ 6.35 | 117.00 $\pm$ 2.40 | 107.00 $\pm$ 10.88 | 114.00 $\pm$ 6.42 |
| 4                   | 107.00 $\pm$ 5.89 | 118.00 $\pm$ 2.68 | 114.00 $\pm$ 9.55  | 118.00 $\pm$ 6.93 |
| 6                   | 108.50 $\pm$ 6.13 | 118.00 $\pm$ 2.40 | 110.00 $\pm$ 7.21  | 117.50 $\pm$ 5.32 |
| 8                   | 106.50 $\pm$ 7.41 | 118.50 $\pm$ 2.68 | 112.50 $\pm$ 9.27  | 116.50 $\pm$ 7.15 |
| 24                  | 108.50 $\pm$ 6.55 | 115.50 $\pm$ 2.93 | 111.50 $\pm$ 7.76  | 118.50 $\pm$ 4.18 |
| 48                  | 102.00 $\pm$ 5.75 | 116.00 $\pm$ 3.14 | 113.00 $\pm$ 6.21  | 116.50 $\pm$ 1.83 |
| 72                  | 103.50 $\pm$ 7.19 | 114.00 $\pm$ 1.10 | 113.50 $\pm$ 7.69  | 115.50 $\pm$ 7.15 |
| 96                  | 106.00 $\pm$ 5.97 | 112.50 $\pm$ 1.86 | 112.50 $\pm$ 7.76  | 119.00 $\pm$ 3.78 |
| 120                 | 114.50 $\pm$ 3.25 | 115.50 $\pm$ 2.66 | 114.00 $\pm$ 6.21  | 117.50 $\pm$ 2.35 |
| 144                 | 111.00 $\pm$ 7.41 | 119.50 $\pm$ 3.72 | 112.50 $\pm$ 5.43  | 118.00 $\pm$ 6.99 |
| 168                 | 109.00 $\pm$ 3.78 | 118.50 $\pm$ 4.55 | 116.50 $\pm$ 7.7   | 117.00 $\pm$ 7.41 |

**O.Ö:Operasyondan Önce**  
**O.S: Operasyondan Sonra**

**Tablo 4.20. Farklı gruplarda kan RBC sayılarının ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) ( $10^6/\text{mm}^3$ ) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>       | <b>G2</b>       | <b>G3</b>       | <b>G4</b>       |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| O.Ö.                | 7.19 $\pm$ 0.99 | 8.20 $\pm$ 0.98 | 8.04 $\pm$ 0.71 | 7.39 $\pm$ 1.19 |
| O.S.                | 6.63 $\pm$ 1.27 | 7.55 $\pm$ 0.65 | 7.39 $\pm$ 1.16 | 7.23 $\pm$ 1.14 |
| 1                   | 6.68 $\pm$ 0.89 | 8.12 $\pm$ 0.58 | 7.34 $\pm$ 1.20 | 7.70 $\pm$ 1.16 |
| 2                   | 6.65 $\pm$ 1.06 | 7.80 $\pm$ 0.75 | 7.48 $\pm$ 1.12 | 7.80 $\pm$ 0.62 |
| 4                   | 6.47 $\pm$ 1.03 | 7.86 $\pm$ 0.63 | 7.31 $\pm$ 0.90 | 7.76 $\pm$ 0.61 |
| 6                   | 6.48 $\pm$ 0.84 | 7.48 $\pm$ 0.58 | 7.17 $\pm$ 1.13 | 7.77 $\pm$ 0.78 |
| 8                   | 6.68 $\pm$ 0.76 | 7.29 $\pm$ 0.26 | 7.38 $\pm$ 0.69 | 7.67 $\pm$ 0.58 |
| 24                  | 6.92 $\pm$ 0.35 | 8.11 $\pm$ 0.61 | 7.46 $\pm$ 0.52 | 7.67 $\pm$ 0.44 |
| 48                  | 6.39 $\pm$ 0.86 | 6.68 $\pm$ 0.90 | 7.68 $\pm$ 0.82 | 7.02 $\pm$ 0.53 |
| 72                  | 6.95 $\pm$ 1.44 | 6.92 $\pm$ 0.60 | 7.30 $\pm$ 0.78 | 7.28 $\pm$ 0.62 |
| 96                  | 7.81 $\pm$ 0.45 | 8.18 $\pm$ 0.82 | 7.47 $\pm$ 0.45 | 7.40 $\pm$ 0.45 |
| 120                 | 6.72 $\pm$ 0.28 | 6.64 $\pm$ 0.20 | 7.68 $\pm$ 0.71 | 7.19 $\pm$ 0.33 |
| 144                 | 7.29 $\pm$ 0.88 | 6.93 $\pm$ 0.60 | 7.33 $\pm$ 0.86 | 7.21 $\pm$ 0.60 |
| 168                 | 7.40 $\pm$ 0.45 | 6.94 $\pm$ 0.58 | 7.29 $\pm$ 0.75 | 7.29 $\pm$ 0.88 |

**O.Ö:Operasyondan Önce**

**O.S: Operasyondan Sonra**

**Tablo 4.21. Farklı gruplarda kan Hct yüzdesinin ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (%) (n=6).**

| Zaman (Saat) | G1               | G2               | G3               | G4               |
|--------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| O.Ö.         | 48.05 $\pm$ 6.78 | 54.65 $\pm$ 7.03 | 49.50 $\pm$ 6.50 | 49.85 $\pm$ 8.04 |
| O.S.         | 44.75 $\pm$ 8.39 | 50.85 $\pm$ 3.57 | 49.35 $\pm$ 9.54 | 49.00 $\pm$ 8.93 |
| 1            | 46.55 $\pm$ 5.62 | 55.10 $\pm$ 4.32 | 47.90 $\pm$ 9.13 | 53.15 $\pm$ 8.22 |
| 2            | 46.35 $\pm$ 6.91 | 51.90 $\pm$ 4.59 | 48.85 $\pm$ 8.18 | 52.70 $\pm$ 3.30 |
| 4            | 43.25 $\pm$ 7.45 | 53.35 $\pm$ 3.45 | 47.25 $\pm$ 6.45 | 54.00 $\pm$ 4.92 |
| 6            | 42.65 $\pm$ 6.04 | 49.90 $\pm$ 3.33 | 46.25 $\pm$ 9.27 | 52.70 $\pm$ 6.47 |
| 8            | 46.15 $\pm$ 6.56 | 48.40 $\pm$ 1.10 | 47.65 $\pm$ 4.74 | 50.25 $\pm$ 4.69 |
| 24           | 48.30 $\pm$ 3.75 | 52.10 $\pm$ 4.24 | 49.25 $\pm$ 4.52 | 52.00 $\pm$ 1.54 |
| 48           | 43.40 $\pm$ 8.75 | 44.30 $\pm$ 4.79 | 50.05 $\pm$ 5.91 | 45.50 $\pm$ 4.82 |
| 72           | 45.70 $\pm$ 8.20 | 47.10 $\pm$ 3.56 | 48.10 $\pm$ 6.35 | 48.60 $\pm$ 5.49 |
| 96           | 52.05 $\pm$ 3.92 | 52.20 $\pm$ 4.42 | 49.35 $\pm$ 4.52 | 52.50 $\pm$ 1.52 |
| 120          | 45.15 $\pm$ 4.85 | 44.40 $\pm$ 4.79 | 50.60 $\pm$ 6.01 | 47.80 $\pm$ 3.50 |
| 144          | 50.10 $\pm$ 5.70 | 47.20 $\pm$ 3.56 | 48.20 $\pm$ 6.49 | 50.20 $\pm$ 6.17 |
| 168          | 52.50 $\pm$ 1.52 | 47.30 $\pm$ 3.57 | 48.35 $\pm$ 6.74 | 50.10 $\pm$ 5.70 |

**O.Ö:Operasyondan Önce**

**O.S: Operasyondan Sonra**

**Tablo 4.22. Farklı gruplarda kan WBC sayılarının ortalama değeri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) ( $10^3/\text{mm}^3$ ) (n=6).**

| Zaman (Saat) | G1                             | G2                             | G3                             | G4                              |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| O.Ö.         | 11.85 $\pm$ 3.09 <sup>b</sup>  | 9.95 $\pm$ 0.90 <sup>c</sup>   | 9.15 $\pm$ 2.00 <sup>b</sup>   | 8.60 $\pm$ 2.05 <sup>c</sup>    |
| O.S.         | 9.20 $\pm$ 2.32 <sup>b</sup>   | 8.90 $\pm$ 1.00 <sup>c</sup>   | 9.95 $\pm$ 2.30 <sup>b</sup>   | 8.95 $\pm$ 1.43 <sup>c</sup>    |
| 1            | 9.80 $\pm$ 1.83 <sup>b</sup>   | 10.00 $\pm$ 0.46 <sup>c</sup>  | 10.30 $\pm$ 1.55 <sup>b</sup>  | 9.00 $\pm$ 1.17 <sup>c</sup>    |
| 2            | 11.00 $\pm$ 2.67 <sup>b</sup>  | 11.10 $\pm$ 1.17 <sup>c</sup>  | 11.95 $\pm$ 1.30 <sup>b</sup>  | 11.10 $\pm$ 2.29 <sup>b*</sup>  |
| 4            | 11.60 $\pm$ 2.83 <sup>b</sup>  | 12.70 $\pm$ 1.55 <sup>c</sup>  | 14.20 $\pm$ 3.45 <sup>a*</sup> | 13.75 $\pm$ 1.14 <sup>a*</sup>  |
| 6            | 14.20 $\pm$ 3.70 <sup>a*</sup> | 14.55 $\pm$ 2.41 <sup>a*</sup> | 14.20 $\pm$ 2.06 <sup>a*</sup> | 14.55 $\pm$ 3.88 <sup>a*</sup>  |
| 8            | 14.10 $\pm$ 4.27 <sup>a*</sup> | 12.20 $\pm$ 2.62 <sup>c</sup>  | 12.15 $\pm$ 3.99 <sup>a*</sup> | 12.20 $\pm$ 6.28 <sup>ab*</sup> |
| 24           | 12.15 $\pm$ 1.44 <sup>b</sup>  | 12.80 $\pm$ 2.15 <sup>c</sup>  | 11.45 $\pm$ 3.65 <sup>ab</sup> | 10.75 $\pm$ 1.71 <sup>b*</sup>  |
| 48           | 12.90 $\pm$ 5.19 <sup>b</sup>  | 10.60 $\pm$ 0.75 <sup>c</sup>  | 11.85 $\pm$ 3.64 <sup>ab</sup> | 10.10 $\pm$ 3.10 <sup>bc</sup>  |
| 72           | 12.35 $\pm$ 4.23 <sup>b</sup>  | 10.30 $\pm$ 1.10 <sup>c</sup>  | 10.60 $\pm$ 2.43 <sup>b</sup>  | 10.05 $\pm$ 2.43 <sup>bc</sup>  |
| 96           | 11.15 $\pm$ 2.41 <sup>b</sup>  | 10.80 $\pm$ 2.24 <sup>c</sup>  | 11.55 $\pm$ 3.64 <sup>ab</sup> | 9.85 $\pm$ 1.80 <sup>c</sup>    |
| 120          | 10.75 $\pm$ 0.59 <sup>b</sup>  | 10.75 $\pm$ 0.73 <sup>c</sup>  | 10.95 $\pm$ 1.82 <sup>b</sup>  | 9.55 $\pm$ 1.25 <sup>c</sup>    |
| 144          | 9.95 $\pm$ 1.98 <sup>b</sup>   | 10.40 $\pm$ 1.10 <sup>c</sup>  | 9.90 $\pm$ 2.27 <sup>b</sup>   | 9.45 $\pm$ 1.76 <sup>c</sup>    |
| 168          | 10.55 $\pm$ 1.80 <sup>b</sup>  | 9.30 $\pm$ 0.82 <sup>c</sup>   | 9.55 $\pm$ 3.64 <sup>b</sup>   | 7.95 $\pm$ 1.98 <sup>c</sup>    |

<sup>a,b,c</sup>: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (\*: P< 0.05).

O.Ö: Operasyondan Önce

O.S: Operasyondan Sonra

**Tablo 4.23. Farklı gruplarda kan HGB seviyelerinin ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma) (g/dl) (n=6).**

| <b>Zaman (Saat)</b> | <b>G1</b>        | <b>G2</b>        | <b>G3</b>        | <b>G4</b>        |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| O.Ö.                | 14.50 $\pm$ 1.77 | 14.85 $\pm$ 2.21 | 15.55 $\pm$ 1.44 | 13.90 $\pm$ 2.36 |
| O.S.                | 12.90 $\pm$ 1.95 | 15.10 $\pm$ 0.91 | 14.30 $\pm$ 2.07 | 14.45 $\pm$ 1.94 |
| 1                   | 13.70 $\pm$ 1.54 | 15.50 $\pm$ 1.20 | 14.35 $\pm$ 2.30 | 14.85 $\pm$ 2.20 |
| 2                   | 12.30 $\pm$ 3.86 | 15.30 $\pm$ 1.36 | 14.70 $\pm$ 2.25 | 15.30 $\pm$ 1.39 |
| 4                   | 12.60 $\pm$ 1.90 | 14.55 $\pm$ 1.04 | 14.10 $\pm$ 1.80 | 14.20 $\pm$ 1.03 |
| 6                   | 12.65 $\pm$ 1.50 | 14.65 $\pm$ 0.89 | 13.90 $\pm$ 2.16 | 14.60 $\pm$ 1.06 |
| 8                   | 10.90 $\pm$ 1.77 | 14.40 $\pm$ 0.55 | 14.10 $\pm$ 1.49 | 14.85 $\pm$ 1.08 |
| 24                  | 11.85 $\pm$ 0.89 | 15.40 $\pm$ 1.13 | 14.95 $\pm$ 1.25 | 14.65 $\pm$ 1.07 |
| 48                  | 13.70 $\pm$ 1.27 | 13.30 $\pm$ 1.58 | 15.05 $\pm$ 1.97 | 13.20 $\pm$ 0.39 |
| 72                  | 12.75 $\pm$ 2.38 | 13.95 $\pm$ 1.11 | 14.05 $\pm$ 1.64 | 14.30 $\pm$ 0.84 |
| 96                  | 14.15 $\pm$ 1.25 | 15.55 $\pm$ 1.14 | 15.05 $\pm$ 1.25 | 14.65 $\pm$ 1.22 |
| 120                 | 13.95 $\pm$ 1.69 | 13.30 $\pm$ 1.57 | 15.15 $\pm$ 1.72 | 12.75 $\pm$ 1.18 |
| 144                 | 14.25 $\pm$ 1.34 | 14.10 $\pm$ 0.84 | 13.50 $\pm$ 1.13 | 13.90 $\pm$ 1.68 |
| 168                 | 14.65 $\pm$ 1.22 | 13.00 $\pm$ 0.66 | 14.70 $\pm$ 0.97 | 14.25 $\pm$ 1.34 |

**O.Ö:Operasyondan Önce**

**O.S: Operasyondan Sonra**

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Veteriner pratikte ağrı tedavisinin planlanması ve uygulanması son derece güçtür. Hayvanlardaki ağrının algılanması, sözlü iletişimin olmayışından dolayı son derece zordur ve bu yüzden tanımlanması sınırlıdır. Her hayvan türünün ve hatta aynı türden hayvanların ağrıya karşı gösterdikleri davranış farklıdır. Aynı uyarıya karşı bazı hayvanlar çok şiddetli ağrı semptomları gösterdikleri halde bazıları göstermezler. Bu yüzden hayvanların ne kadar şiddette ve ne kadar zaman ağrı çektiklerini belirlemek zorlaşmaktadır (Morton ve Griffiths 1985, Johnson ve ark 1993, Dohoo 1996, Ansah ve ark 2002, Lafuente ve ark 2005).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde birçok ilaç ve yöntem günümüzde etkin olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde bu anlamda, veteriner pratikte en fazla NSAI ilaçlar kullanılmaktadır. NSAI ilaçların analjezik etkileri arasıdonik asit'den prostaglandinlerin ve diğer bazı prostanoidlerin (tromboksan, prostasiklin, leukotrienler) şekillenmesini katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmelerine bağlanmaktadır. Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 adında 2 tane isoformu bulunmaktadır. COX-1'in renal kan akımının düzenlenmesi ve gastrik mukus üretiminin düzenlenmesi gibi fizyolojik görevleri vardır. COX-2 ise hasarlı veya yangılı dokulardaki prostaglandinlerin ve prostanoidlerin oluşmasını sağlar (Mathews ve ark 1996, Fox ve Johnston 1997, Lobetti ve Joubert 2000, Zhu ve ark 2003, Deneuche ve ark 2004, Lafuente ve ark 2005, Dziki ve ark 2006, Kroin ve ark 2006, Martin ve ark 2006). Carprofen, karbozol grubu propionik asit deriveresi bir NSAI ilaçtır. Özellikle dejeneratif eklem hastalıklarından kaynaklanan ağrıyı kontrol altına almada oldukça etkili olmasının yanında, postoperatif yumuşak doku ve ortopedik ağrıların engellenmesinde de oldukça etkilidir (Nolan ve Reid 1993). Carprofenin COX-2 seçiciliği COX-1'den daha fazladır (Lascelles ve ark 1994, Mathews 1996, Fox ve Johnston 1997, Paddelfort 1999, Pascoe 2000, Grisneaux ve ark 2003, Laredo ve ark 2004, Leece ve ark 2005, Slingsby ve ark 2006). NSAI ilaçların gastrointestinal hemoraji, kanama zamanının uzaması ve böbrek hasarına neden olmaları gibi önemli yan etkileri bulunmaktadır. Fakat carprofenin COX-2 seçiciliğinden dolayı bu yan etkileri daha düşüktür (Nolan ve Reid 1993, Lascelles ve ark 1994, Leece ve ark 2005, Slingsby ve ark 2006). McKellar ve ark (1990) yaptıkları çalışmada köpeklerle 14 gün boyunca günlük 9 mg/kg dozunda carprofen uygulamışlar ve pıhtılaşma zamanında değişikliğe rastlamamışlardır. Aynı araştırmacılar hayvanlardan dışkı örnekleri toplamış ve dışkıda kan olup olmadığına bakmışlar ve dışkıda gizli kan rastlamamışlardır. Sunulan çalışmada carprofen uygulanan iki gruptaki (G1, G2)

hayvanların hiçbirinde sayılan yan etkilere rastlanılmadı. Bu durum literatür verilere uygunluk göstermekte olup (McKellar ve ark 1990), ilacın dört defa uygulanmış olması, tedavinin uzun süre devam ettirilmemesi buna neden olabilir.

Canlılar artan fiziksel ve ruhsal etkilere karşı uyum sağlayabilmek için bir takım hormonlar salgırlar. Bu hormonlar canlının stres faktörlerine karşı dayanma ve adapte olma gücünü arttırırlar. Bunlar stres hormonları olarak bilinirler. Bu gibi durumlarda hipofiz bezinden ACTH, adrenal korteksten kortizol, adrenal medulladan adrenalin ve sempatik sinir uçlarından noradrenalin salgılanır (Kehlet 1989, Noyan 1993, Ježzová ve ark 1996). Cerrahi müdahalelerden sonra postoperatif dönemde ağrı oluşması kaçınılmazdır. Cerrahi müdahaleler için kullanılan anestezi ilaçlarının bir çoğunun analjezik etkinliği yoktur, olanların ise etkinlik süreleri son derece kısadır. Bu yüzden hayvanların postoperatif dönemde yaşam standartlarının arttırmak için, uygun ilaç ve yöntem seçimi yapılarak yardımcı olunması gerekmektedir. Bilindiği üzere ağrı sonucu metabolizmada birçok değişiklik meydana gelmektedir. Özellikle stres hormonlarının seviyelerinde artış olmaktadır (Davies ve ark 1984, Johnson ve ark 1993, Ježzová ve ark 1996, Beerda ve ark 1998, Short 1998, Lautenbacher ve ark 1999, Lariviere ve Melzack 2000, Jasmin ve ark 2003, Mastrocinque ve Fantoni 2003, Queyras ve Carosi 2004, Page 2005, Kona-Boun ve ark 2006).

Böbrek üstü bezi medullasından salınan hormonlara genel olarak ketoşolaminler denilir. Ketaşolaminlerin % 80'i adrenalin, geri kalanı noradrenalin'dir. Adrenalin aminoasit türevi bir hormondur. Korku ve stres anlarında kana verilen adrenalin, perifer ve karaciğer damarlarında daralmaya, çizgili kas damarlarında ise genişlemeye neden olur. Kan şekeri seviyesini yükseltir. İskelet kaslarının kasılmasını arttırır (Noyan 1993, Ježzová ve ark 1996, Queyras ve Carosi 2004,). Stanley ve ark (1980)'nın yaptıkları araştırmada, koroner by-pass yapılan hastalarda, operasyon sırasında adrenalin ve noradrenalin değerlerinde bir artış olmadığı ve operasyondan 1 saat sonra her iki değerinde artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Sunulan araştırmada, G1'de adrenalin değerinde operasyon öncesi döneme göre, 1. saatte % 14.3 ve 2. saatte % 13.4 düzeyinde, 4., 6. ve 8. saatlerde sırasıyla % 27.2, % 27.8 ve % 30.7 oranında bir artış belirlenmiştir. Bu grupta 24. saatte ise % 7.1 oranında artış gözlenmiştir. Diğer zaman aralıklarında istatistiksel olarak önemli artış gözlenmemiştir (Tablo 4.1). İkinci grupta 1. ve 2. saatte sırasıyla % 40.9 ve % 49.5 düzeyinde artış gözlenirken, 4., 8. ve 48. saatlerde sırasıyla % 15.8, % 16.3 ve % 17.4

oranında artış görülmüştür. Bu grupta 168. saatte %19.2'lik bir düşme belirlenmiştir. Diğer zaman aralıklarında istatistiksel olarak önemli artış gözlenmemiştir (Tablo 4.1).

Birinci grupta 1. ve 2. saatlerdeki adrenalin düzeyinin 4., 6. ve 8. saatlere göre oldukça düşük olmasının, özellikle abdominal cerrahide oluşan viseral ağrının C-sinir liflerinin uyarılması sonucu oluşması ve bu sinirlerin ağrı uyarısını yavaş iletmesine ilişkin olduğunu vurgulayıcı literatür bilgilere (Crane 1987, Ness ve Gebhart 1990, Noyan 1993, Paddelfort 1999, Al-Chaer ve Traub 2002) uygun olduğu söylenebilir. İkinci grupta 1. ve 2. saatteki adrenalin düzeylerinin birinci gruptaki 1. ve 2. saatteki adrenalin düzeylerine göre oldukça yüksek olması, sert doku yıkımlanmasına bağlı ağrı ve stres etkisinin daha şiddetli olmasına bağlanabilir.

Postoperatif dönemde analjezik kullanılmayan G3'te adrenalin düzeyinde 2. saatte % 59.33, 4. saatte % 94.4 oranında gözlenen artış, 6. ve 8. saatlerde sırası ile %113.3 ve % 115.0 düzeyine ulaşmıştır. Bu grupta 24. saatte % 80.4, 48. saatte % 26.1 , 72. saatte % 22.7 ve 96. saatte %20.33 oranında azalarak devam etmiştir. Diğer zaman aralıklarında ise istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmemiştir (Tablo 4.1) İstatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte G1'de 24. saatte adrenalin değeri % 7.1 oranına düşerken, üçüncü grupta 96. saatte hala %20.33 düzeyinde seyretmesi ve istatistiksel olarak önemli olması dikkat çekmektedir. Bu grupta (G3) adrenalin değerlerindeki değişim seyri birinci grupla paralellik arz ederken, adrenalin düzeylerinin birinci gruba göre oldukça yüksek olması dikkat çekici bulunmuştur. Bu veriler postoperatif analjezi uygulamasının ağrı ve stres algılanmasını önemli oranda azalttığı görüşünü destekler niteliktedir. Postoperatif analjezik uygulanmayan dördüncü grupta 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde sırası ile % 88.7, % 98.3, % 108.3, % 91.5 ve % 59.2 oranında belirlenmiştir. Diğer zaman aralıklarında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.1). Bu grupta elde edilen veriler sert doku yıkımlanmalarına bağlı oluşan ağrı ve stresin yumuşak doku yıkımlanmalarına göre daha kısa sürede şekillenip sonlandığına ilişkin literatür verilere (Crane 1987, Ness ve Gebhart 1990, Noyan 1993, Paddelfort 1999, Al-Chaer ve Traub 2002) uygunluk göstermektedir.

Gruplar arası adrenalin değerlerine bakıldığında 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli farklar mevcuttur (Tablo 4.6). Adrenalin değerleri ikinci grupta 1. saatte, ikinci ve dördüncü grupta 2. saatte istatistiksel olarak diğer gruplardan önemli oranda fazladır (Tablo 4.6). Bu durum sert doku cerrahisinin yumuşak doku cerrahisine göre daha ağırlı olduğunu, analjezi uygulanmasına rağmen ikinci grupta 1. ve 2. saatte

adrenalin değerlerinin yüksek çıkmasının nedeni, analjezik ilacın bu saatler içinde yeterli analjezi sağlamadığı şeklinde yorumlanabilir. Dördüncü grupta adrenalin değeri 4. saatte, üçüncü ve dördüncü grupta 6. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak önemli derecede birinci ve ikinci gruptan yüksektir (Tablo 4.6). Bu saatlerde analjezik ilaç etkisini göstermiş ve ağrıyı azaltmıştır denilebilir. Bu durum literatür verileri destekler niteliktedir (Davies ve ark 1984, Benson ve ark 1991, Hay ve ark. 2003). Davies ve ark (1984) yaptıkları çalışmada, sert ve yumuşak doku yaralanmalarını skorlamışlar ve sert doku yara skorları ile adrenalin değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Böbrek üstü medullasından salınan bir diğer stres hormonunda noradrenalinidir. Noradrenalin aynı zamanda sempatik sinir uçlarından da salınır. Noradrenalin amino asit türevi bir hormondur. Stres durumlarında adrenalin ile birlikte kanda serbest yağ asidi miktarının arttırılması, kas yorgunluğunun azalması ve kasılma gücünün artırılması, ter, gözyaşı ve tükürük bezi salgılarının artırılması gibi etki sağlar (Noyan 1993, Queyras ve Carosi 2004). Adrenal medullada noradrenalin, Feniletanolamin N-Metiltransferaz enzimi katalizatorlüğünde adrenaline dönüştürülür (Kalaycıoğlu ve ark 1998). Almedia ve ark (2007)'ı yaptığı bir çalışmada ovaryohisterektomi sonrası epidural olarak analjezik ve lokal anestezi verdikleri köpeklerde, noradrenalin seviyesinde 1 saat sonra belirgin düşüşler görmüşlerdir. Sunulan araştırmada birinci grupta 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde sırasıyla % 45.8, % 53.2, % 91.8, % 78.8 ve % 222.8 oranında artışlar bulunmuştur (Tablo 4.2). 8. saate kadar noradrenalin değeri kademeli olarak artmış ve 8. saatte en yüksek değere ulaşmıştır. 24. saatten itibaren operasyon öncesi değeri ile istatistiksel olarak önem arz etmeyen değişiklikler görülmüştür (Tablo 4.2). İkinci grupta noradrenalin değerinde 1. saatte % 284.4, 2. saatte % 178.7, 4. saatte % 52.8, 6. saatte % 34.8 ve 8. saatte % 36.9 oranında artışlar bulunmuştur (Tablo 4.2). Birinci ve ikinci grupta meydana gelen artışlar aynı gruplardaki adrenalin değerlerindeki artışlar ile paralellik göstermektedir. Bu durum abdominal cerrahide oluşan viseral ağrı ile açıklanabilir. İkinci gruptaki 1. ve 2. saatlerde meydana gelen bu artışlar, vücudun kemik ve kas yapısının etkilendiği durumlarda oluşan somatik ağrıda, Aδ sinir liflerinin uyarılmasına bağlı hızlı ağrı duyusunun oluştuğuna dair literatür bilgileri (Raja ve ark 1988, Duthie 1994, Sorkin ve Wallece 1999) destekler niteliktedir. Üçüncü grupta 1. saatte % 39.8, 2. saatte % 167.7, 4. saatte % 360.6, 6. saatte % 442.9, 8. saatte % 457.7, 24. saatte % 100.9 ve 48. saatte % 22.9 oranında artışlar olmuştur. Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak önemli değişiklikler bulunmamıştır (Tablo 4.2). Üçüncü gruptaki artışlar birinci gruptaki

artışlara paralellik göstermekle birlikte birinci gruptaki artışlardan daha yüksek oranda meydana gelmiştir. Üçüncü gruptaki noradrenalin değerlerinde görülen bu yüksek artışlar, postoperatif analjezi uygulamasının operasyon sonrası hayvan refahını etkilemesi bakımından önemli bulunmuştur. Dördüncü grupta 1. saatte % 164.5, 2. saatte % 340.8 4. saatte % 696.2, 6. saatte % 464.5 ve 8. saatte % 503.7'lik artışlar bulunmuştur (Tablo 4.2). Kemik çatının etkilendiği durumlarda oluşan somatik ağrıda, hem Aδ hem de C sinir liflerine bağlı nosiseptörler etkilenmektedir (Raja ve ark 1988). C sinir lifleri de etkilendiği için ağrı duyusu daha uzun sürebilmektedir. Dördüncü grupta noradrenalin değerlerinde meydana gelen artış oranları da literatür bilgiyi destekler niteliktedir (Raja ve ark 1988, Duthie 1994, Paddlefort ve ark 1999, Sorkin ve Wallece 1999) Gruplar arasında istatistiksel olarak fark çıkan tüm zaman aralıklarının da dördüncü gruptaki artışlar en yüksek düzeyde görüldü (Tablo 4.7). Bu durum literatür verilere uygunluk göstermektedir (Davies ve ark 1984, Benson ve ark 1991, Lin ve ark 1993, Beerda ve ark 1999, Hay ve ark 2003, Almedia ve ark 2007). Benson ve ark (1991) yaptıkları araştırmada, aynı anestezi prosedürü uygulanan kedilere morfin, ksilazin ve salisilik ait uygulamışlar ve ksilazin uyguladıkları grupta postoperatif noradrenalin değerinin daha düşük çıktığını bulmuşlardır. Hay ve ark (2003) domuzlarda yaptıkları çalışmada kastre edilen ve edilmeyen hayvanlarda kastre edilenlerde 1. ve 2. günlerde noradrenalin seviyelerini daha yüksek bulmuştur. Analjezik uygulanan gruplarda noradrenalin seviyesi daha düşük değerlerde kalmıştır. Bu durum ağrı kesicinin etkisiyle ağrının ve dolayısı ile stresin azalması sonucu, noradrenalin seviyesinin düştüğü şeklinde yorumlanabilir. Postoperatif analjezi uygulaması yapılmayan üçüncü ve dördüncü gruplarda, postoperatif analjezik uygulanan birinci ve ikinci gruplara göre, operasyon sonrası noradrenalin değerlerinin, operasyon öncesi noradrenalin değerlerine göre olağan üstü yüksek olması, postoperatif analjezi uygulamasının operasyon sonrası hayvan refahını etkilemesi bakımından ne kadar önemli olduğunun göstergesidir.

Nörotransmitter bir amin olan dopamin serbest sinir uçlarında bulunmaktadır. Tirozinden tirozin hidroksilaz enzimi ile dopa oluşur. Dopa'nın dekarboksilasyonu ile dopamin meydana gelir. Dopamin de dopamin β-hidroksilaz ile noradrenaline dönüşür (Noyan 1993, Goldstein 2006). Sunulan araştırmada dopamin değerlerinde birinci grupta 4. ve 6. saatlerde sırasıyla % 11.7 ve %11.9 oranında, üçüncü grupta 6. ve 8 saatlerde sırası ile % 69.2 ve % 73.1 oranında artış olmuştur (Tablo 4.3). Analjezik kullanılmayan laparotomi grubunda (G3) dopamin miktarındaki artış daha yüksek olmuştur. İkinci grupta

1. ve 2. saatlerde sırasıyla % 55.9 ve % 49.7 oranında artış olurken dördüncü grupta 2., 4. ve 6. saatlerde sırasıyla % 34.5, % 28.2 ve % 34.6 oranında artışlar belirlenmiştir (Tablo 4.3). Analjezik ilaç, etki gösterene kadar osteotomi yapılan ikinci grupta dopamin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ağrı kesici kullanılmayan osteotomi grubunda (G4) dopamin düzeyi ikinci gruba göre operasyon öncesi değerine daha uzun sürede ulaşmıştır. Bu durum ikinci gruptaki adrenalın değerlerine paralellik göstermekte olup literatür bilgilere benzerlik göstermektedir. Analjezik kullanılan ikinci grupta, ilaç etkisini gösterene kadar dopamin değeri yükselmiş olabilir. Gruplar arasında dopamin değerlerine bakıldığında birinci ve ikinci gruptaki hayvanların operasyon öncesi değerleri üçüncü ve dördüncü gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede ( $P<0.05$ ) yüksek bulunmuştur. Bu durum postoperatif 96., 120., 144. ve 168. saatlerde de benzer şekilde bulunmuştur (Tablo 4.8). Bu durumun hayvanlar arası bireysel farklılıklara bağlı gelişebileceği düşünüldü. Birinci ve ikinci grupta operasyon öncesi değerleri ile aynı gruplardaki 96. saat ve sonrasındaki dopamin değerlerin istatistiksel olarak benzer olması, belirtilen zamanlardaki gruplar arasında postoperatif ağrıya bağlı bir değişiklik olmadığını gösterebilir.

Böbrek üstü bezi korteksinde 30'dan fazla steroid yapıda hormon salgınlmaktadır. Bunlardan en önemlileri kortizol, aldesteron ve kortikosterondur. Kortizol'ün böbrek üstü bezi korteksinden salınmasını hipofiz bezinden salınan ACTH kontrol eder. Vücudun dışından gelen uyarılar yüksek sinir merkezlerince işlenerek hipotalamusa gönderilir. Hipotalamustan kortikotropik hormon saldıncı faktör (CRF) salınır. Kan yoluyla hipofiz bezine gelen CRF, hipofiz ön lobundan kan dolaşımına ACTH salınmasını sağlar. Dolaşım kanıyla böbrek üstü bezi korteksine gelen ACTH; buradan kortizol sentez ve salınımını uyarır (Noyan 1993, Nicholson ve ark 1998, Mehendale ve ark 2004). Devitt ve ark. (2005) yaptıkları araştırmada, bir grup köpeğe laparotomik ovaryohisterektomi bir gruba da laparoskopik ovaryohisterektomi operasyonu yapmışlardır. Her iki gruba da operasyondan sonra aynı analjezik tedavi uygulanmış ve serum kortizol düzeyleri ölçülmüştür. Her iki grupta postoperatif 6. saate kadar kortizol değerlerinde önemli artışlar saptamışlardır. Gruplar arasında ise laparotomik yöntemde kortizol seviyesinin laparoskopik yöntemle göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sunulan araştırmada birinci grupta kortizol değerlerinde 1., 2., 4., 6. ve 8. saatte sırasıyla % 28.2, % 23.9, % 21.7, % 34.7 ve % 73.9 oranında artış görülmüştür. Bu grupta kortizol değerlerinde 24., 48., 72. ve 96. saatlerde operasyon öncesine göre istatistiksel olarak önemli olmayan değişiklikler bulunmuştur. Birinci grupta 120., 144. ve 168. saatlerde operasyon öncesi kortizol değerlerine göre

istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görülmüştür (Tablo 4.4). Bu grupta ilk 8 saatteki kademeli artış 3. gruptaki artışlarla benzerlik göstermektedir. Bu durum yumuşak doku cerrahisinde carprofen'in yeteri kadar analjezi sağlamadığı şeklinde yorumlanabilir.. Birinci gruptaki operasyon öncesi kortizol değeri ile istatistiksel olarak farkın olmadığı 24., 48., 72. ve 96. saatler ile, operasyon öncesi kortizol değeri ile istatistiksel olarak farkın olduğu 120., 144. ve 168. saatlerde kortizol değerlerinde meydana gelen düşüşler postoperatif dönemdeki ağrıya karşı adaptasyon olarak değerlendirilebilir ve Hancock ve ark (2005)'nın yaptıkları araştırmayı destekler niteliktedir. İkinci grupta kortizol değerlerinde 1., 2. ve 4. saatlerde sırası ile % 225.7, % 165.7 ve %28.5 oranında artışlar belirlenmiştir. Diğer zaman aralıklarında operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak önemli değişiklikler bulunmamıştır (Tablo 4.4). İkinci grupta analjezik ilaç etkinlik gösterene kadar 1. ve 2. saatlerde artışlar görülmüş, ilaç etkinlik gösterdiğinde kortizol değeri azalmış ve sonraki zaman aralıklarında ağrıya adaptasyon sağlanmış olabilir. Bu sonuçlar literatür verilere benzerlik göstermektedir (Dobbins ve ark 2002, Devitt ve ark 2005, Hancock ve ark 2005). Üçüncü grupta kortizol değerinde 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde sırası ile % 50.0, % 73.9, % 130.4, % 132.6 ve % 45.6 oranında artışlar bulunmuştur. Özellikle 6. ve 8. saatteki artışlar dikkat çekicidir (Tablo 4.4). Üçüncü gruptaki artışlar birinci gruptaki artışlara paralellik göstermektedir. Bu grupta analjezik ilaç kullanılmadığı için kortizol seviyesindeki artış 24. saate kadar devam etmiş ve ağrıya karşı adaptasyon ancak 24. saatten sonra başlamıştır. Pritchett ve ark (2003) atlarda yaptıkları çalışmada, laparotomi yapılan gruptaki kortizol değerinin 24. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan araştırmada dördüncü grupta kortizol değerinde 1., 2., 4., 6., 8. ve 24. saatte sırasıyla % 108.0, % 248.0, % 336.0, % 312.0, % 292.0 ve % 148.0 oranında ve istatistiksel olarak önemli artışlar belirlenmiştir (Tablo 4.4). Bu grupta kortizol değerinde 48. saatte % 48.0 oranında istatistiksel olarak önemli olmayan artış bulunmuştur. Dördüncü grupta kortizol değerinde 96., 120., 144. ve 168. saatlerde sırası ile % 24.0, %34.0, % 38.0 ve % 20.0 oranında istatistiksel olarak önemli düşüşler görülmüştür. Dördüncü grupta kortizol değerinde meydana gelen değişiklikler literatür verilere uygunluk göstermektedir (Dobbins ve ark 2002, Hay ve ark 2003, Tobias ve ark 2006). Sunulan araştırmada gruplar arası kortizol değerlerinde 1., 2., 4., 6., 8. ve 24 saatler arasında istatistiksel olarak önemli farklar bulunmaktadır. Özellikle dördüncü grupta kortizol değeri 1. saat hariç, bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak önemli derecede diğer gruplardan yüksektir (Tablo 4.9). Dördüncü grupta kortizol değerlerinde meydana gelen bu olağan üstü artış, yine dördüncü grupta meydana gelen noradrenalin artışı ile

paralellik göstermektedir. Bu durum sert doku cerrahisinde oluşan ağrı ve stres olgusunun daha şiddetli olmasına bağlanabilir. Birinci saatte ikinci ve dördüncü grupta kortizol değerlerinde laparotomi gruplarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum literatür verilerde uygunluk göstermektedir. (Dobbins ve ark 2002, Hay ve ark 2003, Pritchett ve ark 2003, Devitt ve ark 2005, Tobias ve ark 2006, Egger ve ark 2007). Analjezik uygulanan ve uygulanmayan osteotomi gruplarındaki bu benzerlik analjezik ilacın uygulamadan sonra etkinliğinin geç başladığı şeklinde izah edilebilir.

Hipofiz bezi üç kısımdan oluşmaktadır. Bunlardan adenohipofiz de denilen ön loptan ACTH hormonu salgılanır. Hipofiz bezi hipotalamus ile çok sıkı bir ilişkiye sahiptir. Yüksek sinir merkezleri tarafından periferden toplanan uyarılar değerlendirilerek talamusa aktarılır. Talamusta toplanan uyarılar buradan hipotalamusa gönderilir. Hipotalamusta ise nöroendokrin hücrelerden kortikotropik hormon saldıracı faktör (CRF) salınır. Bu faktör kan yoluyla adenohipofize gelir ve buradan ACTH hormonunun dolaşım kanına salınmasını sağlar. ACTH kan yoluyla böbrek üstü bezlerden kortizol salınımını artırır. Dolaşımda artan kortizol hipotalamus ve adenohipofizdeki CRF ve ACTH salgılayan hücreleri uyarak CRF ve ACTH salınımını engeller. Aynı zamanda artan ACTH hipotalamusu etkileyerek CRF ve dolayısıyla kendi üretimini azaltır. Negatif geri kontrol denilen bu olayla dolaşımdaki kortizol miktarı sabit tutulmaya çalışılır (Noyan 1993, Kalaycıoğlu 1998, Nicholson ve ark 1998, Taylor ve ark 1998, Lephart ve ark 2003, Mehendale ve ark 2004, Vissers ve ark 2004, Bomholt ve ark 2005). Lykkegaard ve ark (2005) yaptıkları bir çalışmada, anestezi edilen domuzlara, postoperatif dönemde laparotomi hattı ve çevresine bir gruba lokal anestezi diğer gruba ise sadece serum fizyolojik vermişler ve plazma ACTH ve kortizol seviyelerine bakmışlardır. Serum fizyolojik uyguladıkları grupta ACTH ve kortizol seviyeleri 15. dakikada artmaya başlamıştır. Bu grupta plazma ACTH miktarı 30. dakikada, kortizol ise 45. dakikada en üst seviyeye ulaşmıştır. ACTH 45. dakikada, kortizol ise 60. dakikada düşmeye başlamıştır. Sunulan araştırmada birinci ve ikinci grupta ACTH değerlerinde sadece 1. saatte sırasıyla % 29.9, % 21,5 ve 2. saatlerde sırasıyla % 34.1, %21,6 oranında istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar olmuştur. Üçüncü grupta ACTH değerinde 1. (% 27.5), 2. (% 36.3), 4. (% 36.7), 6. (% 42.8) ve 8. (% 41.5) saatlerde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) artışlar görülmüş, 24. saatten itibaren operasyon öncesi değerine düşmüş ve operasyon öncesi dönemle istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Dördüncü grupta 1. (% 33.1), 2. (% 43.7), 4. (% 31.7), 6. (% 40.2), 8. (% 43.4) ve 24. (% 11.8) saatte istatistiksel olarak önemli

( $P<0.05$ ) artış olmuş, 48. saatten itibaren operasyon öncesi değerine dönmüştür (Tablo 4.5). Tüm gruplarda ACTH seviyesindeki düşüş kortizol seviyelerine göre daha kısa zamanda oluşmuştur. Birinci grupta kortizol seviyesinde 24., ikinci grupta 6. saatte azalma gözlenirken, birinci ve ikinci grupta ACTH seviyesinde 4. saatte azalma görülmüştür. Üçüncü grupta kortizol seviyesinde meydana gelen azalma 48. saatte olurken, ACTH seviyesinde bu azalma 24. saatte gerçekleşmiştir. Dördüncü grupta kortizol değerinde 72. saatte meydana gelen azalma, ACTH değerinde 48. saatte olmuştur. ACTH seviyesinde meydana gelen bu düşüşler literatür verilere uygunluk göstermektedir (Nicholson ve ark 1998, Taylor ve ark 1998, Lykkegaard ve ark 2005, Prunier ve ark 2005). Bu duru daha öncede vurgulandığı gibi kortizolün negatif negatif geri bildirim mekanizması ile ilgili olduğu söylenebilir.

Ağrının veteriner hekim tarafından belirlenmesi son derece güçtür. Bunda en büyük neden, hayvanlarla sözlü iletişimin bulunmamasıdır. Beşeri hekimlikte ağrının subjektif değerlendirilmesi daha kolay olmaktadır. Ancak pediatrik hastalarda iletişim probleminden dolayı ağrı derecelendirmesinde zorluklarla karşılaşmıştır. Bu yüzden çocuklar için “Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) geliştirilmiştir (Tyler ve ark 1993, Lafuente ve ark 2005). Veteriner hekimlik pratiğinde ise CHEOPS’un modifiye edilmiş şekli olan, University of Melbourne Pain Scale (UMPS) uygulama alanı bulmuştur. UMPS altı kategoriden oluşmaktadır. Her bir kategori numerik olarak değerlendirilmiş çeşitli davranışları içermektedir (Firth ve ark 1999, Hancock 2005, Dziki ve ark 2006). Bunun yanında veteriner hekimlik alanında ağrının değerlendirilmesinde UMPS’den başka; Visual Analog Skala (VAS), Composite Measure Pain Scale (CMPS), Simple Descriptive Scala (SDS), Numerical Rating Scala (NRS), Cumulative Pain Skala (CPS) gibi klasik skalalar da kullanılmaktadır. Ayrıca bazı araştırmacılar klasik skalalarda bir takım değişiklikler yaparak kendilerine göre ağrı skor tabloları oluşturmaktadırlar. (Welsh ve ark 1993, Conzemius ve ark 1997, Firth ve ark 1999, Holton ve ark 2001, Carpenter ve ark 2004, Devit ve ark 2005, Morton ve ark 2005) Nolan ve Reid (1993) köpeklerde yaptıkları çalışmada ortopedik ve yumuşak doku operasyonu geçiren hayvanlara analjezik olarak post operatif carprofen ve papaveretum uygulamışlar ve ağrı derecelendirmesini VAS ile yapmışlardır. Postoperatif 6. saatte papaveretum uygulanan grupta ağrı skoru daha yüksek bulunmuştur. Deneuche ve ark (2004) yaptıkları çalışmada ortopedik ameliyat geçiren köpekleri iki gruba ayırmış ve değişik ağrı kesiciler kullanmışlardır. Araştırmacılar 24 saat boyunca köpeklerin ağrı derecelendirmesini VAS ve CPS ile yapmışlar ve çıkan sonuçları

karşılaştırmışlardır. Her iki skorum arasında ağrı derecesi yönünden bir farklılık bulunmamıştır. Egger ve ark (2007) yaptıkları araştırmada CPS ve VAS değerlerinin postoperatif 6. saatte en yüksek değerlere ulaştığını ve giderek düştüğünü, 72. saatte en düşük değerde bulunduğunu ve bununda başlangıç değeriyle istatistiksel olarak farklılık ( $P<0.05$ ) göstermediğini bildirmişlerdir. Sunulan araştırmada ağrı değerleri UMPS kullanılarak değerlendirilmiştir. Buna göre yapılan ağrı derecelendirmesinde birinci ve ikinci grupta operasyondan sonraki 72. saate kadar değişik düzeylerde istatistiksel olarak önemli artışlar görülmüştür (Tablo 4.11). Birinci grupta operasyondan sonra ( $15.50\pm2.19$ ) ve 1. saatte ( $14.00\pm1.96$ ) en yüksek artışlar belirlenmiştir. İkinci grupta en yüksek artış 1. saatte ( $13.00\pm4.59$ ) ölçülmüştür (Tablo 4.11). Üçüncü grupta ağrı derecesinde 144. saate kadar istatistiksel olarak önemli artışlar devam etse de özellikle 72. saatten ( $3.00\pm0.63$ ) sonraki artışlar daha düşük olmuştur. Bu grupta en yüksek ağrı derecesi 1. ( $19.50\pm2.48$ ) ve 2. ( $18.00\pm2.45$ ) saatlerde belirlenmiştir (Tablo 4.11). Dördüncü grupta ağrı derecesinde 96. ( $3.00\pm1.5$ ) saate kadar değişik düzeylerde istatistiksel olarak önemli artışlar devam etse de, 120. saatten ( $1.50\pm1.21$ ) sonra, operasyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak önemli olmayan değişiklikler bulunmuştur. Bu grupta en yüksek ağrı derecesi 2. saatte ( $22.00\pm2.25$ ) belirlenmiştir (Tablo 4.11). Gruplar içinde ağrı derecelerine bakıldığında analjezik uygulanan birinci ve ikinci grupta 72. saatten sonra önemli değişiklik belirlenmemiştir. Analjezik kullanılmayan üçüncü grupta 144. ve 4. grupta ise 96. saate kadar ağrı derecesinde artışlar saptanmıştır. Bu durum analjezik ilacın etkisi ile ağrıya bağlı stresin daha çabuk giderildiği şeklinde açıklanabilir. Analjezik uygulanmayan üçüncü ve dördüncü grupta ağrı skoru 1. ve 2. saatte analjezik uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $P<0.001$ ) yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12). Gruplar arasında istatistiksel fark çıkan diğer zaman aralıklarında analjezik uygulanmayan dördüncü gruptaki ağrı skoru diğer üç gruba göre değişik düzeylerde istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12). Analjezik uygulanan birinci ve ikinci gruplardaki zaman aralıklarında istatistiksel olarak fark görülmemiştir ( $P>0.05$ ). Bu veriler literatür bilgilerle uygunluk göstermektedir (Nolan ve Reid 1993, Firth ve ark 1999, Deneuche ve ark 2004, Devitt ve ark 2005, Hoelzer ve ark 2005, Egger ve ark 2007). Bu durum sert doku cerrahisinin yumuşak doku cerrahisinden daha ağrılı olduğunu, fakat postoperatif iyi bir analjezik tedavisi ile sert doku cerrahisinden sonrada yumuşak doku cerrahisinden sonraki dönemde olduğu gibi daha iyi bir hayvan refahı sağlanabileceğini göstermesi bakımından önemli bulunmuştur.

Kan PCO<sub>2</sub> seviyesinde tüm gruplarda ilk saatlerde meydana gelen düşüşler artan solunuma bağlı kan karbondioksit seviyesindeki düşüşü belirten literatür verileri destekler niteliktedir (Turgut 2000). G2 ve G3'te bu düşüşler 4. saate kadar devam ederken G4'te 6. saate kadar devam etmiştir (Tablo 4.14). Bu durumda ağrıya bağlı solunumda meydana gelen artışa bağlı olabilir. Kan PO<sub>2</sub> seviyelerinde bütün gruplarda ilk saatlerde artış görülmüştür. G1'de 1. saatte, G2'de 1. ve 2. saatte, G3'de 1., 2. ve 4. saatlerde, G4'de 1., 2., 4. ve 6. saatlerde başlangıç değerine göre anlamlı (P<0.05) yükselmeler görülmüştür (Tablo 4.15). Bu durum kan PCO<sub>2</sub> seviyesi ile paralellik göstermektedir. Artan solunuma bağlı PO<sub>2</sub> seviyesinde artış olmuştur. Bu durum literatür veriyi destekler niteliktedir (Turgut 2000). Kan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> seviyesinde sadece G4'te 2. ve 4. saatlerde başlangıç dönemine göre anlamlı (P<0.05) düşüşler belirlenmiştir (Tablo 4.16). Bu grupta solunuma bağlı karbondioksit kaybı başlangıç değerlerine göre daha fazla olduğu için HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> açığının şekillendiği söylenebilir (Turgut 2000). Kan WBC sayısında G1'de 6. ve 8. saatte, G2'de 6. saatte, G3'de 4., 6. ve 8. saatlerde, G4'te 2., 4., 6., 8. ve 24. saatlerde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (P<0.05) artışlar bulunmuştur (Tablo 4.22). Stres anında salınan kortizole bağlı olarak organizma savunma mekanizması olarak depo organlardaki lökositleri dolaşıma salarlar. Bulunan sonuçlar literatür veriyi destekler niteliktedir (Turgut 2000). Kan gazları ve kan sayımı sonuçlarında gruplar arasında önemli istatistiki bir fark bulunamamıştır. Grup içi karşılaştırmalarda ise sadece PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ve WBC değerlerinde istatistiksel farklar bulunmuştur. Bu durum çalışmada kullanılan köpeklerin sağlıklı olmasından kaynaklanabilir. Kan gazları ve kan sayımı sonuçlarının postoperatif ağrıyı fazla etkilemediği, fakat stres hormonları ve ağrı skalası sonuçlarını desteklediği söylenebilir.

**Sonuç:** Yapılan çalışmada serum adrenalin, noradrenalin ve kortizol seviyelerinde önemli artışlar saptanmışken, ACTH ve dopamin seviyelerindeki artışların hem düşük hem de süre bakımından daha kısa gerçekleştiği görülmüştür. Ağrı kesici kullanılan gruplar arasında sert doku cerrahisi yapılan grup ağrı kesici kullanılan laparotomi ve ağrı kesici kullanılmayan gruplara göre daha kısa sürede normale dönmüştür. Bu durum caprofenin sert doku cerrahisinde daha etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Sert ve yumuşak doku cerrahileri karşılaştırıldığında, sert doku cerrahisinin yumuşak doku cerrahisine göre daha ağırlı ve vücutta daha fazla metabolik değişikliğe neden olduğu belirlenmiştir. Ancak kullanmış olduğumuz ağrı kesicinin uygulama zamanı büyük önem taşımaktadır. Yaptığımız çalışmada bütün gruplarda postoperatif ilk iki saat sıkıntılı geçmiş, bu dönemde

hayvanlar ağrı duymuştur. Bu yüzden postoperatif dönemde kullanılacak ağrı kesicinin verilme zamanı ve verilme yolu iyi belirlenmelidir.

Sunulan araştırma sonuçlarına göre; sert ve yumuşak doku cerrahisinden sonra etkili bir postoperatif analjezinin sağlanmasının gerekli olduğu ve bu işlemin zaman geçirilmeden ve etkili bir şekilde yapılmasının, postoperatif hayvan refahı ve normal fizyolojik fonksiyonların daha çabuk oluşması bakımından, oldukça önemli olduğu kanısına varılmıştır.

## 6. ÖZET

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Cerrahi (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2008

Muharrem EROL

Danışman

Prof. Dr. Celal İZCİ

### **Köpeklerde Laparotomi ve Osteotomi Operasyonları Sonrası Oluşan Postoperatif Ağrı ve Tedavisinin Deneysel Olarak Araştırılması**

Sunulan araştırma ile, köpeklerde deneysel olarak oluşturulan yumuşak ve sert doku operasyonlarından sonra oluşan postoperatif ağrıya ilişkin şekillenen klinik bulgularla birlikte stres hormonları salınımında meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi ve yapılan tedaviye ilişkin elde edilecek bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 24 adet sağlıklı köpek kullanıldı. Köpekler Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği'ne ait hayvan barınağından sağlıklı hayvanlar arasından rastgele seçildiler. Seçilen köpekler Hayvan Ambulansı ile Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı kliniğine gruplar halinde getirildi.

Araştırma herbiri 6 köpekten oluşan dört grup halinde yapıldı. Birinci ve üçüncü gruptaki köpeklere laparotomi, ikinci ve dördüncü gruptaki köpeklere osteotomi yapıldı. Laparotomiler median hat üzerinde yaklaşık 10 cm uzunluğundaki ensizyonla gerçekleştirildi. Osteotomiler sol ön bacak radius'unda yapıldı. Birinci ve ikinci gruptaki hayvanlara operasyondan sonra analjezik olarak carprofen, diğer gruplara da aynı hacimde serum fizyolojik uygulandı. Hayvanlardan operasyondan önce ve takip eden eden saatlerde

venöz kan örnekleri toplanarak stres hormonlarının düzeyleri belirlendi. Aynı saatlerde UMPS ile ağrı skorlaması yapılarak değerlendirildi.

Postoperatif dönemde, osteomi yapılan gruplarda stres hormonları laparotomi yapılan gruplardan daha kısa sürede istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $P<0,05$ ) fazla bulunmuştur. Laparotomi yapılan gruplardan analjezik tedavisi uygulanmayan gruptaki stres hormonlarındaki artış 6. ve 8. saatlerde en yüksek değerine ulaşmıştır. Osteotomi gruplarında ise 1.ve 2. saatlerdeki artışlar daha dikkat çekicidir.

Analjezik tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda 1. ve 2. saatlerde stres hormonları değerlerinde ve ağrı skorlarında benzerlikler bulunmaktadır. Bu durum, uygulanan analjezik ilacın etkisini ancak 2. saatte gösterdiğini anlamaktayız. Analjezik uygulanan gruplarda 2. saatten sonra stres hormonları değerlerinde istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) düşüşler görülmektedir. Analjezik tedavisi uygulanan gruplar belirgin olarak postoperatif dönemi daha rahat olarak atlatmaktadır.

Sonuç olarak; sert ve yumuşak doku cerrahisinden sonra etkili bir postoperatif analjezinin sağlanmasının gerekli olduğu ve bu işlemin zaman geçirilmeden ve etkili bir şekilde yapılmasının, postoperatif hayvan refahı ve normal fizyolojik fonksiyonların daha çabuk oluşması bakımından oldukça önemli olduğu kanısına varılmıştır.

## 7. SUMMARY

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Cerrahi (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2008

Muharrem EROL

Danışman

Prof. Dr. Celal İZCİ

### **The Research of Postoperative Pain and its Treatment after Laparotomy and Osteotomy operations in Dogs: An experimental study**

The purpose of this study was to find out the changes of stress hormones due to postoperative pain after experimentally done various soft and hard tissue surgeries in dogs.

Total of 24 healthy dogs were used in this study. All of them randomly selected from Konya DOHAYKO. They were divided into 4 groups of which each having 6 dogs. The first and third groups of dogs underwent laparotomy, and second and fourth groups of dogs had osteotomy. A 10 cm incision was done on the median line in the laparotomy group. Radial osteotomy was done in the left leg. While caprofen was given to the 1st and 2nd groups postoperatively, other groups received the same amount of physiologic saline. Preoperatively and postoperatively venous blood samples were collected for stress hormone analyses. Simultaneously, using university of melbourne pain scale (UMPS), pain scores were determined.

Statistically higher ( $P<0.05$ ) levels of stress hormones were found in osteotomy groups compared to laparotomy groups especially in short periods of postoperative time. In non-analgesic treated laparotomy group, peak levels of stress hormones were found at the 6th and 8th hours during post operative time. The increases on the 1st and 2nd hours were more remarkable in the osteotomy groups.

Similar findings were found for stress hormone levels and pain scores at the 1st and 2nd hours in the analgesic and non-analgesic treatment groups. This shows the effects of analgesic drug occurring at the 2nd hour being much more better than non-analgesic treated group. Statistically significant decreases ( $P<0.05$ ) were seen after 2 hours postoperatively in the analgesic given groups.

It was concluded that there was an effective postoperative analgesia required after soft tissue surgery and osteotomy and this must be performed in a short period due to postoperative patient welfare and rapid physiological recovery.

## 8. KAYNAKLAR

- Acosta ADP, Gomar C, Natalini CC, Bopp S, Polydoro A and Blanch XS (2005)** *Analgesic effects of epidurally administered levogyral ketamine alone or in combination and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy*, **AJVR**, **66**, 1, 54-61.
- Al-Chaer ED and Traub RJ (2002)** *Biological basis of visceral pain: recent developments*, **Pain**, **96**, 221-225.
- Alkan F (1995)** *Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar*, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Semineri.
- Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A, Eschaliere A (2002)** *Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats*, **European Journal of Pharmacology**, **443**, 71-77.
- Almeida TF, Fantoni DT, Mastrocinque S, Tatarunas AC and Imagawa HV (2007)** *Epidural anesthesia with bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs*, **JAVMA**, **230**, 1, 45-51.
- Ansah OB, Vainio O, Hellsten C, Raekallio M (2002)** *Postoperative pain control in cats: Clinical trials with Medetomidine and Butorphanol*, **Veterinary Surgery**, **31**, 99-103.
- Aspenberg P (2005)** *Drugs and fracture repair*, **Acta Orthopædica**, **76**, 6, 741-748.
- Barnett JL (1997)** *Measuring pain in animals*, **Avust Vet J**, **75**, 12, 878-879.
- Bednarski RM (1989)** *Anesthesia and pain control*, **Veterinary Clinics of North America**, **19**, 6, 1223-1238.
- Beerda B, Schilder MBH, Bernadina W, Hooff JARAMV, Vries HWD and Mol JA (1999)** *Cronic Stress in Dogs Subjected to Social and Spatial Restriction. II. Hormonal and Immunological Responses*, **Physiology & Behavior**, **66**, 2, 243-254.

- Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA and Davis CA (1991)** *Postoperative Catecholamine Response to Onychectomy in Isoflurane-anesthetized Cats Effect of Analgesics*, **Veterinary Surgery**, **20**, **3**, 222-225.
- Bergmann HML, Nolte IJA, Kramer S (2005)** *Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair*, **AJVR**, **66**, **8**, 1356-1363.
- Bomholt SF, Mikkelsen JD and Blackburn-Munro G (2005)** *Normal hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in rat model of peripheral neuropathic pain*, **Brain Research**, **1044**, 216-226.
- Booth NH, McDonald LE (1991)** *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **Sixth Edition**, Ames, USA, 407-439.
- Brown DL, Mackey DC (1993)** *Management of postoperative pain: Influence of anesthetic and analgesic choice*, **Mayo Foundation for Medical Education and Research**, **68**, 768-777.
- Buvanendran A and Kroin JS (2007)** *Useful adjuvants for postoperative pain management*, **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, **21**, **1**, 31-49.
- Carpenter RE, Wilson DV and Evans AT (2004)** *Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **31**, 46-52.
- Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P et al (2000)** *Long-lasting hyperalgesia induced by Fentanyl in rats*, **Anesthesiology**, **92**, 465-472.
- Cepeda MS, Afr̄scano JM, Manrique AM, Fragosso W and Carr DB (2001)** *The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period*, **Pain**,
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL and Melzack R (1993)** *Contribution of central neuroplasticity to pathological pain : review of clinical and experimental evidence*, **Pain**, **52**, 259-285.

- Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL and Perkowski SZ (1997)** *Correlation between subjektive and objektive measures used to determine severity of postoperative pain in dogs*, **JAVMA**, 210,11 1619-1622.
- Crane SW (1987)** *Perioperative analgesia: A surgeon's perspective*, **JAVMA**, 191, 10, 1254-1257.
- Dahl JB and Kehlet H (1991)** *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Rationale for Use in Severe Postoperative Pain*, **British Journal of Anaesthesia**, 66, 703-712.
- Davies CL, Newman RJ, Phil D, Molyneux SG, Sc B and Grahame-Smith G (1984)** *The Relationship between Plasma Catecholamines and Severity of Injury in Man*, **The Journal of Trauma**, 24, 2, 99-105.
- Davis LE (1985)** *The use of analgesics after surgery in animals*, **JAVMA**, 187, 5, 513-514.
- De Kock MF and Lavand'homme PM (2007)** *The clinical role of NMDA receptor antagonist fort he treatment of postoperative pain*, **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, 21, 1, 85-98.
- De Rossi R, Gaspar EB, Junqueira AL, Beretta MP (2002)** *A comparison of two subarachnoid  $\alpha_2$ -agonists, xylazine and clonidine, with respect to duration of antinociception, and hemodynamic effects in goats*, **Small Rum Res**, 2280, 1-9.
- De Rossi R, Junqueira AL and Beretta MP (2005)** *Analgesic and systemic effects of xylazine, lidocaine and their combination after subarachnoid administration in goats*, **J S.Afr.Vet.Ass**, 76, 2, 79-84.
- Deneuche AJ, Dufayet Goby L, Fayolle P and Desbois C (2004)** *Analgesic Comparison of Meloxicam or Ketoprofen for Orthopedic Surgery in Dogs*, **Veterinary Surgery**, 33, 650-660.
- Devitt CM, Cox RE and Hailey JJ (2005)** *Duration, complications, stress and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs*, **JAVMA**, 227,6, 921-927.

- Dobbins S, Brown NO and Shofer FS (2002)** *Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats*, **JAAHA**, **38**, 507- 514.
- Dohoo SE and Dohoo IR (1996)** *Factor influencing the postoperative use of analgesic in dogs and cats by Canadian veterinarians*, **Can Vet J**, **37**, 552-556.
- Dönmez N (1995)** *Ağrı ve ağrının endojen mekanizmalarca engellenmesi*, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Semineri
- Duque MJC, Valadão CAA, Farias A, Dealmeida RM and Olescokovicz N (2004)** *Pre-emptive epidural ketamine or s(+)-ketamine in post-incisional pain in dogs : A comparative study*, **Veterinary Surgery**, **33**, 361-367.
- Duthie DJR ( 1994 )** *The physiology and pharmacology of pain* In “Anesthesia” Ed. by Nimma WS, Rowbotham G, Smith G, Second Edition, 119-131, Blackwell Scientific Publications.
- Dzikiti TB, Joubert KE, Venter L J and Dizkiti LN (2006)** *Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy*, **S.Afr.Vet.Ver**, **77**, **3**, 120-126.
- Edwards JE, Phil D, McQuay HJ, Moore RA (2002)** *Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain*, **Journal of Pain and Symptom Management**, **23**, **2**, 121-130.
- Egger C, Glerum L, Haag KM and Rohbrach BW (2007)** *Efficacy and cost-effectiveness of trans dermal fentanyl patches for relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **34**, 200-208.
- Erdine S (2000)** *Ağrı*, 1. Baskı, Alemdar Ofset. İstanbul.
- Filos KS, Vagianos CE (1999)** *Pre-emptive analgesia: How important is it in clinical reality?*, **European Surgical Research**, **31**, 122-132.

- Firth AM and Haldane SL (1999)** *Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs*, JAVMA, 214, 5, 651-659.
- Fox SM and Johnston SA (1997)** *Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs*, JAVMA, 210, 10, 1493-1498.
- Goldstein DS (2006)** *L-Dihydroxyphenylserine (L-DOPS) a Norepinephrine Prodrug*, Cardiovascular Drug Reviews, 24, 189-203.
- Gordon SM, Dionne RA, Brahim J, Jabir F and Dubner R (1997)** *Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain*, Pain, 70, 209-215.
- Grape S and Tramer RM (2007)** *Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain?* Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 21, 1, 51-63.
- Grisneaux E, Dupuis J, Pibarot P, Bonneau NH, Charette B and Blais D (2003)** *Effects of postoperative administration of ketoprofen or carprofen on short-and long-term results of femoral head and neck excision in dogs*, JAVMA, 223, 7, 1006-1012.
- Gurgel BCV, Ribeiro FV, Junior FHN, Sallum AW, Sallum EA, Toledo S and Cesati MZ (2005)** *Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects*, Braz Oral Res, 19, 4, 312-6.
- Hancock RB, Lanz OI, Waldron DR, Duncan RB, Broadstone RV and Hendrix PK (2005)** *Comparison of Postoperative Pain After Ovariohysterectomy by Harmonic Scapel-Assisted Laparoscopy Compared with Median Celiotomy and Ligation in Dogs*, Veterinary Surgery, 34, 273-282.
- Hansen BD (1994)** *Analgesic therapy*, The Compendium. 868-875.
- Harvey-Clark CJ, Gillespie K and Riggs KW (2000)** *Transdermal fentanyl compared with parenteral buprenorphine in post-surgical pain in swine: a case study*, Laboratory Animals, 34, 386-389.
- Haskins SC (1987)** *Use of analgesics postoperatively and in a small animal intensive care setting*, JAVMA, 191, 10, 1266-1268.

- Hay M, Vulin A, Genin S, Sales P and Prunier A (2003)** *Assessment of pain induced by castration in piglets: behavioral and physiological responses over the subsequent 5 days*, **Applied Animal Behaviour Science**, **82**, 201-218.
- Hingh IHJT, Goor HV, Man BM, Lome RMLM, Bleichrodt RP and Hendriks T (2006)** *Selective cyclo-oxygenase 2 inhibition affects ileal but not colonic anastomotic healing in the early postoperative period*, **British Journal of Surgery**, **93**, 489-497.
- Hoelzler MG, Harvey RC, Lidbetter DA and Millis DL (2005)** *Comparison of Perioperative Analgesic Protocols for Dogs Undergoing Tibial Plateau Leveling Osteotomy*, **Veterinary Surgery**, **34**, 337-344.
- Holden JE and Pizzi JA (2003)** *The challenge of chronic pain*, **Advanced Drugs Delivery**, **55**, 935-948.
- Holton L, Reid J, Scott EM, Pawson P and Nolan A (2001)** *Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs*, **Veterinary Record**, **148**, 525-531.
- Horstman CL, Conzeminus MG, Evans R and Gordon WJ (2004)** *Assessing the Efficacy of perioperative Oral Carprofen after Cranial Cruciate Surgery Using Noninvasive, Objective Pressure Platform Gait Analysis*, **Veterinary Surgery**, **33**, 286-292.
- İzci C (1995)** *Veteriner Cerrahide Reanimasyon*, S.Ü. Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, Konya.
- Janssens LAA, Rogers PAM, Schoen AM (1988)** *Acupuncture analgesia: a review*, **The Veterinary Record**, **122**, 355-358.
- Jaramillo LAG, Murrell JC and Hellebrekers LJ (2006)** *Investigation of the interaction between buprenorphine and sufentanil during anaesthesia for ovariectomy in dogs*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **33**, 399-407.
- Jasmin L, Tien D, Janni G and Ohara PT (2003)** *Is noradrenaline a significant factor in the analgesic effect of antidepressants?* **Pain**, **106**, 3-8.

- Jenkins WL (1987)** *Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: An overview* JAVMA, 191,10,1231-1240.
- Ježová D, Juránková E, Mosnářová A, Kříška M and Škultétyová I (1996)** *Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences, Acta Neurobiol.*, 56, 779-785.
- Jin F and Chung F (2001)** *Multimodal analgesia for postoperative pain control, Journal of Clinical Anesthesia*, 13, 524-539.
- Johnson CB, Taylor PM, Young SS, Brearley JC (1993)** *Postoperative analgesia using Phenylbutazone, Flunixin or Carprofen in horses, Veterinary Record*, 133, 336-338.
- Jones RS (2001)** *Epidural Analgesia in the Dog and Cat, The Veterinary Journal*, 161,123-131.
- Jurna I and Brune K (1990)** *Central effect of the non-steroid anti- inflammatory agents, indometacin, ibuprofen, and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurons of the rat thalamus, Pain*, 41, 71-80.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamhoğlu M, Başpınar N ve Tiftik AM (1998)** *Biyokimya, Birinci Baskı, Selçuk Üniversitesi Yayınevi, Konya.*
- Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friendlander M and Shaw BF (1992)** *Clinical Evidence of neuroplasticity Contributing to Postoperative Pain, Anesthesiology*, 77, 439-446.
- Kayaalp SO (1990)** *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2. Cilt, 5. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara.*
- Kehlet H (1989)** *Surgical Stress: The Role of Pain and Analgesia, Br.J.Anaesth*, 63, 189-195.
- Kona-Boun JJ, Cuvelliez S and Troncy E (2006)** *Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs, JAVMA*, 229, 7, 1103-1112.

- Kroin JS, Buvanendran A, Watts DE, Saha C and Tuman KJ (2006)** *Upregulation of cerebrospinal fluid and peripheral prostaglandin E2 in a rat postoperative pain model*, **Anesthetic Pharmacology**, 103, 2, 334-343.
- Lafuente MP, Franch J, Durall I, Bertrana-Diaz MC and Márquez RM (2005)** *Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia, fibula and placement of a uniplanar external distraction device*, **JAVMA**, 227, 11, 1768-1774.
- Laredo FG, Belda E, Murciano J, Escobar M, Navarro A, Robinson KJ and Jones RS (2004)** *Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery*, **Veterinary Record**, 155, 667-671.
- Lariviere WR and Melzack R (2000)** *The role of corticotropin-releasing factor on pain and analgesia*, **Pain**, 84, 1-12.
- Lascelles BDX, Butterworth SJ and Waterman AE (1994)** *Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs*, **Veterinary Record**, 134, 187-191.
- Launtenbacher S, Roscher S, Kohl G, Vedder H and Krieg JC (1999)** *Corticotropin-releasing-hormone lacks analgesics properties: an experimental study in humans, using non-inflammatory pain*, **Pain**, 83, 1-7.
- Leake R and Broderick JE (1998)** *Treatment efficacy of acupuncture: a review of the research literature*, **Int Med**, 1, 3, 107-115.
- Leece EA, Brearley JC and Harding EF (2005)** *Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 32, 184-192.
- Lephart ED, Galindo E and Bu LH (2003)** *Stress (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) and pain response in male rats exposed lifelong to high to high vs. low phytoestrogen diets*, **Neurosciences Letters**, 342, 65-68.

- Lin HC, Benson GJ, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA and Bevill RF (1993)** *Influence of anesthetic regimens on the perioperative catecholamine response associated with onychectomy in cats*, **Am J Vet Res**, **54**,10, 1721-1724.
- Lobetti RG and Joubert KE (2000)** *Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs*, **AJVR**, **61**, 12, 1501-1507.
- Lopez S, Pertuy S, Horspool L, Laar PV and Rutten A (2007)** *Vedaprofen therapy in cats with upper respiratory tract infection or following ovariohysterectomy*, **Journal of Small Animal Practice**, **48**, 70-75.
- Lykkegaard K, Lauritzen B, Tessem L, Weikop P and Svendsen O (2005)** *Local anaesthetics attenuates spinal nociception and HPA-axis activation during experimental laparotomy in pigs*, **Research in Veterinary Science**, **79**, 245-251.
- Martin T, Buechler NL and Eisenach JC (2006)** *Intrathecal administration of a cyclooxygenase-1, but not cyclooxygenase-2 inhibitor, reverses the effects of laparotomy on exploratory activity in rats*, **Pain Medicine**, **103**, 3, 690-695.
- Mastrocinque S and Fantoni DT (2003)** *A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **30**, 220-228.
- Mathews KA, Paley DM, Foster RA, Valliant AE and Young SS (1996)** *A comparison of Ketorolac with Flunixin, Butorphanol, and Oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs*, **Can. Vet. J.**, **37**, 557-567.
- Mazario J and Herrero JF (1999)** *Antinociceptive effects of Metamizol (Dipyrone) in rat single motor units*, **Neuroscience Letters**, **274**, 179-182.
- Maze M and Tranquilli W (1991)** *Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the Role in Clinical Anesthesia*, **Anesthesiology**, **74**, 581-605.
- McKellar QA, Pearson T, Bogan JA, Galbraith EA, Less P, Lugwig B and Tiberghien MP (1990)** *Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog*, **Journal of Small Animal Practice**, **31**, 443-448.

- Mehendale AW, Patrick D and Goldman M (2004)** *Managing Chronic-Pain Patients in the New Millennium: Clinical Basis and Regulatory Viewpoint from Texas*, **Pain Practice**, 4, 2, 105-129.
- Moorjani N, Zhao F, Tian Y, Liang C, Kaluba J and Maiwand MO (2001)** *Effects of cryoanalgesia on post-thoracotomy pain and on the structure of intercostal nerves: a human prospective randomized trial and a histological study*, **European Journal of Cardio Thoracic Surgery**, 20, 502-507.
- Morton CM, Reid J, Scott EM, Holton LL and Nolan AM (2005)** *Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs*, **AJVR**, 66, 12, 2154-2166.
- Morton DB and Griffiths PH (1985)** *Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment*, **The Veterinary Record**, 116, 431-436.
- Müller-Decker K, Hirschner W, Marks F and Fürstenberger G (2002)** *The effect of Cyclooxygenase Isozyme Inhibition on Incisional Wound Healing in Mouse Skin*, **The Journal of Investigative Dermatology**, 119, 5, 1189-1195.
- Ness TJ and Gebhart GF (1990)** *Visceral pain: a review of experimental studies*, **Pain**, 41, 167-234.
- Nicholson G, Burrin JM and Hall GM (1998)** *Peri-operative steroid supplementation*, **Anaesthesia**, 53, 1091-1104.
- Nolan A and Reid J (1993)** *Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of Carprofen and Papaveretum in the dog*, **Veterinary Record**, 133, 240-242.
- Noyan A (1993)** *Fizyoloji Ders Kitabı*, 7. Baskı, Meteksan A.Ş., Ankara.
- O'hagan BJ (2006)** *Neuropathic pain in a cat post-amputation*, **Australian Veterinary Journal**, 84, 3, 83-86.

- Ohsawa M, Brailoui GC, Shiraka M, Dun NJ, Paul K and Tseng LF (2002)** *Modulation of nociceptive transmission by pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in the spinal cord of the Mouse*, **Pain**, **100**, 27-34.
- Paddlefort RR (1999)** *Manual of Small Animal Anesthesia*, Second Edition, W.B. Saunders Company.
- Page GG (2005)** *Surgery-induced Immunosuppression and Postoperative Pain Managment*, **AACN**, **16**,3, 302-309.
- Pascoe JP (2000)** *Perioperative pain management*, **Veterinary Clinics of North America**, **30**, 4, 917-932.
- Power I and Barratt S (1999)** *Analgesic agents for the postoperative period*, **Surgical Clinics of North America**, **79**, 2, 275-295.
- Pritchett LC, Ulibarri C, Roberts MC, Schneider RK and Sellon DC (2003)** *Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic*, **Applied Animal Behaviour Science**, **80**, 31-43.
- Prunier A, Mounier AM and Hay M (2005)** *Effects of castration, tooth resection, or tail docking on plasma metabolites and stres hormones in young pigs*, **J. Anim Sci.**, **83**, 216-222.
- Queyras A and Carosi M (2004)** *Non-invasive techniques for analysing hormonal indicators of stres*, **Ann Ist Super Sanita**, **40**, 211-221.
- Rainville P (2002)** *Brain mechanisms of pain affect and pain modulation*, **Current Opinion in Neurobiology**, **12**, 195-204.
- Raja SN, Meyer RA and Campbell JN (1988)** *Peripheral mechanism of somatic pain*, **Anesthesiology**, **68**, 571-590.

- Rasmussen LM, Lipowitz AJ and Graham LF (2006)** *Controller, clinical trial assessing saphenous, tibial and common peroneal nerve blocks for the control of perioperative pain following femoro-tibial joint surgery in the nonchondrodystrophic dog*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **33**, 49-61.
- Reid J and Nolan AM (1991)** *A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in dog*, **Journal of Small Animal Practice**, **32**, 603-608.
- Riebold TW, GEiser DR and Goble DO (1995)** *Large Animal Anesthesia Principles and Techniques*, Second Edition, Iowe State University Pres, USA
- Roskopf WJ and Woerpel RW (1996)** *Disease of Cage and Aviary Birds*, Third Edition, Williams & Wilkins Company.
- Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L and Fisher A (1993)** *Postoperative Pain: The Effect of Low-dose Ketamine in Addition to General Anesthesia*, **Anest Analg**, **77**, 1161-1165.
- Sandkühler J (2000)** *Learning and memory in pain pathways*, **Pain**, **88**, 113-118.
- Schaffer M and Barbul A (1998)** *Lymphocyte function in wound healing and following injury*, **British Journal of Surgery**, **85**, 444-460.
- Schechter WP, Bongard FS, Gainor BJ, Weltz DL and Horn JK (2002)** *Pain control of outpatient surgery*, **J. Am. Coll. Surg.**, **195**, 1, 95-104.
- Schmid RL, Sandler AN and Katz J (1999)** *Use of efficacy of low-dose Ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes*, **Pain**, **82**, 111-125.
- Schmiedt CW and Bjorling D (2007)** *Accidental prehension and suspected trans mucosal or oral absorption of fentanyl from a transdermal patch in a dog*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **34**, 70-73.

- Shavit Y, Fish G, Wolf G, Mayburd E, Meerson Y, Yirmiya R and Beilin B (2005)** *The effect of perioperative pain management techniques on food consumption and body weight after laparotomy in rats*, *Anesth. Analg.*, **101**, 1112-1116.
- Short CE (1998)** *Fundamentals of pain perception in animals*, *Applied Animal Behaviour Science*, **59**, 125-133.
- Slingsby LS, Murison PJ, Goossens L, Engelen M and Waterman-Pearson AE (2006)** *A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs*, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **33**, 313-327.
- Slingsby LS, Taylor PM and Waterman-Pearson AE (2006)** *Effects of two doses of buprenorphine four or six hours apart on nociceptive thresholds, pain and sedation in dogs after castration*, *The Veterinary Record*, **159**, 705-711.
- Smith LJ, Bentley E, Shih A and Miller PE (2004)** *Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study*, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **31**, 53-63.
- Smith LJ, Shih A, Miletic G and Miletic V (2002)** *Continuous systemic infusion of lidocaine provides analgesia in a animal model of neuropathic pain*, *Pain*, **97**, 267-273.
- Sorkin LS and Wallece MS (1999)** *Acute Pain Mechanism*, *Surgical Clinics of North America*, **79**, 2, 213-229.
- Stanley TH, Berman L, Green O and Robertson D (1980)** *Plasma Catecholamine and Cortisol Responses to Fentanyl-Oxygen Anesthesia for Coronary-artery Operations*, *Anesthesiology*, **53**, 250-253.
- Şanlı Y and Kaya S (1994)** *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri*, **2. Baskı**, *Medisan Yayınevi, Ankara*.

- Taylor BK, Akana SF, Peterson MA, Dalman MF and Basbaum AI (1998)** *Pituitary-Adrenocortical responses to persistent noxious stimuli in the awake rat: endogenous corticosterone does not reduce nociception in the formalin test*, **Endocrinology**, **139**, 2407-2413.
- Tobias KM, Harvey RC and Byarlay JM (2005)** *A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **33**, 390-398.
- Turgut K (2000)** *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis*, **2. Baskı, Bahçivanlar Basımevi, Konya**.
- Tyler DC, Douthit ATJ and Chapman CR (1993)** *Toward validation of pain measurement tools for children: a pilot study*, **Pain**, **52**, 301-309.
- Väisänen MA-M, Valros AE, Hakaoja E, Raekallio MR and Vainio OM (2005)** *Pre-operative stress in dogs- a preliminary investigation of behavior and heart rate variability in healthy hospitalized dogs*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **32**, 158-167.
- Vissers KC, De Jongh RF, Crul BJP, Vinken P and Meert TF (2004)** *Adrenalectomy affects pain behavior of rats after formalin injection*, **Life Sciences**, **74**, 1243-1251.
- Weinbroum AA, Rudick V, Paret G and Abraham RB (2000)** *The role of dextromethorphan in pain control*, **CAN J ANESTH**, **47**, 6, 585-596.
- Welsh EM, Gettinby G and Nolan AM (1993)** *Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model*, **Am J Res**, **54**, 6, 976-983.
- Welsh EM, Nolan AM and Reid J (1997)** *Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs*, **Veterinary Record**, **141**, 251-253.
- Werner BE and Taboada J (1994)** *Use of analgesics in feline medicine*, **The Compendium**, 493-499.

- Wolfe TM, Bateman SW, Cole LK and Smeak DD (2006)** *Evaluation of a local anesthetic delivery system for the postoperative analgesic management of canine total ear canal ablation- a randomized, controlled, double blinded study*, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, **33**, 328-339.
- Woo YC, Park SS and Subieta AR (2004)** *Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain*, **Anesthesiology**, **101**, 2, 468-475.
- Yamamoto T and Sakashita Y (1999)** *The role of the spinal opioid receptor like 1 receptor, the NK-1 Receptor, and cyclooxygenase-2 in maintaining postoperative pain in the rat*, **Anesth. Analg.**, **89**, 1203-1208.
- Yamamoto T, Sakashita Y and Nozaki-Taguchi N (2000)** *Anti-allodynic effects of oral COX-2 selective inhibitor on postoperative pain in rat*, **Can. J. Anesth.**, **47**, 4, 354-360.
- Zahn PK and Brennan TJ (1999)** *Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain*, **Anesthesiology**, **90**, 863-872.
- Zahn PK, Umali E and Brennan TM (1998)** *Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain*, **Pain**, **74**, 213-223.
- Zhu X, Conklin D and Eisenach JC (2003)** *Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain*, **Pain**, **104**, 15-23.

## **9. ÖZGEÇMİŞ**

1978 yılında Akşehir’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Edremit’te tamamladıktan sonra, 2000 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nden mezun oldu. Eylül 2000 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün açmış olduğu sınavı kazanarak Cerrahi (Vet.) Anabilim Dalı’nda doktora başladı. 2000 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün açmış olduğu sınavı kazanarak Cerrahi (Vet.) Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 2007 yılında S.Ü. Veteriner Fakültesi’ne Veteriner Hekim olarak atandı. Halen aynı görevde olup, evli ve bir çocuk babasıdır.

## 10. TEŞEKKÜR

Fakülte ve doktora eğitimim süresince pratik ve teorik bilgilerinden yararlandığım ve bu çalışmanın yapılmasında yardımlarını esirgemeyen başta danışmanım Prof. Dr. Celal İZCİ olmak üzere, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Nuri YAVRU, öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kadircan ÖZKAN, Prof. Dr. Yılmaz KOÇ, Prof. Dr. Mustafa ARICAN, Doç. Dr. Zeki OĞURTAN, Doç. Dr. Fahrettin ALKAN'a, Araş. Gör. Evren Esin'e, yardımcı personel Beytullah ERGEN'e, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Seyfullah Haliloğlu'na, maddi ve manevi destediğini esirgemeyen babam Osman EROL ve annem Gülsüm EROL'a, gösterdiği büyük sabır ve sonsuz yardımlarından dolayı eşim Fevziye Beyza EROL ve oğlum Mert EROL'a şükranlarımı sunarım.

## 1. EKLER

### Ek.1. Melbourn Ağrı Skalası

| Grup:                         | Köpek:                               |   |
|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| <b>Fizyolojik Veriler</b>     |                                      |   |
| a)                            | Pupillada Dilatasyon                 | 2 |
| b)                            | Kalp atımındaki artış                |   |
| *                             | > % 20                               | 1 |
| *                             | > %50                                | 2 |
| *                             | >%100                                | 3 |
| c)                            | Solunum oranındaki artış             |   |
| *                             | > % 20                               | 1 |
| *                             | > %50                                | 2 |
| *                             | >%100                                | 3 |
| d)                            | Rektal ısıda artış                   | 1 |
| e)                            | Salivasyon                           | 2 |
| <b>Palpasyona Duyarlılık</b>  |                                      |   |
| *                             | Davranışların Değişmemesi            | 0 |
| *                             | Dokununca korunma reaksiyonu         | 2 |
| *                             | Dokunmadan önce korunma reaksiyonu   | 3 |
| <b>Aktivasyon</b>             |                                      |   |
| *                             | Dinlenme anında uyku hali            | 0 |
| *                             | Yarı uyku hali                       | 0 |
| *                             | Uyanık olması                        | 1 |
| *                             | Devamlı yürüme, oturup kalkma        | 2 |
| *                             | Yuvarlanma                           | 3 |
| <b>Mental Durum</b>           |                                      |   |
| *                             | Uysal olması                         | 0 |
| *                             | Arkadaşça olması                     | 1 |
| *                             | İhtiyatlı olması                     | 2 |
| *                             | Agresif olması                       | 3 |
| <b>Duruş</b>                  |                                      |   |
| a)                            | Operasyon bölgesini korumaya çalışma | 2 |
| b)                            | Lateral yatış                        | 0 |
| *                             | Sternal yatış                        | 1 |
| *                             | Oturma ve kalkma                     | 1 |
| *                             | Ayakta durma ve başın öne eğilmesi   | 2 |
| *                             | Hareket etmesi                       | 1 |
| *                             | Anormal durum alması                 | 2 |
| <b>Hayvanın Çıkardığı Ses</b> |                                      |   |
| *                             | Ses çıkarmaması                      | 0 |
| *                             | Dokununca ses çıkarması              | 2 |
| *                             | Aralıklı ses çıkarma                 | 2 |
| *                             | Devam eden ses çıkarması             | 3 |