

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI



**KÖPEKLERDE OVARIYOHİSTEREKTOMİ SONRASI
UYGULANAN C VE E VİTAMİNİNİN OKSİDATİF STRES VE AĞRI
STRESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Berk BELLİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Merve KÖSE

HATAY – 2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KÖPEKLERDE OVARIYOHİSTEREKTOMİ SONRASI
UYGULANAN C VE E VİTAMİNİNİN OKSİDATİF STRES VE AĞRI
STRESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Berk BELLİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Merve KÖSE

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
21.YL.043 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KÖPEKLERDE OVARIYOHİSTEREKTOMİ SONRASI
UYGULANAN C VE E VİTAMİNİNİN OKSİDATİF STRES VE AĞRI
STRESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Yüksek Lisans Tezi

Berk BELLİ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 26/01/2023 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Mustafa Kemal SARIBAY

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Merve KÖSE

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Sakine Ülküm ÇİZMECİ

Bu tez, Enstitümüz Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Köpeklerde üremenin kontrolü için en uygun metodun ovariyohisterektomi olduğu kabul görmektedir. Bu cerrahi yöntem sonrası hem psikolojik, hem cerrahi hem de anesteziik maddenin yarattığı stres oluşmaktadır. Ovariyohisterektomi öncesinde, sırasında ve sonrasında oksidatif stres, ağrı stresi ve toplam antioksidan güç durumundaki değişiklikler hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Cerrahi stres uygulanan cerrahi prosedürün öncesi, sırası ve sonrasında ortaya çıkar. Psikolojik stres, doku yaralanması ve dolaşımdaki değişiklikler, anesteziik ajanlar ve sepsis dahil ameliyat sonrası komplikasyonlardan kaynaklanır. Stres tepkisi uzarsa, postoperatif bakım süresinin uzamasına neden olur. Bu nedenle cerrahi hastalarda uzun süreli ağrı ve stresi azaltmak hayvan sağlığı için önemlidir. Genel olarak, bir cerrahi prosedürün travması oksidatif strese katkıda bulunabilir. Hücrede meydana gelen zararlı etkilere karşı koymak için, sistem bazı stratejiler geliştirmiştir. Bunlar oksidatif hasarların hafifletilmesi için hasara karşı fiziksel koruma mekanizması ve en önemlisi antioksidan savunma mekanizmalarıdır.

Sunulan bu çalışmada, endojen antioksidan ajan olan C vitamini ve E vitamininin eksojen yolla ovariyohisterektomi operasyonu sonrasında uygulanmasının postoperatif süreçte oluşan oksidatif stres ve ağrı stresi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Sunulan bu çalışma 28/01/2021 tarih ve 2021/01-06 sayılı kurul kararı ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alınarak yapılmıştır.

Sunulan çalışmanın planlanması ve yürütülmesi hususunda bilimsel destek ve katkılarından dolayı danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Merve KÖSE'ye teşekkürlerimi sunuyorum. Aynı zamanda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı öğretim üyesi olan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali KISAÇAM'a yardım ve katkılarından dolayı teşekkür ederim. Tez çalışmamın bulgularındaki istatistik analizlere destek veren Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi olan Dr. Öğr. Üyesi Pınar AMBARCIOĞLU'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
Şekiller Dizini	V
Çizelgeler Dizini	VI
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kısırlaştırma İçin İdeal Zaman	2
2.2. Kısırlaştırma Yöntemleri	2
2.2.1. Cerrahi Olmayan Yöntemler	3
2.2.1.1. Fiziksel Yöntemler	3
2.2.1.2. Kimyasal Yöntemler	3
2.2.2. Cerrahi Yöntemler	5
2.2.2.1. Açık Cerrahi Yöntemler	5
2.2.2.2. Laparoskopik Yöntem	6
2.3. Ağrı	7
2.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	9
2.4.1. Antioksidanlar	11
2.4.2. Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi	13
2.5. Ovariyohisterektomi ve Oksidatif Stres	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Gereç	16
3.2. Yöntem	16
4. BULGULAR	19
4.1. Ağrı Ölçeği Bulguları	19
4.2. Hemogram Bulguları	21
4.2. Oksidatif Stres Bulguları	22
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31
EKLER	35
EK-1: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı	35
EK-2: Ağrı Değerlendirme Ölçeği	36
ÖZGEÇMİŞ	37

Şekiller Dizini

	Sayfa No
Şekil 4.1. Ovariyohisterektomi sonrası köpeklerde gözlemlenen ağrı ölçęęi grafiği	20



Çizelgeler Dizini

	Sayfa No
Çizelge 4.1. Ovariyo histerektomi sonrası köpeklerde gözlemlenen ağrı ölçęęi puantaj verileri	19
Çizelge 4.2. Ovariyo histerektomi öncesi ve sonrasında çalışma gruplarındaki köpeklerin hemogram verileri	21
Çizelge 4.3. Ovariyo histerektomi öncesi ve sonrasında çalışma gruplarındaki köpeklerin MDA, Katalaz, Arginaz ve Nitrik Oksit konsantrasyonları	22

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

8-OHdG	8-hidroksi-2-deoxiguanozin
\cdot SH	Sülfidril
ARG1	Arginaz 1
ARG2	Arginaz 2
CAT	Katalaz
CMPS-SF	Glasgow Kompozit Ağrı Ölçeğinin kısa formu
COX	Siklooksijenaz
DNA	Deoksiribo nükleik asit
FSH	Follicle Stimulating Hormone; Follikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone; Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
HPA	Hipotalamik-hipofiz-adrenal
IM	Kas içi
IV	Damar içi
LH	Luteinizing Hormone; Luteinleştirici Hormon
MCH	Ortalama korpüsküler hemoglobulini
MCHC	Ortalama korpüsküler hemoglobulin konsantrasyonu
MCV	Ortalama korpüsküler hacimi
MDA	Malondialdehit
NKNT	Negatif kontrol
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
N ₂ O ₃	Dinitrojen Trioksit
NSAID	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
O ₂ ⁻	Süperoksit radikali

OH ⁻	Hidroksil radikali
OHE	OvariyoHisterektomi
PKNT	Pozitif kontrol
RBC	Kırmızı kan hücreleri
RDW	Kırmızı hücre dağılım genişliği
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROO ⁻	Lipit hidroksil radikali
ROS	Reaktif oksijen türleri
SAM	Sempato-adrenal-medüller
SC	Derialtı
SOD	Süperoksit dismutaz
TAC	Total antioksidan kapasite
TBARS	Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler
TDMU	Tiyosemikarbazit diasetilmonoksim üre
VİT C	Askorbik asit, vitamin C
VİT E	α tokoferol, vitamin E
WBC	Beyaz kan hücreleri

ÖZET

Köpeklerde Ovariyohisterektomi Sonrası Uygulanan C ve E Vitamininin Oksidatif Stres ve Ağrı Stresi Üzerine Etkileri

Sunulan çalışmada, antioksidan ajan olan C vitamini ve E vitamininin eksojen yolla köpeklere ovariohisterektomi operasyonu sonrasında uygulanmasının postoperatif süreçte oluşan oksidatif stres ve ağrı stresi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada ovariohisterektomi operasyonu için veteriner kliniğine getirilen sahipli ve operasyon için sahibinden onam alınan 22 adet 2-5 yaş aralığında, 5-30 kg ağırlığında dişi köpek kullanıldı. Ovariohisterektomi operasyonu için anestezi ksilazin HCl ve ketamin HCl kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Operasyonlar için mediyan hattan yaklaşım tercih edildi. Operasyonu takiben tüm köpeklere aynı sıvı sağaltımı ve antibiyotik tedavisi uygulandı. Operasyon bitiminde hayvanlar 4 gruba ayrıldı. Operasyon bitiminden itibaren birinci gruba askorbik asit ikinci gruba α -tokoferol asetat ve üçüncü gruba ise meloxicam uygulandı. Dördüncü gruba herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Tüm köpeklerden hemogram ve oksidatif stres parametreleri ölçümü için OHE operasyonu yapılacağı gün anesteziden önce (0. gün), operasyon bitiminde ilgili enjeksiyonlar yapıldıktan 24 saat sonra (1. gün), operasyondan sonraki 3. gün, 7. gün ve 10. günlerde v. cephalicadan kan örnekleri alındı. Her köpek için ayrı ayrı ağrı skoru takibi formu Glasgow Kompozit Ağrı Ölçeğine (CMPS-SF) göre oluşturuldu ve köpeklerin postoperatif gözlem sonuç bilgileri kayıt edildi.

Çalışmadaki gruplarda operasyon günü ağrı puanları arasında istatistiksel fark sadece negatif kontrol (NKNT) ve pozitif kontrol (PKNT) grupları arasında önemli bulundu ($p=0,027$). Ağrı puanlarının NKNT grubunda 3. günden sonra, PKNT grubunda 7. günden sonra, VİT E grubunda 1. ve 7. günden sonra, VİT C'de ise 1. ve 3. günden sonra belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Hemogram bulguları bakımından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilemedi. Malondialdehit (MDA) konsantrasyonları NKNT grubunda operasyondan 24 saat sonra ($6,4\pm 1,82$ nmol/ml) belirgin bir düzeyde artarken ($p<0,05$), aynı grupta operasyon sonrası 7. günde ($3,97\pm 0,84$ nmol/ml) 1. güne ($6,4\pm 1,82$ nmol/ml) göre belirgin şekilde azalmıştır ($p<0,05$). Ayrıca gruplar arasında da 10. gün hariç diğer günlerde istatistiksel fark tespit edilememiştir.

Sonuç olarak, köpeklerde uygulanan ovariohisterektomi operasyonun orta şiddetli akut ağrıya neden olduğu ve operasyondan yedi gün sonra ağrı stresine uyum sağlayabileceği düşünüldü. Bu süreçte ayrıca oksidatif stresin de üstesinden gelmek için antioksidan takviyelerinin faydalı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ovariyohisterektomi, vitamin E, vitamin C, meloksikam, ağrı stresi, oksidatif stres, köpek

ABSTRACT

Effects of Vitamins C and E on Oxidative Stress and Pain Stress After Ovariohysterectomy in Dogs

The presented study aimed to look into the effects of exogenous administration of the antioxidants vitamin C and vitamin E on oxidative stress and pain stress in dogs after an ovariohysterectomy.

In the study, 22 female dogs, aged 2–5 years and weighing 5–30 kg, who were brought to the veterinary clinic for an ovariohysterectomy operation and whose owner's consent was obtained for the operation, were used. Anesthesia for the ovariohysterectomy operation was performed using a combination of xylazine HCl and ketamine HCl. The median line approach was preferred for the operations. Following the operation, all dogs were given the same fluid therapy and antibiotic treatment. At the end of the operation, the animals were divided into four groups. Ascorbic acid was applied to the first group; α -tocopherol acetate was applied to the second group; and meloxicam was applied to the third group. No drug was administered to the fourth group. For the measurement of hemogram and oxidative stress parameters in all dogs, before anesthesia (day 0), on the day of the OHE operation, 24 hours after the relevant injections at the end of the operation (day 1), on the 3rd, 7th, and 10th days after the operation, the blood samples were taken from v.cephalica. The pain score follow-up form for each dog was created according to the Glasgow Composite Pain Scale, and the postoperative observation results for the dogs were recorded on this form.

The statistical difference between the pain scores on the day of the operation in the groups in the study was found to be significant only between the NKNT and PKNT groups ($p = 0.027$). It was observed that pain scores decreased significantly after the 3rd day in the NCNT group, after the 7th day in the PKNT group, after the 1st and 7th days in the VIT E group, and after the 1st and 3rd days in the VIT C group ($p < 0.001$). There was no statistical difference between the groups in terms of hemogram findings. While MDA concentrations increased significantly after 24 hours (6.4 ± 1.82 nmol/ml) in the NKNT group ($p < 0.05$), in the same group, MDA significantly decreased ($p < 0.05$) on the 7th post-operative day (3.97 ± 0.84 nmol/ml) compared to day 1 (6.4 ± 1.82 nmol/ml). In addition, there was no statistical difference between the groups on the other days except the 10th day.

As a result, it was thought that an ovariohysterectomy operation performed in dogs caused moderate acute pain and that the dogs could adapt to pain stress seven days after the operation. It was also concluded that antioxidant supplements in this process could be beneficial to overcome oxidative stress.

Keywords: Ovariohysterectomy, vitamin E, vitamin C, meloxicam, pain stress, oxidative stress, canine

1. GİRİŞ

Başboş köpek popülasyonunun aşırı artışının önlenmesi insanlar ve evcil hayvanlara yönelik tehdidinin kontrolü, gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik öneme sahip bir konudur. Sokak köpekleri yol kazalarına, aşırı havlamaya, kavgaya, çocukları ısırma, çiftlik hayvanlarını öldürmeye ve kontrolsüz dışkı bulaşmasına neden olduğundan toplumlar ile köpekler arasındaki ilişki çoğunlukla olumlu değildir. Özellikle kısırlaşmamış köpeklerde östrüs siklusu sırasında hırçın davranışların görülmesi, hizmet köpeklerinin görevlerine itaatsiz davranmaları, köpeklerin bir batında fazla sayıda yavru doğurmaları, başboş kalan köpeklerin kırsalda ve şehirde sayılarının birden artması ile çevreye rahatsızlık verici davranışlarda bulunmaları nedeniyle köpek popülasyonunun kontrol altına alınmasında kısırlaştırma çok önem arz etmektedir. Ayrıca kısırlaştırmanın diğer faydaları da üreme sistemi ile ilgili hastalıkların azaltılması, meme neoplazisi gibi üreme sistemi ile ilişkili hastalıkların tedavi edilmesi, pyometra riskinin hafifletilmesi olarak sıralanabilir (Sakundeck ve ark. 2020).

Üreme faaliyetlerinin geçici ya da kalıcı olarak engellenmesine kısırlaştırma denilmektedir. Köpeklerde üremenin kontrolü için fiziksel, kimyasal ve cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Ovariyohisterektomi, dişi köpeklerde dünyada olduğu gibi Türkiye’de de kısırlaştırma yöntemleri arasında yaygın olarak kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Ovariyohisterektominin çoğu memelide oksidan ve antioksidan dengenin bozulmasına yol açtığı ifade edilmektedir. Bu cerrahi yöntem sonrası hem psikolojik stres, hem cerrahi stres hem de anestezi maddenin yarattığı stres oluşmaktadır. Ovariyohisterektomi öncesinde, sırasında ve sonrasında oksidatif stres, ağrı stresi ve toplam antioksidan güç durumundaki değişiklikler hakkındaki bilgi kısıtlıdır. Oksidatif hasarın hafifletilmesi için hasara karşı fiziksel koruma mekanizması ve en önemlisi antioksidan savunma mekanizmalarıdır.

Sunulan çalışmada, endojen olarak bulunan antioksidan ajan olan C vitamini ve E vitamininin eksojen yolla ovariyohisterektomi operasyonu sonrasında uygulanmasının postoperatif süreçte oluşan oksidatif stres ve ağrı stresi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kısırlaştırma İçin İdeal Zaman

Yetişkin köpeklerde uygun koşullar sağlandığında her yaşta kısırlaştırma yapılabilmektedir. Proöstrüs, östrüs ve gebelik sırasında genital organlar östrojen etkisi altında olduğundan bu dönemde ovaryumlardaki damarlaşma artmaktadır. Gebelik sözü konusu olmadığında ya da diöstrüs döneminde ise progesteron etkisi altında damarlaşma azalmaktadır (Aslan ve Güngör 2020). Bu nedenle ovariyohistektomi yapılacak hayvanların, olası komplikasyonlara karşı ovaryumlarının inaktif olduğu ve genital organlara kan akımının minimum düzeyde olduğu dönemde yani anöstrüste olmaları önerilmektedir (Erdem 2022). Diğer bir deyişle dişi köpeklerde ideal kısırlaştırma zamanı kızgınlık başladıktan 2 ay sonraki dönemdir (Aslan ve Güngör 2020). Dişi köpek doğurmuş ise işlem yavrular 6-8 haftalık iken süttten kesildiğinde veya laktasyon sonlandığında yapılmalıdır. Prepubertal kısırlaştırma 6 aylıktan küçük yavrulara uygulanmaktadır ve pubertal kısırlaştırmayla aralarında fark olmadığı bildirilmiştir (Howe ve ark. 2006).

2.2. Kısırlaştırma Yöntemleri

Ev ve bahçelerde bakılan köpeklerin östrus semptomları insanları rahatsız edebilmektedir (Koçak ve Çetin 2017). Köpeklerde genellikle 9 gün süren proöstrus kanaması mevcuttur ve proöstrus süresince köpeklerde huzursuzluk, havlama gibi davranışlar görülmektedir (Aslan ve Güngör 2020). Gebelik döneminde ve doğum sırasında oluşan sorunlar nedeniyle ve bir batında birçok yavru olması sebebiyle köpeklerin gebe kalması hayvan sahipleri tarafından pek istenmemektedir (Koçak ve Çetin 2017).

Köpeklerde östrus davranışlarını baskılamak için genellikle ovariyohistektomi veya ovaryektomi tercih edilir, bu yöntemler cerrahi girişimlerdir ve geri dönüşü yoktur. Köpeklerde hormonal yöntemler ile de östrus davranışları baskılanabilir. Hormonal yöntemlerin cerrahi yöntemlerden en önemli farkı etkilerinin geçici olmasıdır. Günümüzde

köpeklerde östrüsü geçici olarak baskılamak için hormonal, kalıcı olarak baskılamak için ise cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (Baştan ve Salar 2015). Hayvan sahipleri; yavru istememe, evcil hayvanlarındaki agresif davranışları önleme ya da gebelikten oluşabilecek yan etkiler gibi nedenlerle üreme faaliyetlerinin geri dönüşümsüz olarak engellenmesini talep etmektedir. Ayrıca sahihsiz köpeklerin kontrolsüz üremelerinin önüne geçebilmek için barınak ve belediye gibi kuruluşlar kalıcı olacak şekilde köpeklerin üreme yeteneklerini ortadan kaldırmaktadır (Aslan ve Güngör 2020).

2.2.1. Cerrahi Olmayan Yöntemler

Fiziksel ve kimyasal yöntemler, cerrahi dışı yöntemlerdir ve farmakolojik yöntemler çoğunlukla güvenli ve geri dönüşümü mümkün yöntemlerdir. Bir araştırmaya göre barınak köpeklerini sahiplenenlerin %56,5'i cerrahi kısırlaştırmaya karşı olduğunu belirtmiş, neden olarak da acıma ve şefkat (%58), yapılan işlemin gereksiz olduğu (%11,4), masraf (%9,5) ve mizaç değişikliği (%4,8) olduğu bildirilmiştir (Aslan ve Güngör 2020).

2.2.1.1. Fiziksel Yöntemler

Dişi köpekleri östrüs döneminde kapalı ortamlarda tutmak en kolay ve etkili bir yöntem olmasa da uygulanma yöntemi gereği hayvan sahipleri tarafından tercih edilmemektedir. Ayrıca bu uygulama östrüs davranışlarını engellememektedir (Çolak 2019). Çiftleşmeyi ve gebeliği engellemek, östrüs davranışlarını kontrol altına almak amacıyla geliştirilen vajinal ve intrauterin araçlar uygulama güçlüğü, çıkartma sırasında zorlanma, retensiyon, vajinal perforasyon, uterus içi enfeksiyon ve yangısal problemler gibi nedenlerle pratik ve sağlıklı olarak değerlendirilmemektedir (Concannon 1995).

2.2.1.2. Kimyasal Yöntemler

Dişi köpeklerde seksüel siklusu steroid hormonlar (doğal steroidler, progesteron ve testosteron gibi) ile bu steroidlerden elde edilen sentetik türevleri baskılamaktadır. Follikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH) hormonlarını baskılayan Detirelix asetat (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon; GnRH antagonisti) ovaryum steroidlerinin

salgılanmasını azaltarak östrüsü baskılamakta ve hayvanın anöstrüs dönemine girmesini sağlamaktadır. Bu şekilde geçici bir kısırlaştırma gerçekleştirilmektedir.

Sentetik GnRH agonistleri (deslorelin, buserelin, nafarelin ve leuprolit gibi) implant şeklinde uygulanmaktadır. GnRH agonistleri hipofizi üzerine etki göstererek gonadotropinlerin üretimini ve salınımını sağlamaktadırlar. Uzun süreli dozlarda kullanımında, uyarımdan bir süre sonra gonadal aksisi geriye dönüşümlü olarak engellemektedirler. GnRH agonistlerinin sürekli kullanımının veya uzun salınlı formülasyonlarının, her iki cinsiyetteki köpeklerde reproduktif fonksiyonları geçici olarak baskıladığı belirtilmektedir (Altop 2019, Çolak 2019).

İmmunokontrasepsiyon, reproduktif bir proteinin istenilen aralıklarda kullanılmasıyla hayvanlarda kontrasepsiyona sağlayacak humoral bir immun yanıtı oluşturmayı amaçlar. (Okur 2021). İmmunokontrasepsiyon hayvanın immun sisteminin gebelikten korunmak için aktive edilmesi olarak tanımlanabilir. İmmunokontrasepsiyon sonrası hayvan ortalama 12 ay kadar steril kalmakta, immunglobulin seviyesinin düşmesini takiben üreme yeteneğini tekrar kazanmaktadır. İmmunokontrasepsiyon hayvanlarda üremenin engellenmesi için belirli bir süreyle reproduktif proteinlerin kullanılması ile sağlanır, bu amaçla LH ve reseptörü aşısı, GnRH aşısı ve zona pelusida aşısı kullanılmaktadır. İmmunokontrasepsiyonda temel prensip erkek gametlerin fertilizasyon bölgesine taşınımı, fertilizasyonun şekillenmesi ve blastositin endometriyuma implantasyonu aşamalarından bir veya birkaçının engellenmesiyle üremenin denetlenmesidir (Aslan ve Güngör 2020, Aksu ve Ay 2022).

Dokuya Özgü Sitotoksinler; Hipofizde GnRH salgılayan hücreleri yok eden, GnRH'ya bağlanan sitotoksinin kalıcı kontrasepsiyon oluşturacağı ile ilgili görüşler vardır (Aslan ve Güngör 2020). Reproduktif sistemin ana kontrol merkezi GnRH hormonudur. GnRH'ya karşı aşı uygulayarak GnRH inaktive edildiği zaman üreme sistemi aktivitesi durur ancak günümüz teknolojisinde kısa aralıklarla tekrarlayan dozlarda aşı uygulanması gerekmekte ve kullanım açısından zor olduğu için geliştirilmesi gerekmektedir (Rhodes 2017).

İntravaginal imidazol oksalata 5 dk mağruz kalan köpek spermlerinin geri dönüşümsüz olarak hareketlerinin kısıtlandığı görülmüştür ancak yöntem geliştirilmemiştir (Aslan ve Güngör 2020).

2.2.2. Cerrahi Yöntemler

Cerrahi yöntemler açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi olarak ikiye ayrılır, cerrahi yöntemlerle kısırlaştırma geri dönüşümsüzdür. En sık kullanılan cerrahi yöntemler ovariyohisterektomi ve ovarektomi olmakla birlikte salphingektomi, histerektomi, yöntemleri de kullanılmaktadır. Salphingektomi ve histerektomi yöntemlerinde sterilizasyon sağlanır ancak hormonlara bağlı gelişen cinsel istek ve reproduktif sistem hastalıklarının önüne geçilememektedir (Reichler 2009).

2.2.2.1. Açık Cerrahi Yöntemler

Ovariyo-histerektomi kornu uterilerin, korpus uterinin ve ovaryumların hepsinin birlikte cerrahi müdahale ile alındığı işlemidir (Gültiken ve Fındık 2015). Köpeklerde cerrahi kısırlaştırma için tavsiye edilen ve kullanılan en yaygın yöntemdir. Temel prensip, operasyonun en kısa sürede tamamlanmasıdır. Bu süreçte dokuların mümkün mertebede az manüple edilmesine ve operasyon sırasındaki kanamaların da kontrol altında tutulmasına dikkat edilmelidir (Altop 2019). Köpekte genellikle median hattın ensizyon tercih edilir, sol veya sağ fossa paralumbalis de tercih edilebilir (Gültiken ve Fındık 2015). Ovariyo-histerektomi yapmak için en ideal zaman anöstrüs dönemidir, bu dönemde ovaryum ve uterus aktivitesi yoktur (Aslan ve Güngör 2020). İlk östrüsten önce yapılan ovariyohisterektominin ileriki yaşlarda meme tümörü riskini oldukça düşürdüğü Schneider ve ark. (1969) tarafından ifade edilmektedir.

Median Hattan Ovariyo-histerektomi

Hayvan sırtüstü yatırılır ve ayakları sabitlenir, bölge traş edilip iyotlu antiseptikle asepsi ve antisepsi sağlanır. Ensizyon göbek deliğinin 1 cm altından Linea alba hizasında başlar, 3 cm kadar aşağıya doğru devam eder. Daha sonra deri altı yağ ve bağ dokuları diseke edilir, linea alba küt makasla diseke edilir ve peritona ulaşılır. Periton kesildikten sonra iç organlara ulaşılır ve kornuuteriler aranır. Kornuuteriler bulunup ensizyon hattından dışarıya çekilir, ovaryuma ulaşılır. Ligamentum suspensoryum ovarii üzerine ligatür konular ve ligatürün alt kısmına bir hemostatik pens yerleştirilerek ligatürün önünden kesilir, kanamalar kontrol edilir ve bifurkasyo bölgesine gidilip diğer kornu

bulunarak aynı işlem tekrarlanır. Daha sonra serviksin önünden korpus uteriye 2 tane ligatür atılır, ligatürler hayvanda kalacak şekilde kesilerek kornular uzaklaştırılır, iğne kalan serviks bölümünün içinden geçirilerek sabit ligatür atılır ve serviks makas ile kürete edilip, dezenfeksiyonu yapılır. Kanamalar kontrol edilir ve sırayla periton ve kaslar emilebilen ip ile, deri ise emilemeyen ip ile dikilerek operasyon sonlandırılır (Howe 2006, Gültiken ve Fındık 2015).

Lateral Hattan Ovariyohisterektomi

Genellikle kas yapısı zayıf, memeleri iri ve evde bakımı zor olan hayvanlarda tercih edilir. Ensizyon bölgesi olarak sol fossaparakumbalis tercih edilir. Gebelerde, pyometra olgularında ve obez hayvanlarda önerilen bir yöntem değildir. Bölge traş edilip asepsi antisepsisi sağlanır. Ensizyon son kosta ile tuber koksa arasındaki mesafenin orta noktasından dorsoventral yönde yaklaşık 3-4cm uzunluğunda yapılır, kaslar düzgünce diseke edilerek karın boşluğuna girilir. Kornular bulunarak ovaryumlara ulaşılır ve median hatta yapılan işlemler uygulanır. Daha sonra kaslar ve deri dikilerek operasyon sonlandırılır (Howe 2006, Gültiken ve Fındık 2015).

2.2.2.2. Laparoskopik Yöntem

Hayvanın daha az travmatize olmasını sağlayan bir yöntemdir. Laparoskopik yöntemde operasyon sonrası ağrı ve iyileşme açık cerrahiye göre daha hızlıdır. Laparoskopik yöntemlerin avantajlarının yanı sıra cihazların maliyeti, laparoskopik yöntemin öğrenilmesi ve pratik kazanılması, operasyon sırasında solunuma dikkat etme gerekliliği gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Laparoskopik operasyonların septik peritonitis, kan pıhtılaşma bozuklukları, genel durum bozuklukları, adipositas ve diyafram fitiği gibi komplikasyonları vardır. Laparoskopi yöntemini uygulayabilmek için tam donanımlı bir operasyon salonuna ve laparoskopi ünitesine ihtiyaç duyulmaktadır. Preoperatif süreçte hayvan 8-12 saat aç bırakılmalı ve ultrasonografi ile karın organları muayene edilmelidir. Karın bölgesi traş edilir ve idrar kesesi boşaltılır. Laparoskopide genellikle hayvan sırtüstü yatırılır. Anestezik madde olarak genellikle asetilpromazin, izofluran ve propofol tercih edilmektedir. Laparoskopik kısırlaştırmada abdomen gazla şişirileceği için hayvan mekanik ventilasyona alınmalı ve anestezi süresince kontrol

edilmelidir. Pnömoeritoneum oluşturmak için bir Veress iğnesi göbeğin yaklaşık 2 cm gerisinden karın boşluğuna sokulduktan sonra karbondioksit gazı verilir. Karın duvarı gerginleştikten sonra optik trokarın yardımıyla ilk trokarın kranial ve kaudaline diğer trokarlar da yerleştirilir. Laparoskopik ovariyoherektomi operasyonlarında rezeksiyondan önce kornu uteri transabdominal süspansiyon dikişii ile karın duvarına sabitlenir. Uterusun arter ve ligamentleri ligatür edilir. Mezovaryum kesilerek ovaryumun rezeksiyonunu takiben uterus ve ikinci ovaryumun rezeksiyonu gerçekleştirilir. Abdomendeki gaz dışarı çıkartılarak pnömoeritoneum sonlandırılır. Kas ve deriye dikiş atılarak delikler kapatılır (Howe 2006, Gültiken ve Fındık 2015).

2.3. Ağrı

Ağrı Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (The International Association for Study of Pain, IASP) tarafında “gerçek veya muhtemel doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan bir duyuusal deneyim” olarak tanımlanmaktadır (Pekcan 2016). Ağrının sadece fiziksel bir his olmadığı aynı zamanda duyuusal bir deneyim olduğu belirtilmektedir. Duyuusal bileşen hastadan hastaya ve aynı hastada zaman zaman değişkenlik gösterebilir. Ağrı yönetiminde bu gerçek dikkate alınmalıdır. Dinmeyen ağrı da fiziksel hasara neden olabilir. Dindirilmeyen akut ağrı, kronik ağrıya neden olabilir ve uzun süreli ağrı, sinir sisteminde anatomik ve hatta genetik değişikliklere neden olabilir (Rajagopal 2006). İnsanlarda ağrıya sebebiyet veren tüm işlemlerin hayvanlarda da ağrı kaynağı olduğu ve analjezik tedavi gerektirdiği bilinmekte ve ağrının vücuda büyük zararlar verdiği kabul edilmektedir (Pekcan 2016).

Akut ağrı; ani başlayan, doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi süresince gitgide azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Kronik ağrı, akut bir hastalığın normal seyrinden bir ay veya yaralanmanın iyileşmesi için makul bir süreden daha uzun süre devam eden ağrıdır. Ya da aylarca veya yıllarca aralıklarla tekrarlayan sürekli ağrıya neden olan kronik bir patolojik süreçle ilişkili ağrı olarak tanımlanır. Bu tip ağrılar hastanın refahını düşürerek hastayı anormal davranışlar göstermeye teşvik eder (Rajagopal 2006, Çolak 2019). Ağrı tipinin bu şekilde tanımlanmasına ek olarak, ağrı miktarının belirlenmesi de gereklidir. Sayısal ölçek gibi çeşitli puanlama sistemleri mevcuttur, ancak hayvanlar konuşmadığı ve ağrının varlığını kendi kendine belirtmediği için ağrının varlığından şüphelenmek,

tanımak ve değerlendirmek veteriner hekimlere aittir (Rajagopal 2006, Pekcan ve Pir Yağcı 2022). Postoperatif ağrıyı değerlendirmede sistemik parametrelere ilaveten hayvanın objektif gözlemi de büyük ölçüde fayda sağlar. Bu kapsamda huzursuzluk, agresiflik, davranış şekilleri, ensizyon hattında hissedilen acı, iştah takibi ağrının durumu hakkında fikir yürütülmesine yardımcı olur (Pekcan ve Pir Yağcı 2022).

Glasgow Kompozit Ağrı Ölçeğinin (CMPS-SF) kısa formu, akut ağrıda köpekler için pratik bir karar verme aracı olarak tasarlanmıştır ve klinik bir ortamda hızlı ve güvenilir bir şekilde uygulanabilir. Hareketlilik dahil 6 davranış kategorisi içinde 30 tanımlayıcı seçeneği vardır. Her kategoride tanımlayıcılar, ilişkili ağrı şiddetine göre sayısal olarak sıralanır; değerlendirmeyi yapan kişi, köpeğin davranışına/durumuna en uygun tanımlayıcıyı seçer. Ağrı skoru, maksimum 24 puanla (hareketliliği değerlendirmek mümkün değilse 20) derece puanlarının toplamıdır. Toplam puan, analjezik gereksiniminin yararlı bir göstergesidir; önerilen analjezik müdahale düzeyi 6/24'tür (veya 5/20). Ölçeğin yalnızca köpeklerin bilinci tamamen açık ve yardımsız ayaktayken (hareketliliğin kontrendike olduğu durumlar dışında) kullanılması gerekmektedir (Reid 2007, Gültiken ve ark. 2022).

Ovariyohisterektomi, köpeklerde belirgin akut ağrıya neden olduğu bilinen rutin bir cerrahi prosedürdür (Mwangi ve ark. 2018). Ovariyohisterektomiyi takiben oluşan ağrının orta düzeyde olabileceği ancak birkaç gün sürebileceği bildirilmektedir (Pekcan ve Pir Yağcı 2022). Cerrahi hastalarda perioperatif analjezi, yalnızca insani ve etik hususlar açısından değil, aynı zamanda ağrı ile ilişkili zararlı fizyolojik etkileri en aza indirmeye yardımcı olması nedeniyle de çok önemlidir. Bu zararlı etkiler arasında artan postoperatif stres, artan arteriyel kan basıncı, immünsüpresyon, geciken yara iyileşmesi, negatif protein dengesi, azalan gıda alımı ve kendini yaralama gibi olumsuz davranışların gelişimi sayılabilir (Mwangi ve ark. 2018, Pekcan ve Pir Yağcı 2022). Ağrı katabolik hormonların (kortizol, glukagon ve katekolaminler) salgılanmasını arttırıp ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) salgılanmasını azaltmakta ve bu nedenle istenmeyen fizyolojik etkilere neden olmaktadır (Pekcan ve Pir Yağcı 2022).

Cerrahi operasyonlarda kullanılan genel anestezi ajanlarının birçoğu analjezik özelliklere sahip değildir. Dolayısıyla cerrahi işlem sırasında ve sonrasında ağrı duyusunu oluşumunun engellenmesi için analjezik özellikte ilaçların kullanımı önemlidir. NSAID'ler merkezi analjezik etkilere sahip olmanın yanı sıra cerrahi ile ilişkili periferik inflamatuvar

yanıtı da azaltabilir ve bu nedenle hafif ila orta şiddette ağrı için yeterli analjezi sağlayabilir. Akut şiddetli ağrı bir opioid ile kontrol altına alındığında, NSAID'ler uygulanabilir. Kedi ve köpeklerde en yaygın olarak kullanılan NSAID'ler ketoprofen, meloksikam, tolfenamik asit, fluniksin meglumin ve karprofendir (Pekcan 2016).

Postoperatif ağrı kontrolü için mevcut olan analjezik ajanlar arasında opioidler, lokal anestezi ilaçları (lokal anestezi infiltrasyonu, periferik sinir blokları ile epidural ve paravertebral gibi nöraksiyal bloklar), parasetamol, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve yardımcı analjezik ilaçlar olarak bilinen ketamin, alfa 2 agonistleri ve antikonvülsanlar yer alır. Ameliyat sonrası dönemde tüm hastaların desteklenmesi ve izlenmesi gerekir. Analjezik protokoller, cerrahi prosedürün invazifliğine ve ameliyat sonrası beklenen ağrı derecesine göre tasarlanmalıdır. Analjezikler en az 48 ila 72 saat süreyle uygulanmalıdır (Pekcan ve Pir Yağcı 2022).

2.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Hücre solunum sırasında, hücre metabolizma ve organik bileşiklerin oksidasyonu sırasında enerji üretmek için gereken temel element olan oksijen tüketilir ve azalır, serbest radikaller olarak da bilinen reaktif oksijen türleri (ROS) adı verilen bir dizi yüksek oranda reaktif kimyasal madde üretilir. "Serbest radikal" terimi, son elektron katmanında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip, oldukça reaktif molekülleri tanımlamak için kullanılır (Russo ve Bracarense 2016). Reaktif oksijen türlerinin üretiminde kontrolsüz bir artış, ROS üretiminde bir dengesizlik (yüksek konsantrasyonlarda ROS) ve antioksidan savunmaların onları temizleme yeteneğinde bir azalma olarak tanımlanan oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres, lipitler ve proteinler gibi makromoleküllerin oksidatif hasarına neden olabilir ve bu da hücre zarlarının tahrip olmasına, hücre yapılarının bozulmasına, hücrelerin parçalanmasına ve doku hasarına yol açabilir (Szcubial ve ark. 2015). Oksidan-antioksidan denge, canlı organizmaların düzgün çalışması için gerekli olan en önemli faktörlerden biridir. Normal koşullar altında organizma, antioksidan savunmasını kullanarak serbest radikallerin etkilerini nötralize edebilir. Ancak aradaki dengesizlik durumlarında oksidan ve antioksidan ajanlar, serbest radikallerin üretimi organik bileşiklerin nötrleştirme kapasitesini aşar ve oksidatif strese neden olur (Aydın ve Köse 2015, Szcubial ve ark. 2015, Russo ve Bracarense 2016). ROS

üretimi ve nötralizasyonu arasındaki bir dengesizlik, bağışıklık baskılanmasına ve metabolizma ve fizyolojik süreçlerde rahatsızlıklara neden olabilir (Szcubial ve ark. 2015).

ROS' un tüm biyolojik sistemlerde mevcut olduğu söylenebilir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden türeyen radikallerdir. Fizyolojik koşullar altında aerobik hücrel metabolizma basamaklarında besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında, oksijen molekülü dört elektronu kabul ederek dört değerlikli indirgenmeye uğrar ve yan ürün olarak hidroksil radikali (OH[·]), süperoksit radikali (O₂^{·-}), hidrojen peroksit (H₂O₂) radikalleri gibi diğer reaktif ara oksijen bileşiklerin oluşumu meydana gelir (Tabakoğlu ve Durgut 2013, Önal 2016, Russo ve Bracarense 2016).

Nitrojen (reaktif nitrojen türleri (RNS)), kükürt, bakır ve manganezden türetilen diğer ürünler de biyolojik sistemlerde serbest radikaller olarak kabul edilebilir ve oksidatif stres yoluyla hücre hasarı ile ilişkilendirilebilir (Russo ve Bracarense 2016). Nitrik oksit (NO) peroksinitrite dönüştüğünde radikallerden biri olarak kabul edilebilir (İnan 2015). NO gevşetici faktör diye bilinir. L-Arjininden endojen olarak nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla üretilir. Üre döngüsünde üre ve L-ornitin oluşturmak için L-argininini metabolize eden enzime arginaz denir. İki arginaz izoformu vardır: Arginaz 1 (ARG1) ve Arginaz 2 (ARG2). ARG1 karaciğerde bulunur, sitozolik bir enzimdir ve üre döngüsünde rol oynar, ARG2 çeşitli hücrelerin mitokondrilerinde bulunur. Arginin, arginaz enzimi ve nitrik oksit sentaz için substrat maddedir. ARG1'in nitrik oksit (NO) oluşumunu modüle ederek bazı hastalıklarda oksidatif stresi düzenlediği bilinmektedir (Pandya ve ark. 2019). Pek çok sistemde NOS mesajcı molekül olarak görev yapar. Sinir sisteminin gelişiminde nörotransmitter salınımı, sinaps oluşumu ve gen ekspresyonu mekanizmaları aracılığıyla rol alır. Merkezi sinir sisteminde ana haberci molekül olarak nörotransmisyon ve vazodilatasyonun düzenlenmesinde etkilidir (Erdem ve ark. 2014). NO, Fe⁺² içerikli bileşiklere bağlanarak direkt toksik etki göstermektedir. Aynı zamanda, NO inflamasyon esnasında çok yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır ve peroksinitrit yapmak için süperoksitle ya da N₂O₃ yapmak için O₂ ile enzimatik olmayan yoldan birleşir (Sezer ve Keskin 2014). NOS ile Arginase; L-arginin'i substrat olarak kullanılan ve sırasıyla sitrülün ve nitrik oksit ile üre ve ornitin sentezini sağlayan enzimlerdir. Arginaz enzimi ornitin sentezi üzerinden yara iyileşmesinde görev almakta ayrıca nitrik oksit sentezini azaltarak

nitrik oksidin reaktif oksijen türlerinin arttığı ortamlarda peroksinitrite dönüşümünü dolaylı olarak engellemektedir (Geyer ve Dabich 1971).

Serbest radikaller vücut için dengeli olduğu miktarları aşınca, yakın çevrelerindeki lipid, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle etkileşerek bu esnada hücre yapı ve organlarında bozukluklara neden olur. ROS'lar hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Lipid peroksidasyonu hücre zarındaki yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlayıp, hücre zarının lipid yapısını değiştiren ve reaktif aldehytlerin üretimi sonucu diğer hücre bileşenlerinin yapı ve fonksiyonlarına zarar veren kimyasal bir zincir reaksiyondur. (Tabakoğlu ve Durgut 2013).

2.4.1. Antioksidanlar

Canlı hücrelerde bulunan karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi maddelerin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyen maddelere antioksidan denir. Bunlar diğer moleküllerin oksidasyonunu yavaşlatma veya önleme kabiliyetine sahip moleküllerdir. Antioksidanlar, serbest radikal ara ürünlerini yok ederek zincir reaksiyonları durdurabilirler ve kendilerini de okside ederek diğer oksidasyon reaksiyonlarını da baskırlar (Önal 2016).

Antioksidan savunma sistemi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içermektedir (Önal 2016). Antioksidan savunma sistemi; glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimatik antioksidanları; C vitamini (askorbik asit), E vitamini (α -tokoferol), A vitamini (karotenoid), ubikinon, glutatyon ve flavonoidler gibi enzimatik olmayan antioksidanları içerir (Atabek ve Özdemir 2010, Szcubial ve ark 2015). Antioksidan enzim aktivitesinde bir azalma veya bu enzimlerden birinin dengesiz aşırı ekspresyonu, hücrelerin ROS'a karşı savunmasızlığını artırabilir (Michiels ve ark. 1994). Bir antioksidan, kararsız ve reaksiyona girme kabiliyeti yüksek bir serbest radikale bir elektron vererek onu nötralize edebilir ve bu işlemi gerçekleştirecek kadar kararlı bir moleküldür. Ayrıca antioksidanlar, serbest radikalleri ortadan kaldırma özellikleri sayesinde hücresel hasarı geciktirir ya da engeller. Bu antioksidanlar, güvenli bir şekilde serbest radikallerle reaksiyona girebilir ve zincir reaksiyonunu hayati moleküller zarar görmeden sonlandırabilir (Lobo ve ark. 2010).

Antioksidanlar; bastırıcı, onarıcı, temizleyici ve zincir kırıcı olarak etki edebilirler. Ubikinoller ile A vitamini temizleyici; α -tokoferol ise zincir kırıcı antioksidanlara örnek gösterilebilir. α -tokoferol lipit hidroksil radikali'ni ($ROO\bullet$) indirgeyerek radikal hale gelir ve yeniden radikal olmayan yapısına geri dönüşünde C vitamini indirgeyici olarak rol oynar. C vitamini, hidroksil ($OH\bullet$) ve süperoksit ($O_2\bullet$) radikali ile reaksiyona girerek onları temizler (Atabek ve Özdemir 2010). Spontane bir reaksiyonla ya da enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz (SOD) etkisiyle, süperoksit radikalleri hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüşür; glutatyon peroksidaz ve katalaz ise H_2O_2 'yi su ve oksijene dönüştürür (Sezer ve Keskin 2014). Oksidatif stres varlığında oksidatif hasara karşı hücre savunmasında önemli rol oynayan antioksidan enzim katalazdır (Gogoi ve ark. 2018, Gündüz 2021).

Yüksek antioksidan özelliklere sahip E Vitamini, yağda çözünen vitaminler olan sekiz ilişkili tokoferol ve tokotrienol grubunun ortak adıdır. Bunlardan α -tokoferol en yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu için en çok çalışılmıştır ve vücut bu formu metabolize etmektedir (Lobo ve ark. 2010). α -tokoferol, serbest radikallerin hasarlarından hücre membranlarını lipit peroksidasyonuna karşı koruma temel fonksiyonudur. Vitamin E; kolon, prostat ve göğüs kanserleri, bazı kardiyovasküler hastalıklar, iskemi, katarakt, artritis ve nörolojik bozukluklara karşı koruma özelliğine sahiptir. Vitamin E peroksidasyon zincirini kırarak serbest radikalleri sabit hale getirir ve bu olay O_2 'nin çoğunlukla $OH\bullet$ 'ye ya da $O_2^{\cdot-}$ 'ye indirgenmesi ile gerçekleştirilir. Vitamin E, radikallerin zincirinin kırılması, yok edilmesi, baskılanması, bozulan yapıların onarılması ve endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi gibi mekanizmaları kullanarak antioksidan görevini yerine getirdiği için antioksidan kapasitesi çok yüksek ve geniştir. GPx, vitamin E'nin hücre zarında gösterdiği antioksidan etkiyi, hücre içerisinde üstlenir. α -tokoferol ve glutatyon peroksidaz birbirlerini tamamlan bir antioksidan etki gösterirler. GPx oluşmuş olan peroksitleri ortadan kaldırırken, vitamin E peroksitlerin oluşumunu engeller. (Karabulut ve Gülay 2016).

Askorbik asit olarak da bilinen Vitamin C, suda eriyebilen bir vitamindir. Nörotransmitter, karnitin ve kollajen biyosentezi için gereklidir (Karabulut ve Gülay 2016). C vitamini; demir emiliminde, immunité ve yaraların iyileşmesinde, kıkırdak ve kemik gelişiminde ve stres durumunda bazı hormonların salınımında rol oynar (Çakır Atabek ve Özdemir 2010). Vitamin C süperoksit, tekli oksijen, hidroperoksil, ozon,

nitrojen dioksit, peroksinitrit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türleri ile reaktif nitrojen türlerini temizler ve böylece oksidatif hasara karşı etkin koruma sağlar. Vitamin C α -tokoferoksil radikallerinden α -tokoferolu yeniden oluşturacak bir koantioksidan olarak da hareket edebilir. Ayrıca, vitamin C Fe^{+3} 'ü lipid peroksidasyonunu arttıran Fe^{+2} 'ye dönüştürerek, oksidan bir davranış da sergilemektedir (Karabulut ve Gülay 2016).

2.4.2. Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi

Oksidatif stres; serbest radikaller, enzimatik antioksidanların aktivasyonu ve serbest radikal oluşumunun etkisiyle oluşan lipid, protein ve DNA moleküllerinin hasarının ölçümüyle değerlendirilebilir. Lipitler serbest radikal hasarına karşı en hassas yapılardır. Bu nedenle hücre membranında lipid peroksidasyon seviyesinin ölçümü oksidatif stresin temel değerlendirme yöntemlerinden biridir. Lipit peroksidasyonu lipitlerin çok sayıda temel oksidatif ürüne [lipit hidroperoksidaz (konjuge çift bağlar), malondialdehid (MDA), ekshale edilen pentan, heksan ve etan] ayrıştırılmasıdır. Lipit peroksidasyonunun temel ürünlerinden olan konjuge çift bağlar (konjuge dien) ve MDA ölçümü en çok kullanılan oksidatif stres belirteçlerindedir (Önal 2016).

Serumda malondialdehit tayini, ROS'un oksidatif stresle ilgili hastalıkların bir nedeni veya sonucu olarak görüldüğü canlı organizmalarda hücre zarlarının lipid peroksidasyonunu ölçmek için yaygın olarak kullanılır (Russo ve Bracarense 2016). Oksidatif stres ölçüm parametreleri tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS) plazma konsantrasyonları MDA, glutatyon peroksidazın (GSH-Px) eritrosit aktivitesi ve süperoksit dismutaz (SOD)'dır. Malondialdehid oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu oluşumunun genel ve ham bir göstergesidir. (Serin ve ark. 2008). Malondialdehid ve diğer lipid peroksidasyonunun son ürünleri tiobarbitürik asit reaktifleri (TBARS) yoluyla belirlenir. TBARS ve protein karboniller, hücre protein ve lipid peroksidasyonunun doğrudan göstergesi olarak kabul edilirler (Erdem ve ark. 2014).

DNA moleküllerinde zincir kırılmaları, protein bağlarında hasar ve temel yapıda değişiklikler gibi birçok çok hasara sebep olmaktadır. DNA hasarını belirlemek için kullanılan çeşitli yöntemler arasında en sık kullanılanı nükleotid 8-hidroksi-2-deoxiguanozin (8-OHdG) belirteçidir. Antioksidanların ölçümü de enzimatik antioksidan aktivite (SOD, CAT, GSH-Px), antioksidan vitaminlerin miktarının belirlenmesi (A,C,E),

total antioksidan kapasitenin ölçümü (TAC total antioksidan kapasite) şeklinde sıralanabilir (Önal 2016).

ROS yan ürünleri doğrudan elektron paramanyetik rezonans yoluyla tespit edilebilir ancak maliyet ve teknik gereksinimler rutin kullanımını engeller. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan yöntemler, ya biyomoleküller üzerindeki etkisinden üretilen ürünleri ölçerek ya da antioksidanların kalitesini ve miktarını ölçerek sonuç vermektedir. Böylece oksidatif hasarı değerlendirerek, ROS'un etkisi dolaylı olarak tespit edilmektedir. En yaygın olarak kullanılan, süperoksit dismutaz, katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini ölçen spektrofotometrik ve kromatografik yöntemlerdir. SOD, O₂⁻'nin H₂O₂'ye dismutasyonunu katalize eder; CAT, H₂O₂'yi H₂O ve O₂'ye ayrıştırarak etki eder; ve glutatyon peroksidaz genel olarak peroksiditler üzerinde etkilidir (Russo ve Bracarense 2016).

2.5. Ovariyohisterektomi ve Oksidatif Stres

Stres, vücutlarında homeostazı sürdürmek için stresörler tarafından uyarıldıktan sonra adaptasyona hazır olan hayvanların fizyolojik bir tepkisidir. Genel olarak hayvanlar, stresörlere davranış, otonom sinir sistemi, nöroendokrin sistem ve bağışıklık sistemi olmak üzere 4 açıdan tepki vermektedir (Morberg 2000). Cerrahi prosedürler, hayvanlar için önemli bir stres kaynağıdır (Nenadovic ve ark. 2017). Stresör faktörlerden kaynaklanan sinyaller, beyindeki hipotalamusa iletilerek hipotalamus-hipofiz-adrenal ve sempatoadrenal eksenleri aktive ederek sırasıyla glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin salınmasına yol açar; makrofajlar ve lenfositler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin indüklenmesi yoluyla, hepatositlerde ve stresli hayvanlarda dolaşımda akut faz proteinlerinin üretimini teşvik eder. Ayrıca stresli bir durumun, hücresel veya bireysel düzeyde oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine dengesizliğe yol açarak oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir (Aengwanichve ark. 2019).

Anestezi ve cerrahi, özellikle abdominal visseral cerrahi oksidatif stresi tetikleyici etkiye sahiptir (Gültiken ve ark. 2022). Cerrahi bir prosedürün travması oksidatif strese katkıda bulunabilir. İskemi-reperfüzyon süreci, dokulardan salınan serbest demir ve bakırın artması ve inflamatuvar yanıtın aktivasyonu hastalarda oksidasyon ve lipid peroksidasyonunu artırır. Ameliyatın neden olduğu peritondaki seröz inflamasyon da

oksidatif strese yol açabilir (Serin ve ark. 2008). Ameliyat sonrası hem psikolojik stres hem cerrahi stres hem de anestezi maddenin yarattığı stres oluşur (Sakundeç ve ark. 2020). Malondialdehit, lipid peroksidasyon prosesinde son ürün olarak oksidatif stresin önemli belirleyicilerinden biridir. Bu nedenle, bir oksidatif stres belirteci olarak ve oksijen kaynaklı serbest radikal kaynaklı hasarı değerlendirmek için kullanılır. Ana antioksidan enzimler, SOD ve GSH-Px, genellikle reaktif oksijen türlerinin oluşumunu yok eden ve baskılayan bileşiklerdir. Süperoksit dismutaz, süperoksit anyonlarının hidrojen perokside (H_2O_2) dismutasyonunu katalize eder, GPx, H_2O_2 ve lipid peroksidleri detoksifiye eder. Bu enzim aktiviteleri, ROS'un biyolojik etkilerini kontrol eder ve antioksidan savunma sisteminin durumunu temsil eder (Gültiken ve ark. 2022).

Dişi köpeklerde ovariohisterektomi sonrası oksidatif stresin ölçülmesi GSH ve MDA seviyelerinin tayini ile sağlanır. GSH hücre zarı korunmasında ve vitamin metabolizmasında önemli rol oynar. Serin ve ark. (2008) yaptığı çalışmada ksilazin-ketamin anestezisinden 24 saat sonra dişi köpeklerde GSH miktarında azalma tespit etmiştir. Lipid peroksidasyonu nedeniyle MDA da önemli bir artış görülürken GSH da düşüş gözlenmiştir. Glutasyon hücrenin yükseltgenme-indirgenme dengesini koruyan önemli bir indirgendir. Amino asitlerin hücre içine taşınması ve proteinlerdeki sülfidril (--SH) grupların korunmasında görev alır. GSH-Px tarafından katalize edilen tepkimelerde, lipid peroksidleri toksik olmayan alkollere ve --SH gruplarını da suya indirgemektedir (Sezer ve Keskin 2014).

Yapılan çalışmalarda ovariohisterektominin çoğu memelide oksidatif strese yol açtığı ifade edilmektedir (Muthusami ve ark. 2005, Kankofer ve ark. 2007, Anadol ve ark. 2016). Yine başka çalışmalarda MDA'nın ovariohisterektomiden 24 saat sonra arttığı belirtilmektedir (Serin ve ark. 2008, Günay ve ark. 2011).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunulan tez çalışması, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28/01/2021 tarih ve 2021/01-06 sayılı kurul kararı onayı ile yapılmıştır.

3.1. Gereç

Çalışmanın hayvan materyalini; ovariyohistektomi (OHE) uygulaması için veteriner kliniğine getirilen sahipli ve hasta sahibinden OHE işlemi için izin (onamı) alınan 22 adet 2-5 yaş aralığında, 5-30 kg ağırlığında dişi köpek oluşturdu. Hayvanlar postoperatif OHE sonrası uygulanacak tedavilere göre vitamin C (OHE VIT C n:6), vitamin E (OHE VIT E n:5), nonsteroid antienflamatuar (OHE PKNT n:5) ve negatif kontrol (OHE NKNT n:6) gruplarına ayrıldı.

3.2. Yöntem

Ovariyohistektomi operasyonu için preanestezik olarak ksilazin HCl (Xylazinbio %2, İnterhas, Türkiye) 2 mg/kg dozda kasiçi (IM) olarak uygulandı. On dakika sonra ketamin HCl (Keta-Kontrol, Doğa İlaç, Türkiye) 10 mg/kg dozunda IM olarak uygulandı (Satılmış ve Çiftçi 2022). Operasyon sırasında ek anestezi gerekmesi durumlarında uygulanan ketamin dozunun yarısı IM olarak verildi. Operasyonlar mediyan hattan yapıldı, ensizyon umbilikal bögenin 1 cm altından başlayıp linea albayı takip ederek pubis kemiğinin 2-3 cm önünde son buldu. Linea alba ensize edildi ve peritona ulaşıldı. Periton ensizyonundan sonra abdominal boşluğa ulaşıldı ve kornu uteriler bulundu, önce bir tanesi dışarıya alınarak ve ligamentum suspensoryum ovarii çekilerek ovaryum dışarıya alındı. Ovaryumdan kalıntı kalmayacak şekilde ligament üzerinden ligatür konuldu ve hemostatik pens ile ligatürün altından tutturulup bir süre beklendikten sonra ligatürün üstünden kesilerek ovaryum dışarıya alındı. Bu işlem diğer ovaryuma da uygulandı. Uterus dışarıya alınıp ve copus uteri ile serviks uterinin birleşim yerinden 2 adet ligatür atıldıktan ve hemostatik pensler ile tutturulup kesildi ve uterus da dışarıya alındı. Serviks uterinin

üzerine sabit ligatürler atıldı ve dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra karın boşluğuna bırakıldı. Kaslar ve deri ensizyonu emilebilir cerrahi iplikler ile dikildi ve operasyon sonlandırıldı.

Operasyon sonrasında tüm köpeklere aynı sıvı sağaltımı (%0.9 NaCl 50 ml/kg/gün IV 1 defa) ve antibiyotik tedavisi [Amoksisilin klavulanik asit (7.0 mg amoksisilin+1.75 mg klavulanik asit mg/kg, Synulox, Zoetis, USA) 5 gün, SC] uygulanadı. Tüm köpekler operasyon sonrası döneminde ilk 2 gün (Hill's prescription restorative care A/D) yaş mama ile beslendi, mama miktarı günlük 5 kg canlı ağırlık için 1 1/3 kutu, 10 kg için 2 ¼ kutu, 20 kg için 3 ¾ kutu, 30 kg ca için 5 kutu olarak hesaplandı.

Operasyon bitiminde hayvanlar 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba (OHE VİT C) operasyon bitiminden itibaren 7 gün süre ile 25 mg/kg askorbik asit (Maxivit-C, Bavet, Türkiye) IM olarak günde 1 defa uygulandı. İkinci gruba (OHE VİT E) operasyon bitiminden itibaren 7 gün süre ile 1ml/10 kg α -tokoferol asetat (Evigen 2cc, Aksu Farma, Türkiye) IM olarak günde 1 defa uygulandı. Üçüncü gruba (OHE PKNT) operasyon bitiminden itibaren 3 gün süre ile 0,2 mg/kg meloxicam (Bavet Meloxicam, Bavet, Türkiye) derialtı (SC) olarak uygulandı. Dördüncü gruba (OHE NKNT) herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Tüm köpeklerden OHE operasyonu yapılacağı gün anesteziyen önce (0. gün), operasyon bitiminde ilgili enjeksiyonlar yapıldıktan 24 saat sonra (1. gün), operasyondan sonraki 3. gün, 7. gün ve 10. gün v. cephalicalarından hemogram ölçümü, serum, plazma ve eritrosit örnekleri için kan alındı. Hemogram ölçümleri alındığı anda yapıldı, kan plazması, kan serumu ve eritrositler için ise örnekler santrifüj edilip (3000 rpm 10 dk) plazma ve serumları çıkartıldı ilgili ölçümler yapılanaya kadar eppendorf tüplerine aktarılıp -20 ° C' de saklandı.

Her köpek için ayrı ayrı ağrı skoru takibi formu oluşturuldu ve köpeklerin postoperatif gözlem sonuç bilgileri bu formda aynı veteriner hekim tarafından kayıt edildi. Köpekler operasyon günü, operasyondan 1, 3 ,7 ve 10. günde gözlemlendi. Aynı gün içinde dört farklı saatte gözlem yapıldı. Her bir güne ait gözlem sonuçları bu dört farklı saatte alınan skorların ortalaması alınarak hesaplandı (Reid 2007).

Serbest radikallerin etkileri ile lipid peroksidasyon ürünü olan ve oksidatif hasar belirteci olarak kabul edilen malondialdehit (MDA) düzeyleri plazmada Placer ve ark. (1966) yöntemine göre, antioksidan enzimler içerisinde olan Katalaz (CAT) Aebi ve ark. (1984) yöntemi kullanılarak, ayrıca birçok biyolojik olayda rol olan ve hem bir serbest

radikal hem de hücre içi haberci olarak kabul edilen vasodilatasyon ve immun yanıtın oluşmasında rol alan nitrik oksit (NO) düzeyleri Miranda ve ark. (2001) tarafından belirtilen Griess yöntemine göre belirlendi. Eritrosit Arginaz düzeyleri, Tiyosemikarbazit diasetilmonoksim üre (TDMU) metoduna göre belirlendi (Geyer ve Dabich 1971).

Verilerin İstatistik Analizi

Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Ağrı değerlendirme ölçeği, bazı tam kan sayım değerleri ile oksidatif stres düzeylerinin kontrol ve çalışma gruplarında zaman içindeki değişimleri Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA) ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiş ve istatistiksel analizler SPSS 14.01 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Ağrı Ölçeği Bulguları

Çalışmadaki köpeklerin ağrı ölçeği bulguları Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1' de verilmiştir.

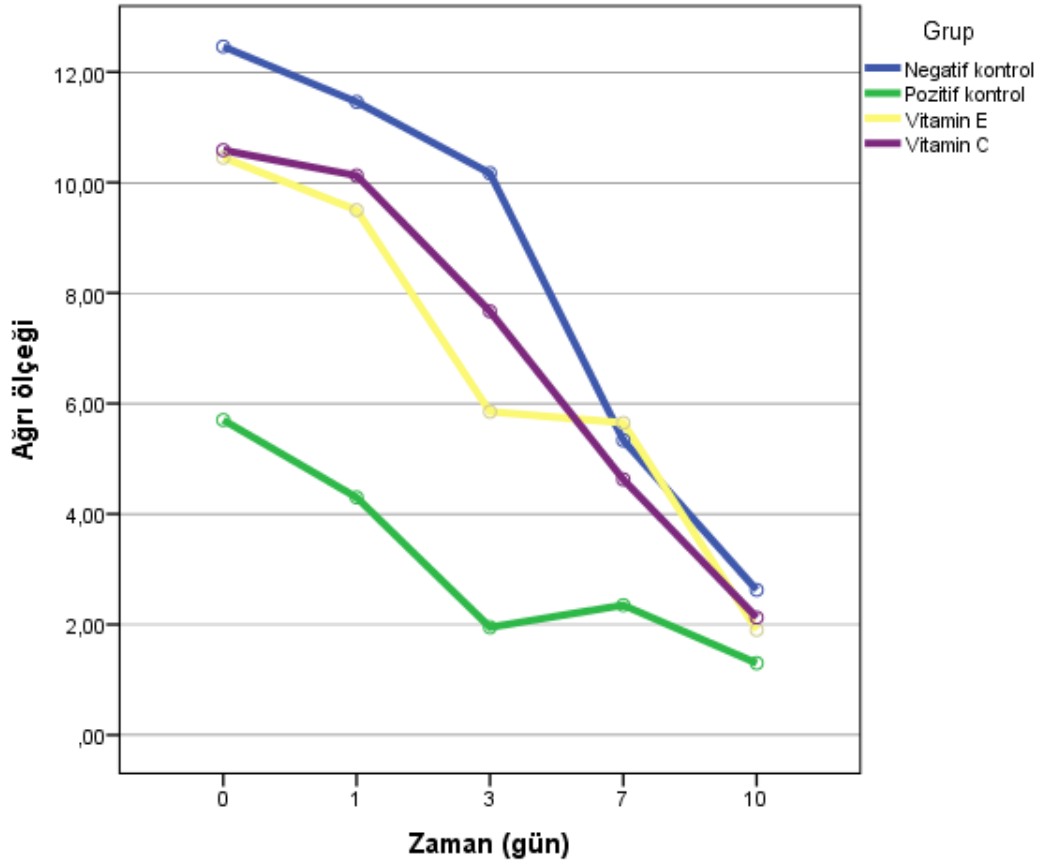
Çizelge 4.1. Ovariyohisterektomi sonrası köpeklerde gözlemlenen ağrı ölçeği puanları verileri

Gün	Grup				Gün	Grup	Günx Grup
	NKNT	PKNT	VİT E	VİT C			
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD			
0	12,46±0,84 ^{a,A}	5,7±5,07 ^{b,A}	10,45±1,89 ^{ab,A}	10,58±3,64 ^{ab,A}	<0,001	0,027	0,008
1	11,46±1,68 ^{a,A}	4,3±4,94 ^{b,A}	9,5±4,44 ^{ab,A}	10,13±4 ^{ab,A}			
3	10,17±1,9 ^{a,A}	1,95±2,91 ^{b,A}	5,85±4,44 ^{ab,B}	7,67±3,96 ^{ab,B}			
7	5,33±1,36 ^B	2,35±2,83 ^A	5,65±4,62 ^B	4,63±2,72 ^C			
10	2,63±0,72 ^B	1,3±1,92 ^B	1,9±1,24 ^C	2,13±1,52 ^C			

A,B,C: aynı sütundaki veriler arasındaki istatistiksel farkı tanımlar

a,b: aynı satırdaki veriler arasındaki istatistiksel farkı tanımlar

Çalışmadaki gruplarda operasyon günü ağrı puanları arasında istatistiksel fark sadece NKNT ve PKNT grupları arasında önemli bulunmuştur ($p=0,027$). Çalışmadaki gruplarda operasyon günü ağrı puanları arasında en yüksek değer ($12,46±0,84$) NKNT grubunda tespit edilirken en düşük değer ($5,7±5,07$) PKNT grubunda belirlenmiştir. Aynı gün VİT E ve VİT C gruplarının ağrı puanları ile diğer gruplar arasında ve kendi aralarında fark olmadığı belirlenmiştir. Bu durum gruplar arasında operasyon sonrası yedinci güne kadar aynı şekilde seyretmiştir. Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde tüm gruplarda ağrı puanlarının gün geçtikçe azaldığı görülmektedir. Ağrı puanlarının NKNT grubunda 3. günden sonra, PKNT grubunda 7. günden sonra, VİT E grubunda 1. ve 7. günden sonra, VİT C de ise 1. ve 3. günden sonra belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir ($p<0,001$).



Şekil 4.1. Ovariyohisterektomi sonrası köpeklerde gözlemlenen ağrı ölçeği grafiği

4.2. Hemogram Bulguları

Çalışmada gruplarındaki köpeklere ait operasyondan önce ve operasyon sonrası 1. 3. 7. ve 10. güne ait hemogram bulguları Çizelge 4.2.' de verilmiştir. Hemogram bulguları bakımından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilememiştir.

Çizelge 4.2. Ovariyohisterektomi öncesi ve sonrasında çalışma gruplarındaki köpeklerin hemogram verileri

	Grup				Gün	p	
	NKNT Ortalama±SD	PKNT Ortalama±SD	VİT E Ortalama±SD	VİT C Ortalama±SD		Grup	Günx Grup
WBC_0	11,64±4,68	8,94±4,6	18,94±9,64	12,78±1,32	<0,001	0,516	0,165
WBC_1	18,06±3,93	17,32±6,14	22,17±3,59	19,95±3,74			
WBC_3	11,15±5,63	14,49±2,63	13,2±4,92	13,03±5,61			
WBC_7	12,5±4,43	13,11±4,55	13,17±3,5	14,07±5,78			
WBC_10	13,42±7,25	11,29±3	12,31±2,17	12,67±2,27			
RBC_0	6,26±1,14	6,69±1,72	6,79±0,91	6,98±0,58	0,006	0,122	0,22
RBC_1	5,35±1,16	4,92±1,47	6,57±0,76	6,44±0,78			
RBC_3	5,07±1,79	5,86±1,32	6,22±0,99	6,33±0,64			
RBC_7	5,96±0,88	5,09±1,31	6,47±0,66	6,41±0,68			
RBC_10	6,05±0,61	5,22±1,26	6,52±1,01	6,9±0,63			
HGB_0	15,27±3,07	16,4±4,16	15,62±2,61	16,42±1,69	0,018	0,315	0,289
HGB_1	13,03±3,45	12,3±3,23	15,08±2,96	15,6±1,86			
HGB_3	12,3±4,98	14±3,42	13,33±0,61	16,47±4,23			
HGB_7	14,37±2,71	12,6±3,04	14,24±0,92	15,22±1,73			
HGB_10	14,45±2,2	13±3,36	14,63±1,28	16,58±1,41			
HCT_0	43,98±7,63	47,5±13,19	45,04±5,2	47,5±4,65	0,002	0,266	0,195
HCT_1	37,28±8,66	34±9,31	43,8±5,15	43,43±5,72			
HCT_3	35,17±12,89	40,92±9,69	39,68±2,55	43±5,01			
HCT_7	41,18±6,06	35,62±8,95	42±0,63	43,9±5,19			
HCT_10	41,9±4,33	37,5±9,26	43,73±2,23	48,34±4,64			
MCV_0	70,25±3,43	70,74±2,4	66,84±7,19	68,05±1,79	0,003	0,4	0,311
MCV_1	69,55±2,62	69,48±2,74	67,06±7,69	67,47±1,94			
MCV_3	68,9±3,25	69,78±2,71	64,8±6,11	67,84±1,94			
MCV_7	69,05±1,36	70,08±2,95	65,46±6,54	68,45±2,03			
MCV_10	69,33±4,11	71,77±0,67	68,15±7,14	70,02±0,75			
MCH_0	24,35±2,36	24,54±0,54	23,26±4,35	23,5±0,91	0,05	0,564	0,871
MCH_1	24,25±2,43	25,2±0,98	23,18±4,75	24,25±0,81			
MCH_3	23,63±2,82	23,88±1,31	21,93±3,26	23,5±0,98			
MCH_7	23,98±1,38	24,9±1,38	22,26±3,2	23,73±0,95			
MCH_10	23,87±2,66	24,87±0,48	22,98±4,05	24,06±1,01			
MCHC_0	345,17±20,54	347,4±10,71	345,4±32,24	346±16,3	0,009	0,765	0,78
MCHC_1	348,33±25,79	362,8±6,72	342,6±37,31	359,5±8,02			
MCHC_3	342,17±30,08	342,2±8,98	336,2±20,95	347±16,65			
MCHC_7	346,83±16,62	354,8±9,36	338,6±20,97	347±14,31			
MCHC_10	343,5±21,07	345,8±4,27	334,8±28,45	343,67±17,1			
RDW_0	0,14±0,02	0,13±0,02	0,16±0,02	0,14±0,01	0,699	0,159	0,159
RDW_1	0,13±0,02	0,13±0,02	0,16±0,02	0,14±0,01			
RDW_3	0,13±0,02	0,13±0,02	0,16±0,02	0,14±0,01			
RDW_7	0,14±0,02	0,14±0,02	0,15±0,02	0,14±0,01			
RDW_10	0,14±0,02	0,13±0,01	0,15±0,02	0,14±0,01			

4.2. Oksidatif Stres Bulguları

Çalışmada gruplarındaki köpeklere ait operasyondan önce ve operasyon sonrası 1. 3. 7. ve 10. güne ait oksidatif stres bulguları Çizelge 4.3.' de verilmiştir. MDA konsantrasyonları NKNT grubunda operasyondan 24 saat sonra (6,4±1,82 nmol/ml) belirgin bir düzeyde artmıştır (p<0,05). Yine aynı grupta MDA konsantrasyonu operasyon sonrası 7. günde (3,97±0,84 nmol/ml) 1. güne (6,4±1,82 nmol/ml) göre belirgin şekilde azalmıştır (p<0,05). Diğer gruplarda günler arasında herhangi bir istatistiksel fark tespit edilememiştir. Ayrıca gruplar arasında da 10. gün hariç diğer günlerde istatistiksel fark tespit edilememiştir. Gruplar arasında ise operasyondan sonraki 10. günde en yüksek MDA konsantrasyonun (7,03±3,08 nmol/ml) VİT C grubunda olduğu en düşük MDA konsantrasyonun (3,57±0,76 nmol/ml) VİT E grubunda olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Katalaz, Arginaz ve Nitrik Oksit konsantrasyonları bakımından gruplarda herhangi bir istatistiksel fark tespit edilememiştir (p<0,05).

Çizelge 4.3. Ovariyohisterektomi öncesi ve sonrasında çalışma gruplarındaki köpeklerin MDA, Katalaz, Arginaz ve Nitrik Oksit konsantrasyonları

	Grup				p		
	NKNT	PKNT	VİT E	VİT C	Gün	Grup	Günx Grup
	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD			
MDA_0	3,54±1,12 ^B	5,12±1,02	6,95±3,8	7,35±3,78	0,433	0,039	0,033
MDA_1	6,4±1,82 ^A	3,97±0,61	4,17±1,92	7,18±2,66			
MDA_3	4,91±1,82 ^{AB}	4,56±1,86	5,07±1,14	7,25±2,87			
MDA_7	3,97±0,84 ^B	4,57±1,09	4,38±2,17	7,41±3,31			
MDA_10	3,99±1,04 ^{ab,B}	5,13±0,9 ^{ab}	3,57±0,76 ^b	7,03±3,08 ^a			
KATALAZ_0	0,98±0,8	1,99±1,24	1,59±0,93	0,99±0,54	0,341	0,803	0,228
KATALAZ_1	2,37±2,95	1,55±0,81	2,9±2,63	1,25±0,93			
KATALAZ_3	1,39±1,03	1,82±0,9	1,79±1,02	2,08±1,83			
KATALAZ_7	1,19±1	1,74±0,88	1,98±1,17	2,38±2,1			
KATALAZ_10	1,26±1,2	2,53±1,41	1,23±0,88	1,08±0,61			
ARGİNAZ_0	3±2,84	6,68±4,81	4,15±3,07	2,24±1,95	0,014	0,049	0,527
ARGİNAZ_1	4,42±4,28	5,57±4,29	3,84±3,42	1,51±0,66			
ARGİNAZ_3	2,34±1,75	4,93±4,26	3,73±2,22	2,24±0,97			
ARGİNAZ_7	2,9±3,27	6,7±4,82	6,21±6,81	0,65±0,37			
ARGİNAZ_10	4,94±7,49	10,04±1,74	4,35±1,8	2,3±1,93			
NO_0	22,69±16,53	70,73±39,01	18,74±8,02	66,82±51,25	0,223	0,04	0,475
NO_1	19,11±7,33	42,58±31	13,98±7,05	47,19±56,62			
NO_3	23,85±13,38	68,45±72,67	21,76±9,57	28,78±17,16			
NO_7	18,09±11,26	48,55±37,16	33,08±6,99	38,02±23,86			
NO_10	27,24±20,95	68,16±54,99	20,7±12,74	76,41±67,09			

A,B,C: aynı sütundaki veriler arasındaki istatistiksel farkı tanımlar

a,b: aynı satırdaki veriler arasındaki istatistiksel farkı tanımlar

5. TARTIŞMA

Köpek popülasyonundaki artışın kontrolü için dişi köpeklerin isteğe bağlı kısırlaştırılması, veteriner hekimlik pratiğinde uygulanan en yaygın prosedürlerden biridir (Greenfield ve ark. 2004). Kısırlaştırma için geleneksel orta hat ovariyohisterektomi (OHE), lateral flank OHE, ovariektomi ve laparoskopik OHE gibi birçok cerrahi teknik uygulanmaktadır (Howe 2006). Ovariyohisterektomi, ameliyattan sonra orta düzeyde ağrıya neden olabilen ve birkaç gün sürebilen cerrahi bir prosedürdür (Mwangi ve ark. 2018, Gültüken ve ark. 2022, Pekcan ve Pir Yağcı 2022). Ağrı, nöroendokrin sistemin aktivasyonu ve serum kortizol ve katekolamin düzeylerinin yükselmesiyle bağışıklığın baskılanma olasılığını artırabilir ve ayrıca ağrıya bağlı olarak hayvan davranışlarında değişiklikler olabilir (Mathews 2000, Bufalari ve ark. 2007, Gültüken ve ark. 2022).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), opioidler ve lokal anestetik ajanlar dahil olmak üzere analjezik ilaçlar, köpeklerde ağrıyı tedavi etmek için preoperatif ve postoperatif olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Hellyer ve ark. 2007, Karademir ve ark. 2016). NSAID'ler, veteriner hekimlikte özellikle kas-iskelet ve karın ağrısının tedavisinde kullanılır. Bu ilaçlar antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik özelliklere sahiptir. Bu ilaç sınıfı için ortak etki mekanizması, siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonundan kaynaklanan prostaglandinlerin biyosentezinin blokajına bağlıdır. Meloksikam patofizyolojik koşullarda inflamatuvar uyaranlar tarafından indüklenen COX-2' yi tercihen inhibe eder. COX-2' yi engellemede COX-1' den yaklaşık olarak 12 kat daha güçlüdür (Karademir ve ark. 2016). Meloksikam, osteoartrit gibi kronik ağrı durumlarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve laparotomi uygulanan köpeklerde postoperatif akut ağrıyı 20 saate kadar kontrol etmek için güvenli ve etkili bir ilaçtır (Mathews ve ark. 2001). Mathews ve ark. (2001) bir analjezik olarak meloksikamın butorfanolden daha etkili olduğunu ancak ketoprofene benzer olduğunu da göstermiştir. Daha önce yapılan başka bir çalışmada köpeklerde postoperatif ağrı kontrolü için butorfanol ile meloksikam kombinasyonunun tek başına butorfanolden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Budsberg ve ark. 2002).

Klinik koşullar altında ağrı, hayvanın davranışlarının gözlemlenmesine dayanan bir skorlama sistemi ile değerlendirilir (Bufalari ve ark. 2007). Davranış değişikliklerinin ve

tedaviye yanıtların tanımlanması ve kaydedilmesi gibi puanlama araçları, ağrı değerlendirmesinin standartlaştırılması için yararlıdır (Hellyer ve ark. 2007). CMPS-SF kısa formu, akut ağrıda köpekler için pratik bir karar verme aracı olarak tasarlanmıştır ve klinik bir ortamda hızlı ve güvenilir bir şekilde uygulanabilir (Reid 2007).

Gültiken ve ark. (2022) dişi köpeklerde OHE operasyonunda butorfanolün analjezi ve antioksidan etkisini araştırdıkları çalışmalarında tüm gruplarda ağrı skorunun 1. saatte hızla arttığını ve 1. saatten 24. saate kadar kademeli olarak düştüğünü, ağrı skorlarının gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermediğini ifade etmektedir. Ayrıca çalışmadaki tüm gruplardaki ortalama puanların 4. saate kadar CMPS-SF için cut-off kabul edilen 6 puanın üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Caulkett ve ark. (2003) operasyon öncesi butorfanol ve meloksikam uygulanan hayvanlarda, ameliyattan sonraki ilk 12 saat içinde butorfanol alan hayvanlara kıyasla meloksikam alanlarda önemli ölçüde daha düşük ağrı skorları elde ettiklerini ifade etmişlerdir. Leece ve ark. (2005) köpeklerde ovariyohistektomi operasyonlarında karprofen ve meloksikamın etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında Meloksikam ile tedavi edilen köpeklerde 2. ve 6. saatlerde kontrol grubundan daha düşük ağrı bulgularının olduğunu, 3. günde, meloksikam ile tedavi edilen gruptaki puanların kontrol grubundaki değerlerden önemli ölçüde daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Hem karprofen hem de meloksikamın ameliyattan hemen sonraki dönemde tatmin edici analjezi sağladığını belirtmektedirler.

Tsai ve ark. (2013) ovariyohistektomi yapılan köpeklerde lidokain infüzyonu, meloksikam ve bunların kombinasyonu arasındaki postoperatif etkileri karşılaştırdıkları çalışmalarında üç grup arasında subjektif ağrı skorları, serum kortizol ve glukoz konsantrasyonlarında anlamlı fark olmadığını ifade etmişlerdir. Zanuzzo ve ark. (2015) elektif ovariyohistektomi geçiren köpeklerde anesteziden önce metamizol, meloksikam, bunların kombinasyonlarını ve izotonik tuzlu su uyguladıkları gruplarda anestezisi sonrası 24. saate kadar CMPS açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmektedirler. Meloksikamın kontrollerin aksine daha iyi antihiperalezi (daha az şiddetli ağrı epizodu) ürettiğini ifade etmektedirler. Hernandez-Avalos ve ark. (2020) meloksikam, parasetamol ve karprofen uygulanan tüm gruplarda postoperatif dönem boyunca ağrıda kademeli bir azalma sergilendiğini; ancak ameliyat sonrası 48 saat boyunca üç tedavi grubunun arasında anlamlı farklılık olmadığını belirtmiştir.

Sunulan çalışmada gruplarda operasyon günü ağrı puanları arasında istatistiksel fark sadece NKNT ve PKNT grupları arasında önemli bulunmuştur ($p=0,027$). Çalışmadaki gruplarda operasyon günü ağrı puanları arasında en yüksek değer ($12,46\pm0,84$) NKNT grubunda tespit edilirken en düşük değer ($5,7\pm5,07$) PKNT grubunda belirlenmiştir. Aynı gün VİT E ve VİT C gruplarının ağrı puanları ile diğer gruplar arasında ve kendi aralarında fark olmadığı belirlenmiştir. Bu durum gruplar arasında operasyon sonrası yedinci güne kadar aynı şekilde seyretmiştir. Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde tüm gruplarda ağrı puanlarının gün geçtikçe azaldığı görülmektedir (Şekil 4.1). Ağrı puanlarının NKNT grubunda 3. günden sonra, PKNT grubunda 7. günden sonra, VİT E grubunda 1. ve 7. günden sonra, VİT C de ise 1. ve 3. günden sonra belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir ($p<0,001$, Çizelge 4.1). Postoperatif meloksikamın kontrol grubuna göre Leece ve ark. (2005)' nin da belirttiği gibi ağrıyı ciddi bir şekilde azalttığı görülmüş ve operasyondan bir hafta sonra ağrı bulguları arasında fark olmaması ovariyohisterktomi operasyonlarının orta düzeyde akut ağrı ile seyrettiği görüşünü desteklemektedir.

Ağrı tedavisindeki gelişmelere rağmen, belki de yaygın olarak kullanılan ağrı kesici ilaçların yan etkilerinden dolayı, postoperatif ağrı yeterince tedavi edilememektedir. Opioidler, sedasyon, ileus ve solunum depresyonu oluşmasına rağmen postoperatif ağrı için altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. NSAID' ler, genellikle opioidlerin dozunu ve bunlarla ilgili yan etkileri azaltabilen adjuvanlar olarak kullanılır. Bununla birlikte, NSAID' lerin mide ülserasyonu, kanama ve nefrotoksisite gibi yan etkileri vardır. C vitamini olarak da bilinen askorbik asit, normal büyüme ve gelişme için gerekli olan suda çözünen bir vitamindir. Cildin ve yara dokusunun, tendonların, bağların ve kan damarlarının iyileşmesi için önemli olan kollajen oluşumunda gerekli bir bileşendir. C vitamini ayrıca antioksidan, nöroprotektif ve nöromodüle edici özellikleriyle de bilinir (Kanazi ve ark. 2012). Askorbik asit ayrıca bel ağrısı ve iltihaplı vertebral disklerden kaynaklanan ağrının giderilmesinde de faydalı olduğu belirtilmiştir. C vitamini ve E vitamini gibi antioksidanlar, vücudun egzersizden kaynaklanan kas hasarına karşı savunmasının önemli bir parçasıdır. Yorucu egzersiz, vücudun serbest radikal üretimini artırır ve bu da ağrılı kaslar olarak kendini gösteren kas hasarına neden olabilir (Iqbal ve ark. 2004). Beşeri hekimlikte klinik çalışmalar (Jensen ve ark. 2003, Kirk ve ark. 2006, Besse ve ark. 2009, Chen ve ark. 2009), 0.5-3 g aralığında oral C vitamini takviyesinin, herhangi bir önemli yan etki olmaksızın ağrı tedavisinde rol oynayabileceğini göstermiştir.

Sunulan çalışmadaki VİT C, VİT E ve PKNT grupları arasında ağrı puanlarında fark olmaması ve VİT C ile VİT E gruplarının kendi içlerinde 1. güne kıyasla 3. günde daha az ağrı puanı sergilemiş olması (Çizelge 4.1) kas hasarına neden olan ovariyohisterektomi operasyonlarından sonra ilgili vitaminlerin günlük uygulamalarının ağrıyı kontrol etme üzerinde pozitif yönde etki göstermiş olabileceği düşünülmektedir.

Ameliyat, özellikle önemli bir kan kaybı varsa, ameliyat sırasında ve sonrasında ağrı, kardiyovasküler ve muhtemelen büyük hemodinamik değişikliklerle ilişkili bazı önemli streslerin olduğu bir süredir (Karademir ve ark. 2016). Elektif ve bazen de acil bir kısırlaştırma yöntemi olan ovariyohisterektominin, ameliyat sırasındaki travmatik olaylara bağlı olarak artan ağrı ve oksidatif stres, iskemi, dokulardan salınan serbest demir ve bakır seviyelerinde artış ve seröz membranların iltihaplanması gibi bazı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Lemke ve ark. 2002, Salavati ve ark. 2021). Bu etkilerin oksidasyon ve lipit peroksidasyona neden olduğu bilinmektedir (Baines ve Shenkin 2002, Gündüz 2021).

Herhangi bir travma veya yaralanmada serbest oksijen radikalleri üretilir (Kumari ve ark. 2022). Bu radikallerin üretimi ve nötralizasyonu arasındaki dengenin bozulması, enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemlerinin aktive olmasına yol açar (Gündüz 2021). Vücutta Glutasyon (GSH), glutasyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidanlar serbest radikalleri nötralize eder ve böylece canlı organizmalarda doku bütünlüğünün korunması sağlanır. Antioksidanlar oksidanları nötralize edemediğinde, malondialdehit (MDA) gibi toksik ürünlerin artması nedeniyle oksidatif stres doku hasarına neden olur (Kumari ve ark. 2022). Lipit peroksidasyonunun temel ürünlerinden olan MDA ölçümü en çok kullanılan oksidatif stres belirteçlerindedir (Önal 2016). Serumda/plazmada MDA tayini, ROS' un oksidatif stresle ilgili hastalıkların bir nedeni veya sonucu olarak görüldüğü canlı organizmalarda hücre zarlarının lipid peroksidasyonunu ölçmek için yaygın olarak kullanılır (Russo ve Bracarense 2016).

Yapılan çalışmalarda ovariyohisterektominin çoğu memelide oksidatif ve antioksidatif dengesizliğe yol açtığı ifade edilmektedir (Muthusami ve ark. 2005, Kankofer ve ark. 2007, Anadol ve ark. 2016). Köpeklerde plazma MDA konsantrasyonlarının ksilazin-ketamin anestezisi altında OHE' den 24 saat sonra sonra arttığı belirtilmektedir (Serin ve ark. 2008, Gunay ve ark. 2011, Anadol ve ark. 2016). Serin ve ark. (2008) köpeklerde ovariyohisterektomiden önce ve oprasyondan 24 saat sonra MDA konsantrasyonlarını sırasıyla 16.61 ± 1.80 $\mu\text{mol/L}$ ve 30.52 ± 2.56 $\mu\text{mol/L}$ olarak

bulduklarını ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bildirmiştir. Gunay ve ark. (2011) OHE' den önce ve OHE' den 24 saat sonra MDA konsantrasyonlarını $22.30 \pm 1.30 \mu\text{mol/L}$ ve $31.59 \pm 1.81 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,05$) olarak bulduklarını ifade etmişlerdir.

Gündüz (2021) ksilazin-ketamin anestezisi ile OHE yaptıkları köpeklerde, lidokain ve meloksikam uygulamalarının postoperatif glutatyon peroksidaz, katalaz ve malondialdehit konsantrasyonları üzerine etkilerini araştırdıklarını; MDA'nın kontrol ve lidokain grubunda OHE'den sonra istatistiki olarak anlamlı bulunmasa da zamanla artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Maksikam grubunda OHE' den 24 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Nazifi ve ark. (2019) sağlıklı köpeklerde oksidatif stres üzerine yaptıkları çalışmada meloksikam grubunda, kontrol grubuna göre plazma MDA açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada meloksikam ve tramadol grubu, tramadol grubuna göre daha düşük MDA konsantrasyonu göstermiştir ve bu sonuçların meloksikamın antioksidan etkisini desteklediğini ifade etmişlerdir. Meloksikamın antioksidan aktivitesinin prostanoit ve serbest radikal sentezini azaltma kabiliyetinden kaynaklandığını ve bu nedenle diğer NSAID' lere göre daha az yan etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Gündüz 2021).

Sunulan çalışmada Serin ve ark. (2008) ile Gunay ve ark. (2011)' nın çalışmalarına benzer şekilde NKNT grubunda OHE' den 24 saat sonra ($6,4 \pm 1,82 \text{ nmol/ml}$) MDA konsantrasyonunda operasyon öncesine ($3,54 \pm 1,12 \text{ nmol/ml}$) göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p < 0,05$, Çizelge 4.3). PKNT grubunda ise Gündüz (2021)' ün çalışmasına benzer şekilde OHE' den 24 saat sonra MDA konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma olduğu görülmektedir. Sunulan çalışmada MDA konsantrasyonları VİT E grubunda da azalma eğilimindedir ve VİT C grubunda ise başlangıç seviyelerine benzer şekilde seyir izlemiştir (Çizelge 4.3).

Vitamin E; hücre zarlarını radikalların peroksidatif hasarından koruyan ve lipitte çözünen en etkin zincir kırıcı antioksidandır. α -tokoferol hem membran stabilizasyonunu sağlamak hem de membran yüzeyinde antioksidan etki yaparak çalışır. Vitamin C (Askorbik asit) indirgeyici bir ajandır. Bir elektron vericisi olarak bilinen vitamin C, indirgenmiş vitamin E nin tekrar antioksidan olarak kullanılmasını sağlar. Ayrıca, antioksidan, immun sistem destekleyici, kollagen sentezi görevleri vardır (Sezer ve Keskin 2014). Çalışmamızda lipit peroksidasyonunun temel ürünlerinden olan oksidatif stres belirteçi MDA'nın NKNT grubunda artmış olması, PKNT ve VİT E grubunda azalma

eğiliminde olması ve VİT C grubunda da başlangıç seviyelerinde kalarak seyir izlemesinin meloksikam, VİT E ya da VİT C' nin antioksidan etkilerine bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmanın sonuçları köpeklerde OHE sonrası postoperatif ağrıyı ve oksidatif stres gelişimini azaltmak için meloksikam ya da VİT E kullanımının fayda sağlayabileceğini göstermiştir.

Genel olarak, bir cerrahi prosedürün travması oksidatif strese katkıda bulunabilir. ROS' un biyomoleküllerle reaksiyonlarının sonucu, MDA gibi oksidatif hasarın belirteçleri olarak kullanılabilen maddelerin oluşumudur. Hücrede meydana gelen zararlı etkilere karşı koymak için vücut, hasarı önleme, oksidatif hasarları hafifletecek onarım mekanizması, hasara karşı fiziksel koruma mekanizması ve en önemlisi de antioksidan savunma mekanizmaları gibi bazı stratejilerle gelişmiştir. Oksidatif stresle ilişkili serbest radikal teorisine dayanarak, antioksidanlar stresle ilgilenmek için ilk tercih edilen yoldur. Endojen antioksidan savunmalar, genellikle sitoplazma ve çeşitli hücre organelleri içinde dağılmış olan, bölümlere ayrılmış antioksidan enzimatik ve enzimatik olmayan moleküllerin bir ağını içerir (Rahal ve ark. 2014, Sakundeç ve ark. 2020).

Katalaz, H₂O₂ detoksifikasyonunu katalize eden önemli bir endojen antioksidan enzimdir (Mehaney ve ark. 2014). Diğer bir deyişle lipit peroksidasyonuna karşı enzimatik antioksidan savunma sistemlerinden biri olan ve hücrede peroksisomlarda bulunan CAT, hidrojen peroksitin dismutasyonundan sorumludur (Gündüz 2021). CAT, normal koşullarda oksidatif stres varlığında oksidatif hasara karşı hücre savunmasında önemli rol oynayan en adaptif antioksidan enzimdir (Gogoi ve ark. 2018). ROS'a bağlı oksidatif hasara karşı koymak için vücudun antioksidan durumunun yararlı bir göstergesi olarak kabul edilir (Sakundeç ve ark. 2020).

Nazifi ve ark. (2019) sağlıklı köpeklerde oksidatif stres üzerine yaptıkları çalışmada meloksikam grubunun kontrol grubuna göre CAT konsantrasyonları açısından anlamlı bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Sakundeç ve ark. (2020) OHE' nin dişi köpeklerde ağrı stresine, oksidatif strese ve toplam antioksidan gücün azalmasına neden olduğunu, OHE' den önce, ameliyat sırasında üçüncü saatte ve sonrasındaki 3., 7., 10. ve 14. günlerde CAT konsantrasyonunun istatistiksel olarak değişmediğini belirtmişlerdir. Gündüz (2021) CAT konsantrasyonunun kontrol ve meloksikam grubunda OHE' den 24 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış sergilediğini ifade etmişlerdir. Sunulan çalışmada CAT konsantrasyonları bakımından gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Çizelge 4.3). Bu sonucun önceki çalışmalar (Nazifi ve ark. 2019, Sakundeç ve ark. 2020, Gündüz 2021) ile benzerlik gösterdiği görülmektedir. Sakundeç ve ark. (2020) OHE' nin dişi köpeklerde ağrı stresine, oksidatif strese ve toplam antioksidan gücün azalmasına neden olduğunu. Ancak köpeklerin, OHE' den sonraki 7 gün içinde ağrı stresine uyum sağlayabileceğini ifade etmişler. Ayrıca köpeklerin OHE' den sonra 7 gün boyunca bir antioksidana ihtiyaç duyacağını belirtmiştir. Çalışmadaki NKNT grubunda operasyon öncesi güne göre 24. saatte CAT konsantrasyonunun artması aynı günde artan MDA konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. VİT E grubundaki hafif azalmanın ise antioksidan takviyesinin faydalı olabileceği görüşünü desteklemiştir.

Nitrik oksit ile ilgili farklı görüşler vardır, bazı çalışmalarda radikal olduğu, bazılarında ise vasküler relaksan rolü olduğu bildirilmiştir (İnan 2015). L-Arjininden endojen olarak nitrik oksit sentaz aracılığıyla üretilir. Üre döngüsünde üre ve L-ornitin oluşturmak için L-argininini metabolize eden enzime ise arginaz denir. İki arginaz izoformu vardır: Arginaz 1 ve Arginaz 2. ARG1 karaciğerde bulunur, sitozolik bir enzimdir ve üre döngüsünde rol oynar, ARG2 çeşitli hücrelerin mitokondrilerinde bulunur. Arginin arginaz enzimi ve nitrik oksit sentaz için substrat maddedir. ARG1'in nitrik oksitleri modüle ederek bazı hastalıklarda oksidatif stresi düzenlediği bilinmektedir (Pandya ve ark. 2019). Yapılan çalışmada Arginaz ve NO bakımından gruplar arasında ve gruplar içinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

İnsanlar kadar hayvanlar da strese sempato-adrenal-medüller (SAM) ekseninin ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin uyarılmasıyla tepki verebilir. Bu sistemlerin aktivasyonu, kalp ve solunum hızı, kortizol, katekolaminler ve nöropeptit sekresyonu gibi fizyolojik parametrelerde değişikliklere neden olur. Akut değişikliklerle başa çıkmak için gerekli olmasına rağmen vücudun homeostazı, stres ve özellikle uzun süreli stres reaksiyonları vücuda zararlı olabilir. Hem akut hem de kronik ağrı ve cerrahi, bir stres tepkisine neden olabilir. Ameliyatın neden olduğu stres reaksiyonu genellikle doku travmasının derecesi ile orantılıdır. Postoperatif stres ve ağrı yoğunluğu, cerrahi beceri ve teknikler, analjezik protokolü ve komplikasyonlar gibi diğer faktörlerden de etkilenebilir. Cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda uzun süreli ağrı ve stresin belirlenmesi ve önlenmesi bu nedenle hayvan refahı ve optimal iyileşme için önemlidir (Srithunyarat ve ark. 2016).

6. SONUÇ

Köpeklerde ovaryohisterektomi operasyonu sonrasında gelişen ağrı stresi ve oksidatif stres üzerine, endojen antioksidan olan C ve E vitamininin operasyon sonrası süreçte kontrol ve meloksikam gruplarına göre etkilerinin araştırılmasını amaçlayan tez çalışmasında;

Postoperatif meloksikam uygulamasının ağrı stresini azalttığı, vitamin C ve E uygulamalarının ağrıyı kontrol etmede pozitif yönde etki sergilediği,

Postoperatif meloksikam ve vitamin E uygulamalarının MDA konsantrasyonlarında zamanla istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalara neden olduğu ve vitamin C'nin MDA konsantrasyonlarına ne pozitif ne de negatif katkı sağlamadığı,

Postoperatif yedi gün süreyle uygulanan vitamin E'nin antioksidan etkisi ile CAT konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalara neden olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, köpeklerde uygulanan ovariyohisterektomi operasyonun orta şiddetli akut ağrıya neden olduğu ve operasyondan yedi gün sonra ağrı stresine uyum sağlayabileceği düşünüldü. Bu süreçte ayrıca oksidatif stresin de üstesinden gelmek için antioksidan takviyelerinin faydalı olabileceği kanısına varıldı. Fakat antioksidanların etkinliklerinin tam olarak yansıtabilmek için daha geniş ölçekli ve daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. **Aebi H.** Catalase. In: Bergmeyer, H.U. Ed. *Methods of Enzymatic Analysis*. London: Academicpress; **1984**, s. 671-684.
2. **Aengwanich W, Sakundech K, Chompoosan C, Tuchpramuk P, Boonsorn T.** Physiological changes, pain stress, oxidative stress, and total antioxidant capacity before during and after castration in male dogs. *J Vet Behav*, **2019**, 32: 76-79.
3. **Aksu AG, Ay SS.** Veteriner hekimlikte immünokontrasepsiyon. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, **2022**, 11(2): 263-268.
4. **Altop M.** Ovariohisterektomi yapılan köpeklerde cerrahi yaklaşımın postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkisi. Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, **2019**.
5. **Anadol E, Yarım GF, Gültiken N, Kazak F.** Effect of ovariectomy on some oxidative stress markers in the rat. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, **2016**, 5(2): 124-128.
6. **Aslan S, Güngör Ö.** Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji. 2. Baskı, Üremenin denetlenmesi. Ed., Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A, Malatya: Medipres Yayınları, **2020**, s. 67-87.
7. **Aydın İ, Köse AM.** Saanen ırkı keçilerde gebelik sırasında serum oksidatif durum ve biyokimyasal parametre düzeyleri. *Eurasian J VetSci*, **2015**, 31(4): 197-203.
8. **Baines M, Shenkin A.** Lack of effectiveness of short-term intravenous micronutrient nutrition in restoring plasma antioxidant status after surgery. *Clin Nutr*, **2002**, 21(2): 145-150.
9. **Baştan A, Salar S.** Dişi köpeklerde östrusun baskılanması. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol*, **2015**, 1(3): 19-23.
10. **Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desme S, Lerat JL, Moyen B.** Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg*, **2009**, 15: 179-182.
11. **Budberg SC, Cross AR, Quandt JE, Pablo L, Runk AR.** Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. *Am J Vet Res*, **2002**, 63(11): 1557-1563.
12. **Bufalari A, Adami C, Angeli G, Short CE.** Pain assessment in animals. *Vet Res Commun*, **2007**, 31(1): 55-58.
13. **Caulkett N, Read M, Fowler, Waldner C.** A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariectomy in dogs. *Can Vet J*, **2003**, 44(7): 565-570.
14. **Chen JY, Chang CY, Feng PH, Chu CC, So EC ve ark.** Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin c reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain*, **2009**, 25(7): 562-569.
15. **Concannon PW.** *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Reproductive endocrinology, contraception and pregnancy termination in dogs.* Ed., Ettinger SJ, Feldman EC, Fourthedition WB, Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. **1995**, s. 1625-1636.
16. **Çakır Atabek H, Özdemir F.** C vitamini ilavesinin egzersiz performansına ve kas hasarına etkisi. *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, **2010**, 5(2): 60-69.
17. **Çolak E.** Ovariohisterektomi yapılan köpeklerde sprey lidokain uygulamasının postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tez No: 2019-009, Afyonkarahisar, **2019**.
18. **Erdem H.** Kedi ve Köpeklerde Jinekolojik ve Obstetrik Operasyonlar. Kedi ve köpeklerde laparotomik ovarektomi ve ovaryohisterektomi. 1. Baskı, Ed., Tekeli T. Ankara. *Türkiye Klinikleri*, **2022**, s. 100-104.
19. **Erdem M, Akarsu S, Pan E, Kurt G.** İki uçlu bozukluk ve oksidatif stres. *J Mood Disord*, **2014**, 4(2): 70-79.
20. **Geyer JW, Dabich D.** Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Anal biochem*, **1971**, 39(2): 412-417.

21. **Gogoi J, Leela V, Suganya G, Shafiuzama M, Vairamuthu S ve ark.** Effect of ovariohysterectomy on oxidative stress markers in pyometra affected bitches. *Int J Chem Stud*, **2018**, 6(4): 994-998.
22. **Gogoi J, Leela V, Suganya G, Shafiuzama M, Vairamuthu S, ve ark.** Effect of ovariohysterectomy on oxidative stress markers in pyometra affected bitches. *Int J Chem Stud*, **2018**, 6(4): 994-998.
23. **Greenfield CL, Johnson AL, Schaeffer DJ.** Frequency of use of various procedures, skills, and areas of knowledge among veterinarians in private small animal exclusive or predominant practice and proficiency expected of new veterinary school graduates. *J Am Vet Med Assoc*, **2004**, 224(11): 1780-1787.
24. **Gunay A, Gunes N, Gunay U.** Effect of ovariohysterectomy on lipid peroxidation and levels of some antioxidants and biochemical parameters in bitches. *Bull Vet Inst Pulawy*, **2011**, 55: 695-698.
25. **Gültiken N, Fındık M.** Dişi köpek ve kedilerde üremenin denetlenmesi amacıyla uygulanan operasyon teknikleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol*, **2015**, 1(3): 45-51.
26. **Gültiken N, Gürler H, Yarım GF, Binli F, Tuncay M ve ark.** Antioxidant and analgesic potential of butorphanol in dogs under going ovariohysterectomy. *Theriogenology*, **2022**, 190: 1-7.
27. **Gündüz A.** Köpeklerde ovariohisterektomi operasyonunda lidokain ve meloksikam uygulamalarının postoperatif glutasyon peroksidaz, katalaz ve malondialdehit konsantrasyonları üzerine etkileri. Yüksek lisans tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Aydın, **2021**.
28. **Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE ve ark.** AAHA/AAFP Pain Management Guidelines Task Force Members. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg*, **2007**, 9(6): 466-480.
29. **Hernandez-Avalos I, Valverde A, Ibanovichi-Camarillo JA, Sanchez-Aparicio P, Recillas-Morales S ve ark.** Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS ONE*, **2020**, 15(2): e0223697.
30. **Howe LM.** Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, **2006**, 66:500-509.
31. **Iqbal K, Khan A, Khattak MMAK.** Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health-a review. *Pak J Nutr*, **2004**, 3(1): 5-13.
32. **İnan S.** Diyabetik Retinopati ve Nitrik Oksit. *Kocatepe Med J*, **2015**, 16: 57-66.
33. **Jensen NH.** Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice. *Ugeskr Laeg*, **2003**, 165(25): 2563-2566.
34. **Kanazi GE, El-Khatib MF, Yazbeck-Karam VG, Hanna JE, Masri B ve ak.** Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anesth*, **2012**, 59(6): 538-543.
35. **Kankofer M, Radzki RP, Bieńko M, Albera E.** Anti oxidative/oxidative status of rat liver after ovariectomy. *J Res Vet Med series A*, **2007**, 54(5): 225-229.
36. **Karabulut H, Gülay MŞ.** Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg*, **2016**, 1(1): 65-76.
37. **Karademir U, Aksit D, Kum C, Erdogan H, Ucar EH ve ark.** The effect of surgery (Ovariohysterectomy) on the plasma disposition of meloxicam following intravenous administration in dogs. *BMC Vet Res*, **2016**, 12(1): 1-7.
38. **Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I ve ark.** Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*, **2006**, 10(4): 499-503.
39. **Koçak E, Çetin Y.** Dişi köpek ve kedilerde üremenin kontrolünde GnRH agonistleri. *MAE Vet Fak Derg*, **2017**, 2(1): 75-84.
40. **Kumari A, Tiwary R, Kumar R, Guha SK.** Oxidative stress and antioxidant activity in female dogs undergoing laparoscopic and open elective ovariectomy. *Indian J Anim Sci*, **2022**, 92(7): 825-829.
41. **Leece EA, Brearley JC, Harding EF.** Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*, **2005**, 32(4): 184-192.
42. **Lemke KA, Runyon CL, Horney BS.** Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc*, **2002**, 221(9): 1268-1275.
43. **Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N.** Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Phcog Rev*, **2010**, 4(8): 118.

44. **Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W.** Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res*, **2001**, 62: 882-888.
45. **Mathews KA.** Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North A. Small Anim*, **2000**, 30(4): 729-755.
46. **Mehaney DA, Darwish HA, Hegazy RA, Nooh MM, Tawdy AM ve ark.** Analysis of oxidative stress status, catalase and catechol-O-methyltransferase polymorphisms in Egyptian vitiligo patients. *PLoS One*, **2014**, 9(6): 1-9.
47. **Michiels C, Raes M, Toussain O, Remacle J.** Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *SFRRI*, **1994**, 17(3): 235-248.
48. **Miranda KM, Espey MG, Wink DA.** A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric oxide*, **2001**, 5(1):6271.
49. **Moberg GP.** The Biology of Animal Stress. Biological response to stress: Implications for animal welfare. In: Moberg, G P, Mench J A, ed. CABI Publishing, Wallingford, **2000**, s. 1-22.
50. **Muthusami S, Ramachandran I, Muthusamy B, Vasudevan G, Prabhu V ve ark.** Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats. *Clin Chim Acta*, **2005**, 360(1-2): 81-86.
51. **Mwangi WE, Mogoia EM, Mwangi JN, Mbuthia PG, Mbugua SW.** A systematic review of analgesic practices in dogs under going ovariohysterectomy. *Vet World*, **2018**, 11(12): 1725.
52. **Mwangi WE, Mogoia EM, Mwangi JN, Mbuthia PG, Mbugua SW.** A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet World*, **2018**, 11(12): 1725-1735.
53. **Nazifi S, Shojaee Tabrizi A, Mohammadi S, Erjaee H, Mirzaie A.** The effect of tramadol and meloxicam, alone and in combination on oxidative stress status in dogs. *Comp Clin Path*, **2019**, 28(4): 1055-1060.
54. **Nenadović K, Vučinić M, Radenković Damjanović B, Janković L , Teodorović R ve ark.** Cortisol concentration, pain and sedation scale in free roaming dogs treated with carprofen after ovariohysterectomy. *Vet World*, **2017**, 10(8): 888.
55. **Okur DT.** Laparoskopik ve açık overiektomi yapılan köpeklerde operasyon sonrası ve sonrasındaki değişimlerin karşılaştırılması. Doktora tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kars, 2021.
56. **Önal S.** Oksidatif Stres ve Egzersiz. Fizyoterapistler ve Öğrenciler İçin e-kitap, **2016**, s. 57-65.
57. **Pandya CD, Lee B, Toque HA, Mendhe B, Bragg RT ve ark.** Age-dependent oxidative stress elevates arginase 1 and uncoupled nitric oxide synthesis in skeletal muscle of aged mice. *Oxid Med Cell Longev*, **2019**, 1-9.
58. **Pekcan Z, Pir Yağcı İ.** Jinekolojik ve obstetrik ameliyatlar sonrasında ağrı, yara ve hasta bakımı. Tekeli T, editör. *Kedi ve Köpeklerde Jinekolojik ve obstetrik operasyonlar*. 1. Baskı. Ankara, **2022**, Türkiye Klinikleri, s.14-20.
59. **Pekcan Z.** How can beter anaesthetic combinations be performed? A review of current knowledge. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **2016**, 22 (4): 631-638.
60. **Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC.** Estimation of product of lipid peroxidation (malonyldialdehyde) in biochemical systems. *Anal Chem*, **1966**, 16(2): 359-364.
61. **Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R ve ark.** Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay. *Bio Med Res Int*, **2014**, 1-9.
62. **Rajagopal M R.** Pain basic considerations. *Indian J Anaesth*, **2006**, 50(5): 331-334.
63. **Reichler I M.** Gonadectomy in cats and dogs: A review of risks and benefits. *Reprod Dom Anim*, **2009**, 44(2): 29-35.
64. **Reid J, Nolan AM, Hughes JML, Lascelles D, Pawson P ve ark.** Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anim Welf*, **2007**, 16: 97-104.
65. **Rhodes L.** New approaches to nonsurgical sterilization for dogs and cats: opportunities and challenges. *Reprod Dom Anim*, **2017**, 327-331.
66. **Russo C, Bracarense APFRL.** Oxidative stress in dogs. *Semina: Ciências Agrárias*, **2016**, 37(3): 1431-1439.

67. **Sakundech K, Chompoosan C, Tuchpramuk P, Boonsorn T, Aengwanich W.** The influence of duration on pain stress, oxidative stress, and total antioxidant power status in female dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet World*, **2020**,13(1): 160.
68. **Salavati S, Mogheiseh A, Nazifi S, Amiri A, Nikahval B.** (2021). The effects of melatonin treatment on oxidative stress induced by ovariohysterectomy in dogs. *BMC Vet Res*, **2021**, 17(1): 1-8.
69. **Satılmış F, Çiftçi MF.** Jinekolojik operasyonlarda kullanılan lokal, bölgesel ve genel anestezi yöntemleri. Tekeli T. Ed. Kedi ve Köpeklerde Jinekolojik ve Obstetrik Operasyonlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; **2022**, s. 21-7.
70. **Schneider R, Dorn SR, Taylor DO.** Factors influencing canine mammary cancer development and post surgical survival. *J Nat Cancer Inst*, **1969**, 43: 1249-1261.
71. **Serin G, Kırıl F, Serin İ.** Acut effect of ovariohysterectomy on lipid peroxidation and some antioxidant levels in dogs. *Bull Vet Inst Pulawy*, **2008**, 52: 251-253.
72. **Sezer K, Keskin M.** Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *FÜ Sağ Bil Vet Dergisi*, **2014**, 28(1): 49-56.
73. **Szczubial M, Kankofer M, Bochniarz M, Dąbrowski R.** Effects of ovariohysterectomy on oxidative stress markers in female dogs. *Reprod Domest Anim*, **2015**, 50(3): 393-399.
74. **Tabakoğlu E, Durgut R.** Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *Avkae Derg*, **2013**, 3(1): 69-75.
75. **Tsai TY, Chang SK, Chou PY, Yeh LS.** Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*, **2013**, 40(6): 615-622.
76. **Zanuzzo FS, Teixeira-Neto FJ, Teixeira LR, Diniz MS, Souza VL ve ark.** Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrrone, meloxicam or a dipyrrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy, *The Vet J*, **2015**, 205(1): 33-37.

EKLER

EK-1: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 01/02/2021-9680



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-40595970-020-9680
Konu : Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Merve KÖSE

**SAYIN DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE MERVE KÖSE
ÖĞRETİM ÜYESİ**

İlgi : 15/01/2021 tarihli 21965280-020-4835 sayılı yazı.

Kurulumuzun 28/01/2021 tarihli toplantısında almış olduğu 2021/01-06 numaralı karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

KARAR 2021/01-06 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Merve KÖSE'nin (Doğum ve Jinekoloji AD) yürütücüsü olduğu Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Ali KISAÇAM (Biyokimya AD) ve Veteriner Hekim Berk BELLİ'nin (Doğum ve Jinekoloji AD) ortak çalışmaları "**Köpeklerde Ovariohisterektomi Sonrası Uygulanan C ve E Vitaminin Oksidatif Stres ve Ağrı Stresi Üzerine Etkileri**" adlı proje Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğinin (15/02/2014-28914) 2. Maddesi 2. Fıkrası gereği yönetmelik kapsamı dışında bırakılan deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği uygulamalarını içeren projeler kapsamında değerlendirildiğinden ve aynı yönetmeliğin 8. Maddesi K bendinin 1. Fıkrası "**Teşhis ve tedavi amaçlı klinik uygulamalar**" da HADYEK iznine gerek olmadığı belirtilmiş olup, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul iznine tabi olmadığına oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr. İlker YAVAŞ
Kurul Başkanı

Mevcut Elektronik İmzalar

İLKER YAVAŞ - Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Kurul Başkanı) - 01/02/2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BE6P669JM Pin Kodu :33781

Keş Adresi:mku@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <http://dogrula.mku.edu.tr/en/Vision-Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEAM66Y51>

Bilgi için: Hükümet Ardılı

Unvanı: Veri Hazırlama ve Kontrol

İşletmeni

Tel No: 3262455845



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.ın Evrak doğrulaması {VALURL} adresinden yapılabilir.

EK-2: Ağrı Değerlendirme Ölçeği

Köpekler İçin Akut Ağrı Değerlendirme Ölçeği

Köpeğin adı..... Hasta no..... Tarih.....

Cerrahi operasyon Evet/Hayır prosedür veya durum.....



Değerlendirme zamanı		:	:	:	:	
Veteriner hekimin ismi						
Köpeğe bak						
A	Sessiz	0	0	0	0	
	Ağlıyor	1	1	1	1	
	İnliyor	2	2	2	2	
	Bağırıyor	3	3	3	3	
B	Yarayı ve ağrıyı önemsemiyor	0	0	0	0	
	Yarasına ve ağrıyan bölgeye bakıyor	1	1	1	1	
	Yaralı bölgeyi yalıyor	2	2	2	2	
	Yaralı bölgesini sürtünüyor	3	3	3	3	
	Yaralı bölgeyi ısırtıyor	4	4	4	4	
Not: Omurga, pelvis veya çoklu uzuv kırıklarında veya hareket etmek için yardıma ihtiyacın olduğu durumlarda C bölümünü doldurun ve D bölümüne ilerleyin.						
Köpeğe liderlik edin ve kulübesinde çıkarın, köpek kalktığı anda yürüyebiliyor mu ?						
C	Normal	0	0	0	0	
	Topallıyor	1	1	1	1	
	Yavaş veya isteksiz	2	2	2	2	
	Gergin	3	3	3	3	
	Hareket etmeyi reddediyor	4	4	4	4	
Yara bölgesine; karna dikkatlice 5 cm hafif baskı uygulayın, ne yaptı ?						
D	Hiçbir şey yapmadı	0	0	0	0	
	Yarasına baktı	1	1	1	1	
	Kaçtı	2	2	2	2	
	Hırladı ve korundu	3	3	3	3	
	Isırdı	4	4	4	4	
E	Ağladı	5	5	5	5	
	Genel olarak köpeğin durumu					
	E	Mutlu ve hoşnut Mutlu ve hoşnut veya mutlu ve zıplıyor	0	0	0	0
		sessiz	1	1	1	1
		Kayıtsız veya çevreye duyarlı değil	2	2	2	2
Gergin veya endişeli veya korkulu		3	3	3	3	
Depresif veya uyarıma cevap vermiyor		4	4	4	4	
F	Rahat	0	0	0	0	
	Huzursuz	1	1	1	1	
	Hareketli yerinde duramıyor(huzursuz)	2	2	2	2	
	Kambur veya gergin	3	3	3	3	
	Sabit hareketsiz	4	4	4	4	
Toplam puan : / 24 veya / 20(C bölümü)						
Analjezik müdahale gerekli		Evet/Hayır	Evet/Hayır	Evet/Hayır	Evet/Hayır	
Tekrar değerlendirme zamanı		:	:	:	:	

ÖZGEÇMİŞ

İlköğretim ve Lise öğrenimini Hatay İskenderun'da tamamladı. 2014 yılında Harran üniversitesi Veteriner Fakültesi' ni kazandı. 2015 yılında yatay geçiş ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi' ne geçiş yaptı ve eğitimine burada devam etti. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden üçüncülük derecesiyle mezun oldu. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı' nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı. 2019 yılında Hatay İskenderun'da özel bir veteriner hekim polikliniğinde 1 yıl veteriner hekim olarak görev yaptı. 2021 yılında Hatay İskenderun'da kendisine ait Veteriner Hekim Muayenehanesi'ni kurdu ve halen kendi muayenehanesinde pet sektörüne hizmet vermeye devam etmektedir.