

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI



**KÖPEKLERDE ARKA EKSTREMİTE
OPERASYONLARINDA EPİDURAL ANALJEZİK OLARAK
FENTANİL-BUPİVAKAİN İLE MORFİN-BUPİVAKAİN
KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Elif BAĞATIR KURBAN

Danışman

Prof. Dr. Hatice Özlem NİSBET

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.VET.1904.22.006 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Elif BAĞATIR KURBAN tarafından, Prof. Dr. H. Özlem NİSBET danışmanlığında hazırlanan “KÖPEKLERDE ARKA EKSTREMİTE OPERASYONLARINDA EPİDURAL ANALJEZİK OLARAK FENTANİL-BUPİVAKAİN İLE MORFİN-BUPİVAKAİN KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 12.2.2024 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Ahmet ÖZAK Ondokuz Mayıs Üniversitesi Cerrahi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. H. Özlem NİSBET Ondokuz Mayıs Üniversitesi Cerrahi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input checked="" type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Murat GÜZEL Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Ayşe TOPAL Bursa Uludağ Üniversitesi Cerrahi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Yusuf Sinan ŞİRİN Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Cerrahi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

04 /01 / 2024

Elif BAĞATIR KURBAN

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: KÖPEKLERDE ARKA EKSTREMİTE OPERASYONLARINDA EPİDURAL ANALJEZİK OLARAK FENTANİL-BUPİVAKAİN İLE MORFİN-BUPİVAKAİN KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 04.01.1994 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 10

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

04 /01 / 2024

Prof. Dr. H. Özlem NİSBET

ÖZET

KÖPEKLERDE ARKA EKSTREMİTE OPERASYONLARINDA EPİDURAL ANALJEZİK OLARAK FENTANİL-BUPİVAKAİN İLE MORFİN-BUPİVAKAİN KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Elif BAĞATIR KURBAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı
Doktora, Ocak/2024
Danışman: Prof. Dr. H. Özlem NİSBET

Ağrı yönetimi, son yıllarda veteriner hekimlik alanında önemini artırmaya başlamıştır. Beşeri hekimlikte uzun yıllardır kullanılan epidural anestezi/analjezi (EAA), henüz veteriner cerrahide ağrı yönetimi için istenilen yoğunlukta kullanılmamaktadır. Lokal anestezi ile opioid kombinasyonu şeklinde uygulanan EAA, kurallara uygun olarak yapıldığında özellikle postoperatif süreçte analjezi sağlama kabiliyetini önemli oranda ve güvenle artırmaktadır. Ortopedi operasyonlarının çoğunda orta-şiddetli düzeyde ağrı şekillenmektedir. Bu yüzden postoperatif ağrı yönetimi bu operasyonlarda da önemlidir. Birçok kombinasyon olmasına rağmen arka ekstremitte ortopedisinde iki farklı opioid olan morfin ve fentanilin karşılaştırılması yapılmamıştır. Sunulan tez çalışmasında köpeklerde arka ekstremitte kırıkları için yapılan ameliyatlarda epidural bupivakainin (BP) morfin (BP+M) ve fentanil (BP+F) ile kombinasyonları ile sağlanan analjezi/anestezi etkisinin; serum kortizolü, arteriyel kan gazları, intra-operatif monitörizasyon, Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (UMPS) ve Görsel Analog Skala (VAS) dereceleri ile yan etki/komplikasyon kriterleri düzeylerinde araştırılması amaçlandı. Değişik ırk, yaş ve cinsiyetteki toplam 21 köpek üç eşit gruba ayrıldı. Grup BP'ye sadece bupivakain 1mg/kg dozda, epidural olarak uygulandı. Diğer iki gruba BP aynı şekilde verildi. Grup BP+M'de BP ye ek olarak 0,1 mg/kg dozda morfin ilave edildi. Grup BP+F grubunda ise BP'ye ek olarak 0,0005 mg/kg dozda fentanil dahil edildi. Yaptığımız EAA uygulamalarının intra/postoperatif serum kortizol düzeylerini baskıladığı belirlendi. Arteriyel kan gazlarında ise pH, pCO₂ düzeyi ve HCO₃⁻ düzeylerinin önemli oranda etkilenmediği belirlendi. Monitörizasyon bulgularımızda ise nabız, solunum (45. dk hariç, p =0,038) ve intraoperatif süreçte gruplar arasında istatistiksel bir fark belirlenemedi. Beden ısısı ölçümlerinde EAA uygulamalarımızın intraoperatif 75. ve 90. dk'ya kadar fark yaratmadığı belirlendi. UMPS ve VAS değerlerimizin birbirleriyle paralel seyrettiği postoperatif 8. ve 12. saatlerde fark belirlendi (p =0,017 ve p =0,012). End-tidal CO₂ ve SpO₂ düzeylerinin gruplar arasında fark etmediği belirlendi. Tüm verilerimiz birlikte değerlendirildiğinde; opioid ile kombine edilen grupların analjezi/anestezi etkisi daha yüksektir; BP'nin hem morfin hem de fentanil kombinasyonları EAA sağlamada güvenlidir sonucuna vardık. Morfin ve fentanili karşılaştırdığımızda ise her ne kadar istatistiksel olarak gösterilmemiş olsa da sayısal sonuçlar dikkate alındığında fentanil uygulamasının morfine göre tercih edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Analjezi, Bupivakain, Epidural, Fentanil, Köpek, Morfin

ABSTRACT

COMPARISON OF EPIDURAL ANALGESIC FENTANYL-BUPIVACAINE AND MORPHIN-BUPIVACAINE COMBINATIONS IN THE HIND LIMBS SURGERY IN DOGS.

Elif BAĞATIR KURBAN
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Veterinary Surgery
Ph.D., January/2024
Supervisor: Prof. Dr. H. Özlem NİSBET

Pain management has become increasingly important in veterinary medicine in recent years. Epidural anesthesia-analgesia (EAA), which has been used in human medicine for many years, is not yet used to the desired extent for pain management in veterinary surgery. EAA, which is applied as a combination of local anesthetic and opioids, significantly and safely increases the ability to provide analgesia, especially in the postoperative period, when performed in accordance with the rules. Most orthopaedic operations cause moderate to severe pain. Therefore, postoperative pain management is also important in these operations. Although there are many combinations, there has been no comparison of two different opioids, morphine and fentanyl, in hindlimb orthopaedics. The aim of this thesis was to compare the analgesia/anesthesia effect of epidural bupivacaine (BP) in combination with morphine (BP+M) and fentanyl (BP+F) on serum cortisol, arterial blood gases, intra-operative monitoring, University Melbourne Pain Skala (UMPS) and Visual Analog Skala (VAS) levels and side effect/complication criteria in operations performed for hind limb fractures in dogs. A total of 21 dogs of different breeds, ages and genders were divided into three equal groups. In group BP, only bupivacaine was administered epidurally at a dose of 1mg/kg. The other two groups received BP in the same way. In group BP+M, morphine was added to BP at a dose of 0,1 mg/kg. In group BP+F, fentanyl at a dose of 0.0005 mg/kg was added to BP. It was determined that EAA administration suppressed intra/postoperative serum cortisol levels. In arterial blood gases, pH, pCO₂ and HCO₃⁻ levels were not significantly affected. In our monitoring findings, there was no statistical difference between the groups in pulse rate, respiration (except 45 min, p =0,038) and intraoperative process. In body temperature measurements, it was determined that our EAA applications had no difference until the 75th and 90th min intraoperatively. UMPS and VAS values were parallel to each other, but there was a difference at postoperative 8th and 12th hours (p =0.017 and p =0.012). End-tidal CO₂ and SpO₂ levels did not differ between the groups. When all our data were evaluated together, we concluded that the analgesia/anaesthesia effect of the groups combined with opioid is higher; both morphine and fentanyl combinations of BP are safe in providing EAA. When we compared morphine and fentanyl, we think that fentanyl administration may be preferred over morphine when the numerical results are taken into consideration, although it has not been shown statistically.

Keywords: Analgesia, Bupivacaine, Dog, Epidural, Fentanyl, Morphine

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora programına başladığım günden beri benden desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. H. Özlem NİSBET'e, bilgi ve tecrübeleriyle akademik anlamda ilerlememe katkı sağlayan kürsü hocalarım Prof. Dr. Ahmet ÖZAK, Prof. Dr. Cenk YARDIMCI ve Dr. Öğr. Üyesi Kamil SAĞLAM'a, doktora programına başlamadan önce cerrahiyi ve anesteziyi bana sevdiren, en çaresiz zamanlarımda başaracağıma her zaman inanan ve destek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Taylan ÖNYAY'a, en ihtiyaç duyduğum zamanlarda pratik zekası ve iş bitiriciliği sayesinde tüm sorunlarımı çözen, anlamadığım tüm sorunlarda her zaman bilgi ve tecrübesine başvurduğum ve her zaman da tüm sabrı ile bana destek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Serdar Kamil İNAL'a, tezime ve akademik hayatıma önemli katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Serhan Serhat AY'a, tez çalışma sürecime katkıda bulunan Prof. Dr. Murat Erdem GÜLTİKEN'e, bilgi ve tecrübesiyle bu tez çalışmasına katkı sağlayan değerli jüri üyeleri Prof Dr. Murat GÜZEL, Prof Dr. Ayşe TOPAL, Doç. Dr. Yusuf Sinan ŞİRİN'e, tezimin istatistik verilerine yaptığı katkılardan dolayı Biyoistatistik Uzmanı Ferit ÜN'e, doktora programının bu zorlu süreçlerinde benim en büyük destekçim olan ve hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim Dr. Arş. Gör. Birsen Deniz ERSOY'a, beraber çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve hem tez sürecinde hem de doktora sürecimde bana destek olan Arş. Gör. Can NACAR'a, ne zaman yardıma ihtiyacım olsa elinden gelenin en iyisini yapan Dr. Serap ABADAN, Uzman Veteriner Hekim Didem EROL AYDIN, Arş. Gör. Melis GÖL, Veteriner Hekim Nasir İQBAL, Dr. Ozan ADIYAMAN 'a ve klinikte emek veren tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, en bunaldığım noktada beni tekrar ayağa kaldıran, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Doğukan KURBAN'a, hangi yaşa gelirim geleyim onların küçük kızı olmaktan gurur duyduğum, maddi manevi hiçbir zaman desteklerini benden bir an olsun esirgemeyen ve her zaman yanımda olan değerli annem Nurşen BAĞATIR ve babam Sedat BAĞATIR'a, akademik hayatın bir insana ne kadar yakıştığını gördüğüm ve küçüklüğümünden beri yaptığı tüm işlerde gurur duyduğum, tezimin her sürecinde aramızda kilometreler olsa bile yanımda olan ablam İlknur ERBAŞ'a, diğer destekçilerim abim Nafiz ERBAŞ ve böyle bir teyzesi olduğu için çok şanslı olan yeğenim Demir ERBAŞ'a, 10 yılı aşkın süredir tüm dertlerimi, kaygılarımı aşmamda

yardımcı olan, benim için iyi veya kötü her önemli olayda beni hiçbir yerde yalnız bırakmayan değerli arkadaşım Veteriner Hekim Buket BAYIR'a, hem arkadaşlığı ile hem de tez yazım aşamasında bana çok şey öğreten değerli arkadaşım Uzman Veteriner Hekim Deniz KORKMAZ'a beni bu tez sürecimde yalnız bırakmayan Veteriner Hekim Can ÖZKER, Veteriner Hekim Caner AYDIN ve Veteriner Hekim Sefa YILDIRIM'a sonsuz teşekkür ederim.

Elif BAĞATIR KURBAN



İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	İ
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	İİ
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	İİ
ÖZET	İİİ
ABSTRACT	İV
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR	İX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidural Anestezi/Analjezi.....	2
2.1.1. Epidural Anestezi/ Analjezinin Tarihsel Gelişimi	2
2.1.2. Köpeklerde Kolumna Vertebralis ve Epidural Boşluk Anatomisi.....	3
2.1.3. Epidural Anestezi/Analjezinin Fizyolojisi.....	5
2.1.4. Epidural Anestezi/Analjezinin Yayılımı.....	6
2.1.5. Epidural Anestezi/Analjezi Tekniği	10
2.1.6. Epidural Anestezi/ Analjezinin Kontrendikasyonları	16
2.1.7. Epidural Anestezi/Analjezinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri.....	17
2.2. Lokal Anestezikler	19
2.2.1. Bupivakain	20
2.3. Opioidler.....	20
2.3.1. Morfin	22
2.3.2. Fentanil	23
2.3.3. Opioidlerin Yan Etkileri	24
2.4. Ağrı.....	24
2.4.1. Ağrı Çeşitleri	25
2.4.2. Ağrının Fizyolojisi.....	27
2.4.3. Ağrı Semptomları	28
2.4.4. Ağrı Skorlama Sistemleri	29
2.5. Analjezi	33
3. MATERYAL VE YÖNTEM	35
3.1. Materyal.....	35
3.1.1. Hayvan Materyali	35
3.1.2. Epidural Anestezi/Analjezi için Kullanılan Materyaller	35
3.2. Yöntem	35
3.2.1. Hayvanların Perioperatif Hazırlanması, Anestezi ve Hospitalizasyonu ...	35

3.2.2. Hayvanların Gruplandırılması	36
3.2.3. Epidural Enjeksiyon Öncesi, İntraoperatif ve Postoperatif Verilerin Toplanması	37
3.2.4. Epidural Anestezi/Analjezi Uygulanması.....	37
3.2.5. Kan Gazı ve Serum Kortizol Ölçümleri	38
3.2.6. İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	69
KAYNAKLAR	95
ÖZGEÇMİŞ.....	106



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BP	: Bupivakain
DAP	: Diyastolik Arteriyel Basınç
EAA	: Epidural Anestezi/ Analjezi
HR	: Kalp Atım Sayısı
IV	: İntravenöz
MAP	: Ortalama Arteriyel Basınç
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OR	: Opioid Reseptörü
RR	: Solunum Sayısı
SAP	: Sistolik Arteriyel Basınç
SpO ₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
UMPS	: Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası
VAS	: Görsel Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Epidural boşluk anatomisi (Çelik, 2013).....	4
Şekil 2.2. Ligamentum flavum'un kadavra üzerinde görünümü (turuncu ok)	4
Şekil 2.3. Epidural enjeksiyon öncesi sternal pozisyon uygulanması	11
Şekil 2.4. Asılı damla tekniği	13
Şekil 2.5. Köpeklerde lumbosakral epidural tekniği (Aarnes, 2016).....	14
Şekil 2.6. Epidural analjezi için kullanılan tuhi iğnesi	16
Şekil 2.7. Hayvanlarda ağrı şiddetini tahmin etmek (üstte) ve sözlü olarak kategorize etmek (altta) için kullanılan tipik bir görsel analog ölçek (VAS) (Gaynor and Muir, 2014).....	31
Şekil 2.8. Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (UMPS).....	32
Şekil 4.1. Grupların kortizol (ng/ml) düzeyleri	41
Şekil 4.2. Grupların arteriyel kan gazı pH düzeyleri	42
Şekil 4.3. Grupların arteriyel kan gazı pCO ₂ düzeyleri	43
Şekil 4.4. Grupların arteriyel kan gazı pO ₂ düzeyleri	44
Şekil 4.5. Grupların arteriyel kan gazı HCO ₃ ⁻ düzeyleri	45
Şekil 4.6. Grupların arteriyel kan gazı Na ⁺ düzeyleri.....	46
Şekil 4.7. Grupların arteriyel kan gazı K ⁺ düzeyleri.....	47
Şekil 4.8. Grupların arteriyel kan gazı Cl ⁻ düzeyleri	48
Şekil 4.9. Gruplarda intaoperatif nabız sayıları.....	50
Şekil 4.10. Gruplarda postoperatif nabız sayıları	51
Şekil 4.11. Gruplarda intaoperatif solunum sayıları.....	52
Şekil 4.12. Gruplarda postoperatif solunum (nefes/dk)-sayıları.....	53
Şekil 4.13. Gruplarda intaoperatif beden ısısı (°C)-düzeyleri	55
Şekil 4.14. Gruplarda postoperatif beden ısısı (°C) düzeyleri	56
Şekil 4.15. Gruplarda sistolik kan basıncı (mm/Hg) düzeyleri	58
Şekil 4.16. Gruplarda diyastolik kan basıncı (mm/Hg) düzeyleri	59
Şekil 4.17. Gruplarda ortalama kan basıncı (mm/Hg) düzeyleri	60
Şekil 4.18. Grupların End-tidal CO ₂ (mm/Hg) düzeyleri	61
Şekil 4.19. Operasyon süresince grupların tükettiği izofluran konsantrasyonları	63
Şekil 4.20. Gruplarda introperatif SpO ₂ oranı (%)	64
Şekil 4.21. Gruplarda belirlenen UMPS değerleri (puan)	64
Şekil 4.22. Gruplarda belirlenen VAS değerleri (puan)	67
Şekil 4.23. Epidural enjeksiyon sırasında kan geldikten sonra tuhi iğnesinin tekrar konumlandırılması.....	68
Şekil 4.24. BP+F grubunda bir olguda postoperatif 75. günde epidural bölgede kıl uzaması gecikmesi.....	68

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Epidural anestezi/analjezi tekniğine bağlı komplikasyonlar (Ferreira, 2018)	18
Tablo 2.2. Epidural anestezi/analjezide köpek ve kedilerde karşılaşılabilecek komplikasyonlar/yan etkiler (Ferreira, 2018)	19
Tablo 2.3. Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması ve etkileri (Gaynor and Muir, 2009)	22
Tablo 2.4. Maladaptif ağrı sonuçları (Fox, 2013)	26
Tablo 4.1. Olguların anamnez ve klinik tanı bilgileri	39
Tablo 4.2. Gruplara göre ortalama yaş (yıl), vücut ağırlığı (kg) ve cinsiyet oranlarının (%) dağılımı ..	40
Tablo 4.3. Grupların ortalama kortizol sonuçları (ng/ml) (X±SD)	40
Tablo 4.4. Gruplardaki arteriyel kan gazı pH sonuçları	41
Tablo 4.5. Gruplardaki arteriyel kan gazı pCO ₂ sonuçları	42
Tablo 4.6. Gruplardaki arteriyel kan gazı pO ₂ sonuçları	44
Tablo 4.7. Gruplardaki arteriyel kan gazı HCO ₃ ⁻ sonuçları	45
Tablo 4.8. Gruplardaki arteriyel kan gazı Na ⁺ sonuçları	46
Tablo 4.9. Gruplardaki arteriyel kan gazı K ⁺ sonuçları	47
Tablo 4.10. Gruplardaki arteriyel kan gazı Cl ⁻ sonuçları	48
Tablo 4.11. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif nabız sayısı sonuçları	49
Tablo 4.12. Gruplardaki postoperatif nabız sayısı sonuçları	50
Tablo 4.13. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif solunum sayısı sonuçları	52
Tablo 4.14. Gruplardaki postoperatif solunum sayısı sonuçları	53
Tablo 4.15. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif beden ısısı (°C) sonuçları	54
Tablo 4.16. Gruplardaki postoperatif beden ısısı (°C) sonuçları	56
Tablo 4.17. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif sistolik kan basıncı (mm/Hg) sonuçları	57
Tablo 4.18. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif diyastolik kan basıncı (mm/Hg) sonuçları	59
Tablo 4.19. Gruplarındaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif ortalama kan basıncı (mm/Hg) sonuçları	60
Tablo 4.20. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif End-tidal CO ₂ sonuçları	61
Tablo 4.21. Operasyon anında kullanılan izofluran konsantrasyon miktarları	62
Tablo 4.22. Gruplarda operasyon anında SpO ₂ konsantrasyonları	63
Tablo 4.23. Gruplardaki preoperatif ve postoperatif UMPS ağrı skorlaması sonuçları	65
Tablo 4.24. Gruplardaki preoperatif ve postoperatif VAS ağrı skorlaması sonuçları	66

1. GİRİŞ

Epidural anestezi, lokal anesteziklerin epidural uygulanmasıyla duyusal, motor ve otonomik blokajı ifade ederken; epidural analjezi, opioidler gibi analjeziklerin epidural uygulanmasını ifade eder (Steagall et al., 2017). Sunulan tez çalışmasında, lokal anestezi hem tek başına hem de opioidler ile kombine kullanıldığı için epidural yöntemden “Epidural Anestezi/Analjezi” (EAA) olarak bahsedilecektir.

Epidural anestezi/analjezi, yumuşak doku ve invaziv ortopedik cerrahisi için ideal koşulları sağlamak amacıyla beşerî ve veteriner hekimlikte sıkça kullanılan bir uygulamadır. Epidural analjezi-anestezi uygulamaları, genel anesteziye alınan hastalarda kullanılan anesteziklerin doz ve miktarını azaltmak, operasyon öncesinde, sırasında veya sonrasında hissedilen ağrıyı kontrol etmek için kullanılır. Bu uygulamada sadece lokal anesteziklerle değil, opioidler ile birlikte yapılan girişimlerin preemptif analjezide fayda sağladığı için EAA kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Epidural anestezi-analjezi, perioperatif ağrının iyileştirilmesi, ameliyat sonrası iyileşme ve hayvan refahı gibi konularda faydaları olan güçlü bir yöntemdir. Teknik, başlangıçta zorlayıcı olsa da kolaylıkla tekrarlanabilir, sınırlı ekipman gerektirir ve asgari sürede gerçekleştirilir. Girişimsel her işlemde olduğu gibi EAA'nın da riskleri söz konusu olmasına rağmen komplikasyon oranının düşük olması nedeniyle EAA, ortopedi cerrahisinde güvenli ve etkili bir analjezi yöntemi olarak kabul edilir (Ferreira, 2018).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidural Anestezi/Analjezi

Epidural anestezi/analjezi veteriner hekimlikte ağrı kontrolü için sıkça kullanılan bir yöntemdir. EAA, nonselektif sinir bloğunun meydana gelmesi ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması için lokal analjezik ilaçların ve/veya opioidlerin epidural boşluk içine uygulanması olarak tanımlanmaktadır (Skarda and Tranquilli, 1996; Torske and Dyson, 2000).

EAA için kullanılan ilaçlar arasında, lokal anestetikler (lidokain, bupivakain, ropivakain), opioidler (morfin, fentanil, metadon), alfa-2 agonistler (ksilazin, medetomidin, deksmedetomidin), non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (ketoprofen, meloksikam) ve diğerleri (ketamin, tramadol, magnezyum sülfat) sayılabilir. Bu ilaçlar tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. İlaç seçimi hayvanın türü, sağlık durumu, ağrının şiddeti, istenen analjezi süresi ve yan etkiler gibi faktörlere bağlıdır. Epidural analjezi, köpeklerde kullanılabilen bir yöntemdir. Köpeklerde epidural analjezi, lumbosakral bölgeden, L6-L7 vertebra arasından veya 7. lumbal vertebra ile 1. sakral vertebra arasından yapılabilir (Pekcan, 2005). Köpeklerde epidural analjezi, arka bacaklarda, pelvik bölgede, karın duvarında ve perineal bölgede yapılacak cerrahi müdahalelerde, özellikle kastrasyon, ovariohisterektomi, ortopedik cerrahi, anorektal cerrahi ve üriner sistem cerrahisi gibi işlemlerde kullanılabilir. Köpeklerde genel anestezinin derinliğini azaltmak, anestetik ilaçların dozunu düşürmek, postoperatif ağrıyı gidermek ve komplikasyonları önlemek için epidural analjezi faydalı bir yöntemdir (Pekcan and Koc, 2010).

2.1.1. Epidural Anestezi/ Analjezinin Tarihsel Gelişimi

Corning, 1885 yılında yaptığı çalışmada, bir köpeğin spinal kanalına kokain çözültisi enjekte ettiğinde, arka bacaklarının felç olduğunu ve duyu kaybı şekillendiğini gözlemlemiştir. Bu gözlem, spinal anestezinin klinik kullanımına öncülük etmesine rağmen yayınlandığı dönemde çok az ilgi görmüştür (Clarke et al., 2001). Ardından Bier, 1899 yılında kendi üzerinde ve bir köpek üzerinde yaptığı deneylerde, epidural alana enjekte edilen lokal anestetik maddenin ağrı ve duyu kaybına neden olduğunu gözlemlemiştir ve bu gözlem, günümüzde yaygın olarak kullanılan epidural anestezi tekniğinin temelini oluşturmuştur (Jones, 2001). Veteriner hekimlik alanında spinal enjeksiyonun ilk kullanılması ise Cuille ve

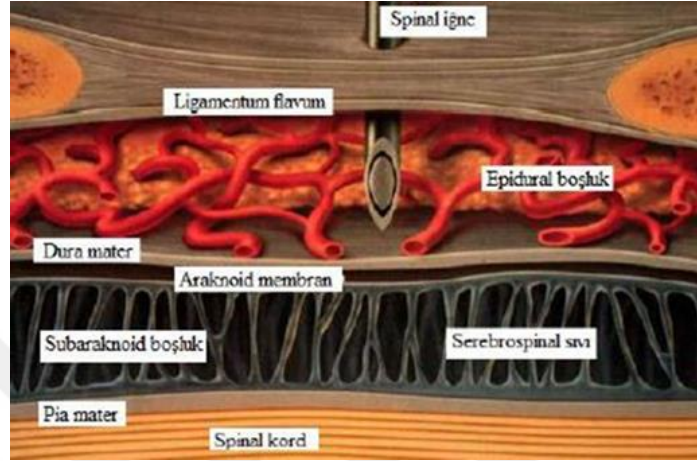
Sendrail tarafından 1901 yılında gerçekleştirilmiştir. Ancak bu tekniğin atlarda, ruminantlarda ve köpeklerde zor uygulanması ve etkilerinin tehlikeli sonuçları nedeniyle yaygın kullanımı mümkün olmamıştır. Bunun yerine Brook tarafından 1930 yılında İngiltere'de ilk kez gerçekleştirilen epidural enjeksiyon daha yaygın kullanılmıştır (Topal, 2005). Birkaç yıl sonra epidural enjeksiyonun köpeklerde klinik kullanıma uygun olduğu savunulmuş (Spreull, 1958) ve ardından tekniğin kedilerde de etkili olduğu gösterilmiştir (Duce et al., 1969). İlerleyen yıllarda yeni lokal anestezi/analjezik solüsyonların kullanıma girmesi ve analjezi sağlamak için opioidlerin epidural boşlukta kullanılmasına atıfta bulunularak tekniğe yeniden ilgi duyulmaya başlanmıştır (Valverde et al., 1989; Jones, 2001).

2.1.2. Köpeklerde Kolumna Vertebralis ve Epidural Boşluk Anatomisi

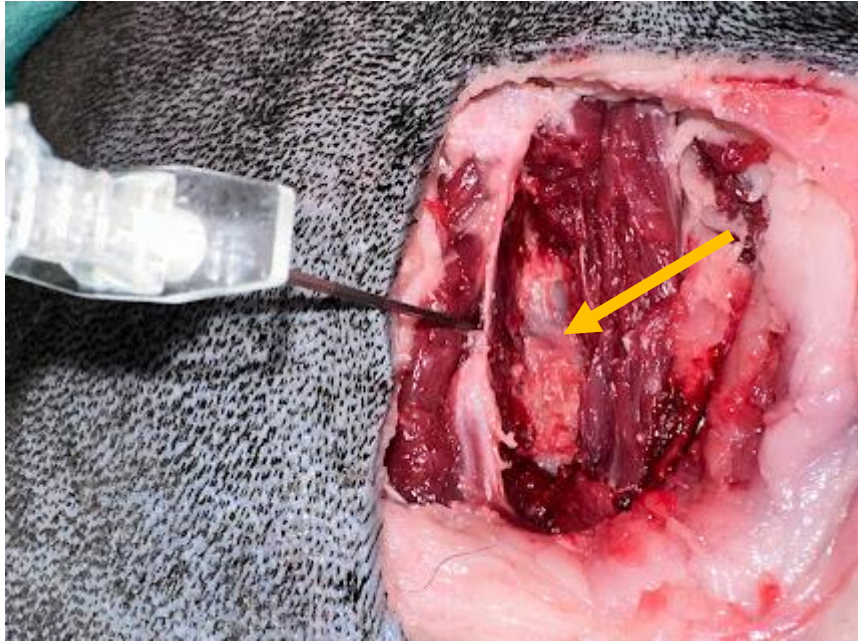
Köpek ve kedi 7 servikal, 13 torakal, 7 lumbal ve 3 sakral vertebra ile yaklaşık 20 kadar koksigeal (kaudal) vertebraya sahiptir. Üç sakral vertebra sakrumu oluşturmak üzere birleşmiştir. Servikal, torakal ve lumbal vertebra, toplam omurga uzunluğunun sırasıyla yaklaşık %27, %37 ve %29'unu oluştururken sadece sakrum toplam spinal uzunluğunun %7'sini oluşturur. Vertebral kanal, kafatasının arkasındaki foramen magnumdan altıncı koksigeal vertebraya kadar uzanır. Kanal, kesitsel olarak eliptiktir ve dikey olarak yatay düzlemden daha geniştir. Supraspinöz ligament, dorsal spinöz proseslerin apekslerine yapışır ve torakstan koksigeal segmentlere uzanır. İnterspinöz ligamentler, art arda gelen prosesus spinozusları boydan boya birleştirir (Dyce et al., 2010).

Omurilik, meninksler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) içeren epidural boşluk ve intratekal yapılar, vertebral kanalı oluşturur. Dorsal longitudinal ligament, omurlar ve omurlar arası diskler ile birleşerek vertebral kanalın tabanını oluşturur. Bu ligament, intervertebral disklerle temas halindeyken genişler. Ligamentum flavum, tek tek vertebral laminalar ve intervertebral boşluklar düzeyinde genişleyerek vertebral kanalın çatısını oluşturur (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2). Omurilik, beyinden başlayarak vertebral kanal içerisinde ilerler. Vertebral kanalın kenarları, intervertebral pediküller ve foramina tarafından oluşturulur. Kaudalde omurilik, konus medullaris denilen konik bir yapıyla daralmaktadır. Büyük cins köpeklerde konus medullaris altıncı veya yedinci lumbal vertebraya kadar uzanır. Küçük cins köpeklerde ve kedilerde ise lumbosakral boşluk seviyesine kadar uzanır. Omurilik, longitudinal uzanan üç arter tarafından beslenir. Ventral spinal arter, omuriliğin

ventral fissürünün yüzeyi boyunca uzanır ve omuriliğin gri ve beyaz maddesinin beslenmesini sağlar. Simetrik dorsolateral spinal arterler, omurganın her tarafında spinal sinirlerin dorsal köklerinin ortaya çıktığı kanal boyunca ilerler. Vertebral kanal içindeki venöz dolaşım, kanalın tabanı boyunca uzanan ve vertebral kanal içindeki yapılardan kan akışı olan bir vertebral venöz pleksus içerir (Clarke et al., 2001).



Şekil 2.1. Epidural boşluk anatomisi (Çelik, 2013)



Şekil 2.2. Ligamentum flavum'un kadavra üzerinde görünümü (turuncu ok)

Omuriliği çevreleyen üç meninks zar vardır. En içteki zar pia materdir ve omuriliğe sıkıca yapışır. Ortadaki zar araknoid materdir ve dura mater ile bağlantılıdır. Beyin omurilik sıvısı pia mater ve araknoid mater arasında bulunan subaraknoid boşlukta bulunur. Subaraknoid boşluk araknoid mater ve pia mater

arasında yer alan trabeküler bir ağıdır. Subaraknoid boşluk, omuriliğin son segmentinin dışına kadar uzanır ve lumbal kese olarak adlandırılır. Dura mater, omuriliğin sonlanmasından sonra da devam eden en dıştaki zardır. Bu yapıya dural kese denir. Dura mater araknoid membrana sıkı sıkıya bağlıdır. Dura mater ile birlikte omurga sinirlerine eşlik eden lateral uzantılara sahip, silindirik bir tüp oluştururlar. Ayrıca spinal kanal boşluğunu vertebral gövde ve kemerler, intervertebral diskler ve intervertebral ligamentler oluşturur. Tüp şekline benzeyen spinal kanal boşluğu, dorsoventral olarak doğrusal haldedir (Campoy and Read, 2013; Dyce et al., 2010).

Spinal kanal boyunca iki farklı bölgede genişleme gözlenir. Biri servikal bölgenin posterior bölgesinde, diğeri lumbal bölgenin posterior bölgesinde yer alır. Medulla spinalis lumbal genişleme bölgesinden sonra incelmeye başlar ve dördüncü-beşinci kaudal vertebraya kadar uzanır. Kanalda her bir intervertebral bölgede intervertebral delikler ile dışarıya açılır ve bu deliklerden spinal sinirler çıkar. Arter ve venaların seyri bu sinirlere paralel seyreder (Clarke et al., 2001).

2.1.3. Epidural Anestezi/Analjezinin Fizyolojisi

Epidural olarak uygulanan lokal anesteziğin temel etki alanı sinir kökleridir. Lokal anesteziğin, omurilik kanalından çıkan sinir köklerini etkileyip Na⁺ kanallarıyla etkileşime girerek iletim blokajı oluşturur. Arka ekstremiteleri etkileyen sinirler L3-S1 arasındaki vertebralardan çıkan sinir kökleridir. Başarılı bir epidural enjeksiyon için bu vertebralardaki doğru sinir köklerine analjezik ajanın enjeksiyon uygulaması yapılmalıdır (Martin-Flores, 2019).

Lokal anesteziğin, aksiyon potansiyelinin gelişini takiben Na⁺ kanallarında meydana gelen konformasyonel değişiklikleri önleyerek sinir iletimini keser; aksiyon potansiyellerinin üretimi ve iletimi engellenir (Torske and Dyson, 2000).

Epidural olarak uygulanan lokal analjezik ajanların etki mekanizması üç şekilde gerçekleşir. Lokal anesteziğin foramen intervertebraleden geçerek çevredeki bölgelere yayılır ve sinirleri bloke eder. Daha sonra dura materden subaraknoid boşluğa yayılarak sinir köklerini bloke eder. Son olarak subaraknoid boşluğa yayılan lokal anesteziğin doğrudan spinal kord üzerinde etki gösterir. Bu nedenle başarılı bir epidural enjeksiyon için doğru sinir köklerine analjezik ajanın enjekte edilmesi gerekmektedir (Torske and Dyson, 2000).

Epidural anestezi için lokal anesteziklerin uygulanması ilk olarak sempatik sinirlerin blokajını sağlar daha sonra sensorik sinirler ve en son olarak motorik sinirleri etkiler. Bu etki şekli vazodilatasyona ve hipotansiyona yol açabilir. Lokal anesteziklerin yağda çözünürlüğüne bağlı olarak sistemik dolaşıma katılması ve vasküler absorpsiyonu, hipotansiyonun şiddetini ve süresini etkiler. Bupivakain gibi yağda çözünürlüğü yüksek olan lokal anestezikler, lidokain ve mepivakainden daha yavaş absorbe edilir ve bu nedenle daha uzun süreli etki gösterir. Epidural anesteziye bağlı olarak gelişen hipotansiyon olgularının, lokal anesteziklerin vasküler absorpsiyonu sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (Torske and Dyson, 2000).

2.1.4. Epidural Anestezi/Analjezinin Yayılımı

Epidural olarak uygulanan ilaçların yayılımı enjeksiyonun yapıldığı bölge, verilen doz ve ilaç konsantrasyonu, hastanın anatomisi ve pozisyonu gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir (Campoy and Read, 2013). Epidural boşluğa uygulanan ilaçların yayılmasını etkileyebilecek faktörler şunlardır;

- İlacın hacmi ve konsantrasyonu (Lee et al., 2004;)
- Enjeksiyon sırasındaki hız ve basınç (Iff et al., 2007)
- Enjeksiyon bölgesi (Visser et al., 2008)
- Kanül eğim yönü (Visser et al., 2008)
- Hayvanın konumu (Gorgi et al., 2006)
- İntervertebral foramenlerin boyutu ve geçirgenliği (Bromage, 1962)
- Epidural boşluktaki yağ miktarı (Lee et al., 2004; Lundblad et al., 2011)
- İlişkili venöz ve lenfatik pleksusun boyutu (Park et al., 1980)
- Yaş ve fiziksel durum (Bromage, 1962)
- Enjekte edilen çözeltinin barisitesi ve özgül ağırlığı (Campoy and Read, 2013)

Epidural anestezi ilaçlarının yayılımı ilacın lipofilik veya hidrofilik olmasına, epidural aralıktaki basınca, ilaç miktarına, vücut bölgesine ve intervertebral delikten sızıntı olup olmamasına bağlıdır. Lipofilik ilaçlar biraz daha az yayılırken hidrofilik ilaçlar daha fazla yayılır. Epidural aralıktaki basınç arttıkça ilacın yayılımı azalır. İlaç miktarının artması bu yayılımı kolaylaştırır. Vücut bölgesine bağlı olarak yayılım yer çekimine (aşağıya) doğru gerçekleşir. Epidural yağ dokusu lipofilik ilaçların

yayılımını önleyebilir. İntervertebral delikten sızıntı olması yayılımı azaltabilir (Valverde, 2008).

İlacın hacmi ve konsantrasyonu

Birçok türde rapor edildiği üzere epidural boşluğa uygulanan solüsyonun kraniale doğru olan göçü, enjekte edilen hacmin artmasıyla birlikte artmaktadır (Gorgi et al., 2006; Lee et al., 2004; Johnson et al., 1996; Freire et al., 2010). Belirli bir bölgeye ulaşmak için yeterli miktarda ilaç kullanıldığında, ortaya çıkan bloğun yoğunluğu ve süresi uygulanan lokal anestezi konsantrasyonuna bağlıdır (Duke et al., 2000; Gomez De Segura et al., 2009; Otero et al., 2007). Bu nedenle lokal anestezi çözeltinin diğer ajanlarla (örn. opioidler, salin) çok fazla seyreltilmesi durumunda ortaya çıkan blokaj istenildiği kadar etkili olmayabilir. Bu durum genellikle "düzensiz blok" olarak ifade edilir (Campoy and Read, 2013).

Birçok çalışmada eşit dozdaki lokal anestezi konsantrasyonlarının farklı konsantrasyonlarındaki solüsyonlarının etkileri karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda köpeklerde çeşitli lokal anestezi konsantrasyon ve hacimlerde epidural uygulamaları da araştırılmıştır (Duke et al., 2000; Otero et al., 2007).

Epidural blokajın etkinliği, enjekte edilen lokal anestezi maddenin hacmine ve konsantrasyonuna bağlıdır. Epidural blokajın sağlanması için gereken asgari hacim, lokal anestezi maddenin konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda daha büyük bir hacim, yüksek konsantrasyonlarda ise daha küçük bir hacim yeterli olabilir. Bu asgari hacmin altında, lokal anestezi maddenin konsantrasyonunun sinir blokajının derecesi üzerinde etkisi görülmemektedir. Bunun nedeni lokal anestezi maddenin, omurilik sinirlerini bloke etmek amacıyla uygun miktarda birikmesi için yeterli zamanın olmamasıdır. Asgari hacim sağlandığında lokal anestezi maddenin konsantrasyonunun artması analjezik etkinliğini ve bloğun süresini artıracaktır. Bunun nedeni daha yüksek konsantrasyonlarda lokal anestezi maddenin daha hızlı ve daha etkili bir şekilde sinir kanallarına difüze olmasıdır. Bu aynı zamanda ilaçların BOS'a enjekte edilmesi durumunda da geçerlidir, BOS'a enjekte edilen toplam ilaç kütlesi etkilerin boyutunu belirler (Campoy and Read, 2013).

Epidural enjeksiyonun hızı ve basıncı

İlaçların epidural uygulaması hızlı bir biçimde ve yüksek enjeksiyon basınçlarıyla yapıldığında solüsyonlar kraniale doğru daha uzağa gidecektir.

Dolayısıyla uygulamayı yaparken dikkatli olunmalıdır. İlaç solüsyonunu yavaş ve sakince uygulamak için 1-2 dakika harcanmalı, enjeksiyona karşı herhangi bir direnç ile karşılaşıldığında enjeksiyon durdurulmalı ve iğnenin konumu değiştirilmelidir. Enjeksiyon basıncını belirlemenin kolay yolu, enjektöre 1-3 ml kadar hava kabarcığı aspire etmektir. Enjektörü kanüle bağlamadan önce, enjektörün yönü ve konumu ayarlanarak hava kabarcığının pistonun yanına konumlanması sağlanmalıdır. Kanüle bağladıktan sonra çözelti yavaşça enjekte edilirken hava kabarcığı başlangıç hacminin yarısından fazlasını sıkıştırmamalıdır. Kabarcığın sıkışması enjeksiyona direnç olduğunu ve enjeksiyonun durdurulması gerektiğini gösterir. Analjezik solüsyonun tamamı uygulandıktan sonra enjeksiyonda kalan havanın epidural boşluğa enjekte edilmemesi gerekir (Campoy and Read, 2013).

Enjeksiyon bölgesi

Belirli bir enjeksiyon hacminde, enjeksiyon bölgesi ne kadar kraniyaldeyse (L 4-5-6), solüsyon o kadar ileriye doğru göç edecektir. Literatürde önerilen ilaç hacimlerinin çoğunun uygulandığı varsayılan L7-S1 vertebralar arası boşlukta enjeksiyon yapılmıyorsa bu durum dikkate alınmalıdır (Campoy and Read, 2013).

Kanül eğim yönü

Kanül eğim yönü, enjekte edilen maddenin hareket yönünü belirleyebilir. Bu özellikle Tuhi iğnesi kullanıldığında geçerlidir. Örneğin kanül eğimi kaudal yönde ise enjekte edilen madde ağırlıklı olarak kaudale doğru hareket edecektir ancak normal spinal iğneler kullanıldığında bu durum genellikle bir sorun yaratmaz (Campoy and Read, 2013).

Hayvanın konumu

Hayvanın kafası aşağıda olacak şekilde konumlandırılması “Trendelenburg pozisyonu” olarak adlandırılır. Bu pozisyonda yer çekimi nedeniyle enjekte edilen madde kraniyal yönde hareket eder. Bu durum perineal bölge operasyonları gibi durumlarda, hayvanın başının ve vücudunun ön kısmının arka ucundan aşağıda olacak şekilde konumlandırıldığı durumlarda hatırlanmalıdır. Bu hastalarda sinir blokajının derecesi beklenenden daha yüksek ve lokal anestezi uygulamasının yan etkileri (vazodilatasyon, interkostal sinir blokajı) beklenenden daha fazla olabilir. Bu durum uygulanacak lokal anestezi hacminin azaltılmasıyla kolayca önlenebilir (Campoy and Read, 2013).

Epidural boşluktaki yağ miktarı

Aşırı kilolu hayvanlarda epidural yağ dokusunun artması, epidural aralığın basıncını artırabilir ve bu da normal miktarlarda uygulanan bir ilacın kraniyele doğru akma ihtimalini artırabilir (Torske and Dyson, 2000). Epidural aralığa verilen lipofilik ilaçlar yağ dokusuna kolayca nüfuz eder. Bu ilaçlar epidural damarlar ile yağ dokusunda emilir ve tutulur. Bu nedenle medulla spinalis üzerindeki etkileri sınırlıdır. Bunun aksine hidrofilik ilaçların epidural enjeksiyonundan sonra beyine doğru göç etmesi yaygındır. Hidrofilik ilaçlar ise yağ dokusuna daha az bağlanır. Dolayısıyla bu ilaçların beyne etki etmesi için yüksek konsantrasyonlarda verilmesi gerekir (Valverde, 2008).

İlişkili venöz ve lenfatik pleksusun boyutu

Epidural anestezi sırasında venöz ve lenfatik damarların tıkanması epidural boşluğun hacmini azaltabilir ve ilacın sistemik absorpsiyonunu artırabilir. Bu durumda hesaplanan hacim kranial yönde daha da ilerleyebilir (Campoy and Read, 2013).

Gebe hayvanlarda epidural kan damarlarının genişlemesi epidural boşluk hacmini azaltır ve ilacın sistemik absorpsiyonunu artırır. Bu nedenle gebe hayvanlarda epidural enjeksiyonda kullanılan ilaç miktarı normal miktarın %75'ine düşürülmelidir (Torske and Dyson, 2000).

Yaş ve fiziksel durum

Yaş, ilacın epidural aralığa yayılmasını etkileyen bir faktördür. Epidural aralığın kapasitesi genç hayvanlarda daha azken yetişkinlerde en üst düzeydedir. Genç-yetişkin hayvanlarda epidural aralığın büyüklüğü ile kaçış yollarının açıklığı en yüksek düzeydedir. Ayrıca nörovasküler yapıların foramen intervertebralelerden geçişi kolaydır ve venöz ve lenfatik drenaj en üst düzeydedir (Clarke and Trim, 2013). Yaşlı hayvanlarda araknoid villusların boyutunda ve sayısındaki artışa bağlı olarak dura mater lokal anesteziğe karşı daha geçirgen hale gelir. Bu gelişme lokal anesteziğin subaraknoid boşluğa yayılabileceği daha geniş bir alan sağlar. Bu yüzden geriatric hastalarda daha düşük doz ve miktarlarda epidural analjezik ajan kullanılmalıdır (Campoy and Read, 2013;Shantha et al., 1972).

Enjekte edilen çözeltinin barisitesi ve özgül ağırlığı

Spinal ilaç uygulaması sırasında ilaçlar BOS ile karıştırılır. Bir çözeltinin “özgül ağırlığı” suyun yoğunluğu ile karşılaştırıldığındaki çözelti yoğunluğunun oranıdır. Bir çözeltinin “barisitesi” BOS yoğunluğu ile karşılaştırıldığında bir çözeltinin yoğunluğuna oranıdır. Beyin omirilik sıvısının yoğunluğu köpeklerde yaklaşık 1.010 (1.005-1.017) g/ml⁻¹ ve kedilerde 1.010 (1.005-1.021) g/ml⁻¹ olduğu bildirilmiştir. Genel bir kural olarak, 1.010’dan fazla yoğunluğa sahip ilaç formülasyonlarının BOS’a göre hiperbarik olduğu düşünülmektedir. Hiperbarik solüsyonlar BOS içinde dibe çöker, en alttaki alanların tıkanmasını uyarır ve yer çekimi sonrasında omurga boyunca hareket etme eğilimi gösterir. Hipobarik solüsyonlar BOS içinde yüzme eğilimi gösterecek ve böylece en üstte bulunan alanların blokajını uyaracaktır. İzobarik solüsyonlar BOS içinde homojen olarak dağılır ve çözelti içinde askıda kalır (Faust et al., 2003; Campoy and Read, 2013).

2.1.5. Epidural Anestezi/Analjezi Tekniği

Köpeklerde epidural analjezi uygulaması genellikle derin sedasyonda veya genel anestezi altında yapılır (Torske and Dyson, 2000; Valverde, 2008). Ayrıca mizacı sakin olan hayvanlarda epidural enjeksiyonlar uyanırken de gerçekleştirilebilir. Ancak bu seçim hayvanın karakterine ve hekimin deneyimine bağlıdır (Valverde, 2008).

Epidural enjeksiyon yapmadan önce, lumbosakral bölgenin kılları tıraş edilmeli ve aseptik olarak bölge hazırlanmalıdır. Epidural enjeksiyon, sternal veya lateral pozisyonda yapılabilir (Valverde, 2008; Torske and Dyson, 2000).

Hayvanın pozisyonu

Epidural enjeksiyon için hastanın sağlık durumuna ve uygulama yapacak olan hekimin tecrübesine bağlı olarak ya sternal ya da lateral pozisyon tercih edilebilir. Lumbosakral yaklaşım, seçilen hasta pozisyonu ne olursa olsun, L7-S1'deki nispeten geniş intervertebral boşluk nedeniyle köpeklerde ve kedilerde uygulanması teknik olarak kolaydır (Valverde, 2008). Köpek kadavraları üzerinde yapılan bir çalışmada, metilen mavisi solüsyonunun epidural enjeksiyonunu takiben, köpeklerde lateral pozisyondayken solüsyonun kraniyele doğru ilerlemesinin sternal pozisyondaykenden daha fazla olduğu gözlenmiştir (Gorgi et al., 2006). Bununla birlikte epidural kanalın

her iki tarafında solüsyonla boyanan sinir köklerinin sayısında hiçbir farklılık gözlenmemiştir (Campoy and Read, 2013).

Sternal pozisyon

Hastanın sternal olarak konumlandırılması son lumbal vertebra ve ilk sakral vertebra arasında azami bir boşluk olmasını sağlar. Bu pozisyon ile vertebraları palpe etmek genellikle daha kolaydır (Şekil 2.3). Özellikle obez veya yağlı hayvanlarda hasta sternal pozisyonda konumlandırıldığında vertebraların palpasyonu daha kolaydır. Sternal pozisyonda uygulama yapılırken hayvanın arka bacaklarının hayvanın altında sıkıştırılması gerekir (Jones, 2001). Bölgede ala ossis ilii'nin dış açılı (kanatları) ve sakrumun kraniali ile 7. lumbal omurun processus spinozus'u anatomik yer işaretleri olarak kullanılır. Bu pozisyon daha çok L6 ve sonrasında kullanılır, T13 ve L6 arasında yapılacak olan EAA için pek uygun değildir (Campoy and Read, 2013).



Şekil 2.3. Epidural enjeksiyon öncesi sternal pozisyon uygulanması

Lateral pozisyon

Kedi ve köpeklerde epidural enjeksiyonu lateral pozisyonda uygulamak mümkündür. Lateral pozisyonda epidural uygulamada vertebralar, normal veya fleksiyon pozisyonunda olabilir. Lateral pozisyon, pelvik veya femoral kırık gibi durumlarda uygulama kolaylığı nedeniyle tercih edilir. Ancak obez ve yağlı

hayvanlarda vertebraları palpe etmek sternal pozisyona göre daha zor olabilir (Iff et al., 2007).

Epidural alanı bulma yöntemleri

Epidural iğne yerleşimini doğrulamak için kullanılan yöntemler epidural aralığın negatif basıncına veya ligamentum flavum'un geçilmesinden sonra hissedilen direnç kaybına dayanır. Bu yöntemlere ek olarak epidural alanı bulmak ve iğnenin doğru konumlandırılabilmesi için elektronik cihazlar da kullanılabilir. Ancak veteriner hekimin doğru ve güvenli bir epidural enjeksiyon yapabilmesi için iyi bir anatomi bilgisine sahip olması gerekir (Campoy and Read, 2013).

Direnç Kaybı Tekniği (Loss of resistance: LOR)

Epidural iğnenin interspinöz ligament ve ligamentum flavum'dan geçtiği anda hissedilen direncin aniden kaybolması bu yöntemin temelini oluşturur. İğnenin ucu epidural boşluğa doğru yerleştirilene kadar iğne katmanlar boyunca ilerlerken hava veya sıvı enjeksiyonuna karşı direnç hissedilir. Enjektör pistonuna basınç uygulandığında iğnenin ligamentum flavum'u delmesi ve epidural boşluğa girmesi durumunda genellikle bir “pop” sesi duyulur ve aniden bir enjeksiyon direnci kaybı olduğu anlaşılır. Eğer negatif basınçlı enjektör yağ dokuya girerse sanki havaymış gibi hatalı direnç kaybı oluşabilir. Bunun yanında kan pıhtısı, yağ, periost gibi yumuşak doku kalıntılarının iğne boşluğunu tıkaması sonucunda yanlış olarak direnç varmış gibi hissedilebilir. Araştırmacılar, eğer direnç kaybı tekniği için hava kullanılıyorsa çok küçük bir hacim kullanılmasını önermektedir (Campoy and Read, 2013; Iseri et al., 2010).

Asılı Damla Tekniği

Köpeklerde epidural boşluk içindeki basıncın -6 ile 15 mmHg arasında değiştiği bildirilmiştir (Iff et al., 2007), bu da epidural basıncın anatomik ve bireysel farklılıklardan etkilenebileceğini düşündürmektedir. Çoğu durumda, iğnenin ajutajına bir fizyolojik tuzlu su veya lokal anestetik solüsyon damlası yerleştirilirse, iğne epidural boşluğa nüfuz ettiğinden genellikle omurga kanalı içindeki subatmosferik basınç nedeniyle boşluğa aspire edilir (Şekil 2.4). Bu teknik, ancak hayvan sternal pozisyonda konumlandırılmışsa işe yarar. Bir çalışmada sekiz köpeğin yedisinde sternal pozisyondayken epidural boşluğa girildiğinde fizyolojik tuzlu su damlasının pozitif bir aspirasyonu olduğunu, tekniğin lateral pozisyondayken

hayvanlarla yapıldığı zaman %100 negatif bir aspirasyon olduğu belirlenmiştir (Naganobu et al., 2004). "Asılı damla" tekniği orta ve büyük ırk köpeklerde daha güvenilirken küçük köpek ve kedilerde daha az güvenilirdir. Bunun nedeni epidural boşluk içindeki negatif basıncın küçük ırklarda sürekli olarak pozitif aspirasyona neden olmamasıdır (Campoy and Read, 2013; Iff et al., 2007).



Şekil 2.4. Asılı damla tekniği

Elektrolokasyon

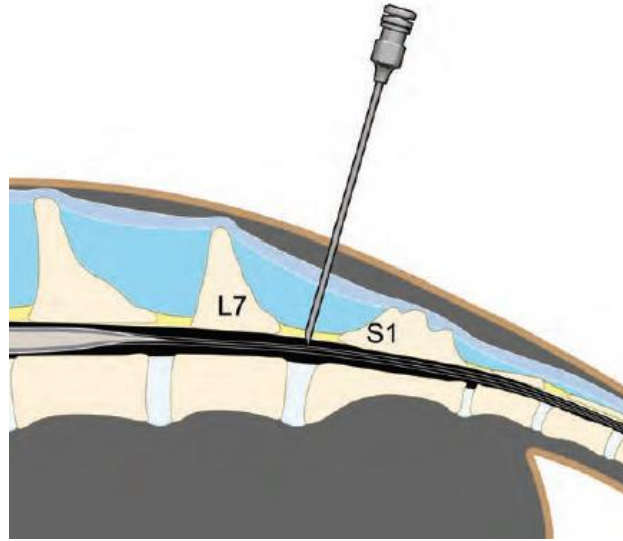
Köpeklerde iğnenin başarılı bir şekilde epidural yerleştirilmesinin değişken olduğu ve operatörün deneyimine bağlı olduğu bildirilmektedir (Garcia-Pereira et al., 2010). Beşerî hekimlikte, bir iğnenin epidural boşluğa uygun şekilde yerleştirildiğini doğrulamanın bir yolu olarak elektriksel sinir stimülasyonu yapılabileceği rapor edilmiştir. İğne epidural boşlukta küçük bir elektrik uyarısı, omuriliğin uyarılmış sinirleri tarafından innerve edilen kasların kasılmasını sağlayacaktır. İğne epidural boşluğun dışındaysa aynı kas kasılmasını sağlamak için çok daha büyük bir uyarı gerekir. Bu teknikte hasta ile iş birliği yapılmasına gerek duyulmadığı için veteriner hekimlikte de uygulanabilir (Garcia-Pereira et al., 2010).

Epidural Anestezi/Analjezi için Gerekli Ekipmanlar ve Uygulama

Epidural enjeksiyon için gerekli olan ekipmanlar aşağıda verilmiştir (Campoy and Read, 2013);

- Klorheksidin / deri antiseptik solüsyonları
- Tuhi iğnesi (18-22 G)
- Direnç kaybı için enjektör
- Enjektör
- Lokal / Opioid ajan
- Steril eldiven
- Steril örtü

Kedi ve köpeklerde EAA uygulanması için en kolay ve güvenilir yaklaşım bölgesi L7-S1 vertebraları arasındaki bölgedir (Şekil 2.5). Hasta ilk olarak lateral ya da sternal pozisyonda yatırılır. Enjeksiyon bölgesi olan dorsal orta hat çizgisinin üstünde L7-S1 aralığında prosesus spinozusların arasındaki bölgeye yaklaşılr. Bu bölgedeki deri uygun standartlara göre hazırlanır ve steril örtü ile örtülür ve örtü sabitlenir (Campoy and Read, 2013).



Şekil 2.5. Köpeklerde lumbosakral epidural tekniği (Aarnes, 2016)

Kedi ve küçük boy köpekler için 22 gauge, orta büyüklükteki köpekler için 20 gauge, büyük boy köpekler için ise 18 gauge epidural iğnelerin kullanılması önerilmektedir (Jones, 2001; Torske and Dyson, 2000).

Tuhi iğnesi (Şekil 2.6) dorsal orta hattaki deriye dik olarak, L7'nin prosesus spinosusunun kaudaline yerleştirilir. Kanatlı iğneler, işaret parmakları ve kanatları tutan her iki elin başparmaklarıyla ve iğne milini sabit tutmak için uzatılmış bir konumda tutulan orta parmakların uçlarıyla birlikte kullanılmalıdır. Kanatsız iğnelerde, işaret parmağı ve iğne ajutajını tutan baskın elin başparmağıyla kullanılmalıdır. Baskın olmayan elin işaret parmağı ve başparmağı, anatomik yer işaretlerini palpe etmek veya gerekirse iğne milini tutmak için kullanılabilir. İğne deriden ve deri altından dokuya ilerletilir. Genellikle bu dokularda iğne ilerlemesine karşı palpe edilebilir bir direnç yoktur. İğne daha sonra ligamente gömülü olduğu düşünülene kadar interspinoz ligament boyunca ilerletilir. İğne bu ligamente temas ettikçe, uygulama yapan kişi tarafından direnç hissedilir. Bu noktada eğer direnç kaybı tekniği kullanılacaksa iğne stilesi çıkarılır. Hava veya sıvı ile dolu bir şırınga daha sonra iğneye bağlanır. İğne ileriye doğru ilerlerken, enjektörün pistonuna hafif bir basınç uygulanır. İğne, daha sonra ani bir direnç kaybı hissedilene ve epidural boşluğa girene kadar yavaşça ilerletilir. Bu manipülasyonların herhangi biri sırasında iğne kemikli yapılarla temas ederse hafifçe çekilmeli ve uygun şekilde kaudal veya kraniyal olarak yeniden yönlendirilmelidir. İğnenin bitişik kemiklerden çıkması “intervertebral alanı” tanımlamaya yardımcı olacaktır. Hareketler, doku travmasına neden olma riskini en aza indirmek için nazik ve kontrollü olmalıdır. Epidural alanın doğru bir şekilde tanımlanmasından sonra direnç kaybı enjektörü uzaklaştırılmalı ve iğne ajutajı BOS veya kan varlığı açısından kontrol edilmelidir. Sıvı gözlenirse iğne hastadan çıkarılmalı ve prosedüre en baştan başlanmalıdır. İstenildiği takdirde ilaç uygulamasını kolaylaştırmak için iğneye bir uzatma seti eklenebilir. Enjeksiyonun güvenli bir şekilde yapılabildiği belirlendiğinde, doğru analjezik madde 1-2 dakikadan uzun sürede yavaşça enjekte edilir. Alternatif olarak iğne deri yoluyla kesişen ligament boyunca ve bir direnç kaybı şırıngası bağlamadan epidural boşluğa ilerletilebilir. Bu durumda iğne ligamentum flavum'una nüfuz ettikçe bir “pop” sesi duyulduğunda, iğnenin stilesi çıkarılır, kan veya BOS varlığı açısından incelenir. Devam etmek güvenli ise iğne ajutajına birkaç damla fizyolojik tuzlu su enjekte edilir. İğnenin ucu epidural boşluğa doğru yerleştirilmişse sıvı genellikle iğneye aspire edilir. Yukarıda belirtildiği gibi hasta lateral pozisyonda ise bu teknik epidural iğne yerleşimini doğrulamak için kullanılamaz. Enjeksiyon sırasında ve sonrasında ağrı (sedasyona alınmış hayvanlarda), taşikardi, hipotansiyon, aritmiler, kas seğirmeleri, titreme veya nöbetler gibi hastada görülmesi olası olan olumsuz etkiler

izlenmelidir. Hızlı yapılan enjeksiyon verilen çözeltilerin düzensiz blok veya aşırı derecede kraniyele doğru ilerlemesi gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Sedasyona alınmış hayvanlarda uygulama sırasındaki rahatsızlığı azaltmak için çözeltilerin vücut sıcaklığına yakın olması tavsiye edilir. Epidural boşlukta enjeksiyona karşı direnç olmamalıdır. Epidural boşluktaki aşırı basınç sinir dokusunda olası bir hasar nedeni olarak düşünülmüştür (Torske ve Dyson 2000). Dural kesenin kedilerde daha geriye uzandığı unutulmamalı, uygulama buna göre yapılmalıdır. İğne ucu daha ileri, vertebral kanal içine doğru ilerlediğinde dura mater penetrasyonu neredeyse kaçınılmazdır. İğne epidural boşluğa girdiğinde kuyruğun hafifçe kayma hareketi arka bacakların hareketi veya derinin lumbosakral intervertebral alanın üzerinde seğirmesi sıklıkla gözlemlenir. Anılan gözlemler omuriliğin veya kauda equina liflerinin uyarılmasından kaynaklanır ve herhangi bir olumsuz etkisi gözlenmemiştir (Campoy et al., 2013; Torske and Dyson, 2000).



Şekil 2.6. Epidural analjezi için kullanılan tuhi iğnesi

2.1.6. Epidural Anestezi/ Analjezinin Kontrendikasyonları

Epidural anestezi/analjezinin mutlak kontrendikasyonları arasında tedavi edilmemiş hipovolemi, pıhtılaşma bozuklukları, septisemi, bakteriyemi, cilt travması, neoplazi ve/veya lumbosakral bölgede enfeksiyon yer alır. Bazı nörolojik hastalıklar, omurilik travması, düşük doz heparin tedavisi, pelvik bölge travması gibi anatomik değişiklikler, lumbosakral boşluğun yerini bulmada zorluk yaratan obezite gibi durumlar göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (Jones, 2001; Steagall et al., 2017). Epidural boşluğun yerini tespit etmek için ultrasonografinin kullanılması bu ikinci sorunu ortadan kaldıracaktır (Liotta et al., 2015).

2.1.7. Epidural Anestezi/Analjezinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri

Epidural anestezi/analjezi minimal invazif bir teknik olarak değerlendirilmesine rağmen dikkatli davranılmadığında hayati risklere varan komplikasyonlara yol açabilmektedir. En sık karşılaşılan komplikasyon istenilen analjezinin sağlanamamasıdır ki bu başarısızlık ile EAA uygulanan köpeklerin %15-32'sinde karşılaşılabilmektedir. Bu durum ile karşılaşılma ihtimali nedeniyle uygulama öncesinde sistemik anestezi/analjeziye dönmek için uygun bir planlama ve hazırlık yapılmalıdır (Cerasoli et al., 2017). Nadir de olsa köpek ve kedilerde EAA'nın başka komplikasyonları ya da yan etkileri ile karşılaşılabilmektedir. Bu komplikasyon/yan etkilerin bir bölümü aşağıda anlatılmakla birlikte en sık karşılaşılan komplikasyon/yan etkiler ile bunların çözüm yollarına dair önerilenler Tablo 2.1 ve Tablo 2.2'de sunulmuştur (Ferreira, 2018).

Lumbosakral EAA uygulamalarında bir damarın veya dural kesenin delinmesi sık karşılaşılan komplikasyonlar arasındadır. Bu boşluklara yanlışlıkla enjeksiyon yapılmasını önlemek için iğne ajutajının ve aspirasyonunun dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi önerilir. Beyin omilik sıvısına kaçırılan/verilen anestezi/analjezik madde sempatik blokaj ile bloğun aşırı yayılmasına, total spinal anesteziye veya ölüme neden olabilir. Lokal anestezi/analjeziklerin intravenöz uygulamalarında birtakım komplikasyonlar görülebilir, kullanılan ajana ve doza bağlı olarak lokal anestezi/analjezik toksisitesine neden olabilir. Anılan bu istenmeyen etkiler yanında sempatik blokajdan kaynaklanan arteriyel hipotansiyon her zaman lokal anestezi/analjeziklerin epidural kullanılmasından kaynaklanan potansiyel bir komplikasyon olarak düşünülmelidir; ancak düşük hacimlerde enjekte edildiğinde bu komplikasyonun ortaya çıkması olası değildir (Martin-Flores, 2019).

Epidural enjeksiyon sırasında yanlışlıkla bir damarın delinmesi sonucunda kan birikmesine bağlı olarak hematoma şekillenebilir. Bu durumlarda genellikle kan pıhtılaşarak hematomun büyümesini engeller ancak pıhtılaşma bozukluğu olan hayvanlarda kanama devam ederek sinir yapılarına baskı yapabilen büyük bir kitle haline dönüşebilir ki bu durumda EAA'ya devam edilmesi önerilmez. Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon oluşması da EAA kullanılmasını engelleyebilir. Bir diğer EAA komplikasyonu diskospondilittir: köpeklerde epidural enjeksiyon sonrasında diskospondilit olgularının şekillendiğine dair raporlar söz konusudur (Macfarlane and Iff, 2011; Remedios et al., 1996).

Epidural analjezi uygulaması sırasında iğnenin spinal kanala girdiğini gösteren BOS kaçağı görülürse iğne hemen geri çekilmeli ve işlem tekrarlanmalıdır. Eğer enjeksiyon subaraknoid boşluğa yapılacaksa, uygulanacak olan analjezik solüsyonun sadece %50'si verilmelidir. Epidural enjeksiyon sırasında kanama şekillenirse iğne geri çekilmeli ve başka bir bölgeden yapılmalıdır (Skarda and Tranquilli, 1996).

Bazı olgularda, uygulama öncesi EAA bölgesindeki kılların daha geç çıktığı görülmesine rağmen henüz bu olguya dair bilimsel bir dayanak belirlenemiştir (Valverde, 2008).

Tablo 2.1. Epidural anestezi/analjezi tekniğine bağlı komplikasyonlar (Ferreira, 2018)

Komplikasyon	Oluşma mekanizması	Tedavi	Uyarılar	Referans
Sinir hasarı/ Nörotoksite	-İğnenin neden olduğu doğrudan travma -Yanlış ilaç dozu kullanımı	-Tuhi iğnesi kullanılır (özellikle kedilerde) -Doğru ilaç dozu kontrol edilir -Koruyucu içermeyen solüsyonlar kullanılır		Otero et al., 2016; Mcfadzean and Holopherne-Doran, 2018
Enfeksiyonlar	Sterilitenin olmaması	Sterilitenin bozulmadığına emin olunmalı		Remedios et al., 1996
İntravasküler enjeksiyon	İğne damar içine ilerletilir: örn. venöz pleksus	Spinal iğnesi kullanılır. İğne ajutajında kan varsa, girişi iptal edilir ve yeni bir iğne ile tekrar denenir	Hastanın yanlış pozisyonu iğnenin hatalı yerleştirilmesine ve venopunktura yol açma olasılığını artırır	Ferreira, 2018
Yanlışlıkla intratekal iğne yerleştirme	İğnenin subaraknoid boşluk içine yerleştirilmesi (kedilerde daha riskli)	Uygulanan doz %75 oranında azaltılır	Her zaman iğnenin ajutajında BOS birikimi kontrol edilmelidir	Otero et al., 2016

Tablo 2.2. Epidural anestezi/analjezide köpek ve kedilerde karşılaşılabilecek komplikasyonlar/yan etkiler (Ferreira, 2018)

Komplikasyon	Ajanlar	Oluşum mekanizması	Tedavi	Kaynak
Sistemik hipotansiyon	Lokal anestezipler (tek veya opioid kombinasyonu)	Sempatik çıkış blokajı -ortalama arteriyel kan basıncı <60 mmHg -bradikardi (%25 azalma)	-Kristalloid tedavisi -Vazopressörler -Antikolinergikler	Chen et al., 2007 Bauquier, 2012
Arka bacakların uzun süreli motor blokajı	Lokal anestezipler ve alfa-2 adrenerjik agonistler	Gecikmiş metabolizma veya lokal anesteziplerin yeniden dağıtılması	-Düşük konsantrasyonda lokal anestezipler -Vazokonstriktörlerden kaçınılmalıdır	Feldman and Covino, 1988
Üriner retensiyon (24 saat)	Opioidler	Sakral spinal sinirlerin dorsal boynuzundaki opioid reseptör blokajı detrusor kasında gevşemeye neden olur	-Daha kısa etkili opioid kullanılır; fentanil	Peterson et al., 2014
Solunum depresyonu	Opioidler	Kraniale doğru yayılımı hipoksi ve hiperkapni ile sonuçlanıp beyin sapını baskılar.	Nalokson	Ldovet et al., 2014; Da Cunha et al., 2007
Kaşıntı	Opioidler	Histamine yüzeysel nöronal cevabı kolaylaştırır	-Antihistaminikler -Opioid antagonistleri: örn. nalokson -Propofol	Iff et al., 2012
Mide bulantısı ve kusma	Opioidler	Alan kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılması	Merkezi etkili emetikler: örn. maropitant	Troncy et al., 2002; Mathis et al., 2011
Horner sendrom	Lokal anestezipler	C8-T2 düzeyinde sempatik blokajla sonuçlanan lokal anesteziğin kraniale yayılımı	-Toplam epidural hacmi sınırlanır -Enjeksiyon oranı azaltılır -Kendiliğinden çözülür	Bosmans et al., 2009
Epidural hematoma		Değişmiş hemostaz	Kendiliğinden çözülür	Troncy et al., 2002

2.2. Lokal Anestezipler

Hem küçük ve hem büyük hayvanlarda ağrı tedavisinde lokal ve bölgesel anestezi teknikleri yaygın olarak kabul görmektedir. Doku travması ve yangı periferik sinir sisteminde duyarlılığa neden olur ve bunu takip eden nosiseptif input yoğunluğu omuriliğin dorsal boynuzundaki nöronların da duyarlılığının artmasına yol açar. Lokal ve bölgesel anestezi teknikleri, periferik nosiseptif input'un tamamen bloke edilmesini sağladığından, merkezi sinir sisteminin (MSS) duyarlı hale gelmesini ve patolojik veya maladaptif ağrı gelişmesini önlemede en etkili yoldur (Egger et al., 2013).

Lokal anestezipler, nöronal membranlardaki voltaj kapılı Na⁺ kanallarını inhibe ederek sinir uyarılarının iletimini engeller. Lokal anesteziplerin bağlanma bölgesi Na⁺ kanalının sitoplazmik veya hücre içi yüzeyinde bulunur. Nötr bazın bu bölgeye erişebilmesi için lipid membran boyunca difüzyona uğraması ve membrandan

ayrışması gerekir. Hücre içine girdikten sonra tersiyer amin grubu protonlanır ve yüklü asit Na^+ kanalına bağlanır. Lokal anestezipler Na^+ kanalının inaktif konformasyonel durumlarını stabilize eder ve gözenegi fiziksel olarak bloke etmek yerine kanalın yeniden aktivasyonunu geciktirir. Sadece pKa değerleri fizyolojik pH'a yakın olan orta derecede lipitte çözünen lokal anestezipler bağ dokusu kılıflarına ve nöronal membranlara nüfuz edebilir, sitoplazmik bağlanma bölgesine erişebilir ve Na^+ kanallarını inaktive edebilir (Egger et al., 2013).

2.2.1. Bupivakain

Bupivakain (BP) yağda çözünürlüğü yüksek bir ajandır, lidokainden yaklaşık dört kat daha güçlüdür ve sistemik absorpsiyonu yavaş olduğu için etkisi 20-30 dakika kadar geç başlar ancak 3-10 saat kadar uzun süreli bir etki gösterir. Yağda çözünme oranı lidokainden fazla olduğu için lidokainin %2'lik konsantrasyonundan daha farklı olarak konsantrasyonları %0,125 ile %0,75 arasında değişir. Klinik kullanımları arasında; infiltratif, periferik sinir, epidural ve intratekal blokaj bulunur. Bupivakain topikal anestezide kullanılmaz ve yüksek kardiyotoksikite potansiyeli nedeniyle intravenöz bölgesel anestezide veya sabit doz infüzyonlarda da önerilmez. Özellikle düşük konsantrasyonlarda içsel diferansiyel blokaj özelliklerine sahiptir ve bu nedenle minimal motor fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği duyuşsal blokaj istendiğinde kullanılabilir (Rioja Garcia, 2015).

2.3. Opioidler

Opioid analjezikler yıllardır en etkili analjeziyi sağlamıştır ve günümüzde küçük hayvanlarda ağrı kontrolünde kullanılan en iyi ilaçlardır. Opiyat, afyondan (bir haşhaş türü olan Papaver somniferum'dan hazırlanan bileşiklerin bir karışımı) türetilir. Afyondan türetilen doğal derivelere opiyat, sentetik veya yarı sentetik türevlerine ise opioid adı verilir (Kukanich and Wiese, 2015).

Her biri sinir sistemi faaliyetlerinde farklı rolleri olan en az üç farklı opiyat reseptörü (OR) vardır. Opioid reseptör sistemi iştahın düzenlenmesi, termoregülasyon, stres tepkileri, solunum kontrolü ve ağrı mekanizmasının ayrılmaz bir parçasıdır. Reseptörler genel olarak mu (μ), kappa (κ) ve delta (δ) olarak sınıflandırılrsa da, bu reseptörlerin her birinin birkaç alt tipinin olduğu ve reseptörleri tanımlarken dokudaki lokasyonlarına göre değiştiği görülmektedir (Pascoe, 2000). Örneğin, spesifik bir fare türü olan CXBX, morfine karşı 5-10 kat daha az duyarlıdır

ancak metadon, eroin ve fentanile karşı "standart" fareler (CD1) ile benzer bir duyarlılığa sahiptir. Bu bilgi farklı OR alt tiplerini akla getirmektedir (Pasternak and Pan, 2013). Günümüzde opioid denince akla ilk gelen ajan olan morfin opioid analjeziklerin prototipi olarak kabul edilir (Kukanich and Wiese, 2015).

Opioid reseptörleri muskarinik, adrenerjik, gama-aminobütirik asit (GABA) ve somatostatin reseptörlerini de içeren büyük guanin (G) proteinine bağlı reseptör ailesine aittir. Opioid G-protein reseptörleri, yedi transmembran ünitesinden oluşur; protein ünitesinin iç ucu, voltaja duyarlı Ca^{++} kanallarını kapatan, K^+ akışını uyaran ve siklik adenosin monofosfat üretimini azaltan hücre sinyalleme basamaklarına bağlanır. Bu eylemler genellikle hücrenin hiperpolarizasyonu yoluyla nöronal uyarılabilirliği azaltır ve asetilkolin, dopamin, norepinefrin, P maddesi ve GABA dahil olmak üzere nörotransmitterlerin salınmasını engeller (Egger et al., 2013).

Mu-opioid reseptörleri temel olarak spinal (substantia gelatinosa) ve supraspinal (periakvaduktal gri alan, amigdala, korpus striatum ve hipotalamus) analjezide rol oynar. Buralarda μ_1 aktivasyonunun derin analjezi ürettiği tahmin edilirken, μ_2 reseptörlerinin uyarılması solunum depresyonu (hipoventilasyon), vagal etkiler (bradikardi) ve fiziksel bağımlılığa neden olur. Sedasyon aynı zamanda OR aktivasyonunun önemli bir etkisidir ve premedikasyon, kimyasal kısıtlama/immobilizasyon teknikleri ve postoperatif sedasyonun sağlanması için yararlı olabilir (Tablo 2.3). Veteriner hekimlikte kullanılan yaygın ekzojen mu-opioid agonistleri arasında morfin, L-metadon, meperidin (petidin), fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, etorfin ve karfentanil bulunur. Buprenorfin kısmi bir mu-agonisttir, reseptörü işgal eder ancak tamamen aktive etmez. Nalokson OR yüksek afinitesi olan, ancak içsel aktivitesi olmayan spesifik bir antagonisttir. Naltrekson da antagonist aktiviteye sahiptir ancak naloksonla karşılaştırıldığında etkisi daha uzun sürelidir (Egger et al., 2013).

κ -reseptörleri spinal analjeziye, hafif sedasyona ve miyoza aracılık eder ve mu-reseptör aktivasyonuna göre daha az solunum depresyonuna ve vagal aracılı bradikardiye neden olur. Kalsiyum kanalına bağlı reseptörlerin aktivasyonu yoluyla disfori ve diürez meydana gelebilir. κ -opioid agonistleri genellikle hafif ile orta şiddetteki ağrılar için kullanılır. κ -agonistleri şiddetli ağrı türlerinin kontrolünde mu-opioid agonistler kadar faydalı olmayabilir ancak iç organ ağrısını hafifletmeye yardımcı olabilirler. Veteriner hekimlikte kullanılan pentazosin, nalbufin ve

butorfanol opioid agonistleri-antagonistleri κ -opioid reseptörlerini uyarır, mu-opioid reseptörüne karşı antagonisttir ve Buprenorfin ise κ -reseptörlerinde antagonizma sergiler (Egger et al., 2013).

δ -Reseptörler, mu-opioid reseptörlerini modüle edebilir. Veteriner hekimlikte kullanılan spesifik bir δ -opioid agonisti yoktur (Egger et al., 2013).

Tablo 2.3. Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması ve etkileri (Gaynor and Muir, 2009)

Reseptör	Etkileri
μ 1	Supraspinal analjezi
mu μ 2	Solunum depresyonu, bradikardi, fiziksel bağımlılık, öfori
μ 3	Yangı sonucu periferik sinirlerin hiperpolarizasyonu/immun yanıt
kappa κ	Analjezi, sedasyon, miyozis/midriyazis (türe göre),diürez, g.i motilite ve sekresyonlarında azalma
delta δ	μ reseptörünün aktivasyonun ayarlanması

Opioidlerin etkilerine göre de sınıflandırılabilir. Buna göre opioidler dört gruba ayrılır:

- 1) *Agonist*: Morfin, fentanil, oksimorfon, hidromorfon, meperidin, metadon, kodein;
- 2) *Kısmi agonist*: Buprenorfin;
- 3) *Agonist-antagonist*: Butorfanol, pentazosin, nalbufin vb;
- 4) *Antagonist*: Naloksan, nalmefen (Gaynor and Muir, 2009).

2.3.1. Morfin

Morfin, en yaygın kullanılan opioid türevi olması yanında diğer tüm opioidlerin prototipi olarak kabul edilir (Pacharinsak et al., 2003). Güvenliği, etkinliği, tolere edilebilirliği, ucuz ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle veteriner hekimlikte hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkilerini öncelikle tam μ -opioid agonisti olarak gösterir ancak daha yüksek dozları, aynı zamanda, κ -reseptör agonisti etkilerine de neden olabilir. Morfin, birçok hayvan türünün hafif-şiddetli ağrılarında artan dozlarda, artan analjezik etkiler oluşturarak etkilidir. Diğer opioidler ile karşılaştırıldığında morfin daha az lipofilik özellik gösterir ve bu özelliği onu epidural uygulamada tek başına kullanılabilmesi için ideal bir opioid yapmaktadır (Kukanich and Wiese, 2015). Suda çözünebilir olduğu için omurilik içine enjekte edildiğinde uzun süren ağrı kesici etki gösterir (Pacharinsak et al., 2003). Bu arada 24 saate kadar sürekli bir analjezi sağladığı bildirilmektedir (Kukanich and Wiese,

2015). Bu özelliği nedeniyle diyaframın alt bölgesinin ameliyatları için uygun olduğu ve aynı zamanda μ -reseptörlerini uyararak sedasyon etkisi yarattığı belirtilmektedir (Pacharinsak et al., 2003).

Köpeklerde mide bulantısı, kusma, uygulamadan hemen sonra dışkılama, uzun süreli uygulamada kabızlık, sedasyon, nefes nefese kalma, hipotermi, bradikardi (ancak sağlıklı köpeklerde kalp debisi üzerinde etkisi yoktur), idrar çıkışında ve üretiminde azalma morfinin yan etkileri arasındadır. Morfin, hafif solunum depresyonuna neden olabilmekle birlikte klinik olarak uygun dozlarda kullanıldığında bu özelliği sağlıklı hayvanlar için önemli bir endişe kaynağı oluşturmamaktadır. Kusma riski nedeniyle önceden kafa travması olan veya kafa içi basıncı artan hayvanlarda morfin kullanılmamalıdır. Solunum depresyonu olan, ciddi solunum hastalığı olan veya solunum depresyonuna neden olan ilaçların kullanıldığı hayvanlarda morfin kontrendike olmamakla birlikte çok yakın takip edilme zorunluluğu bulunmaktadır. Morfinin sabit hızda infüzyon olarak uygulanması, yüksek başlangıç konsantrasyonlarından kaçınarak solunum depresyonuna yol açma özelliği en aza indirebilir. Yavru köpekler morfinin solunum depresyonu özelliğine yetişkinlerden daha duyarlıdır ancak yine de yeni doğanlara bile morfin uygulanabilir (Kukanich and Wiese, 2015; Bragg et al., 1995).

2.3.2. Fentanil

Fentanil, morfinden çok daha güçlü bir μ -opioid agonistidir. Analjezik olarak intavenöz (IV) etkisi morfinden 100 kat daha güçlü iken intratekal etkisinin ise yalnızca dört kat daha güçlü olduğu tahmin edilmektedir (Almeida et al., 2007). Fentanil, IV olarak bolus veya infüzyon, intramuskuler (IM) veya subkutan (SC) olarak uygulanabilir iken biyoyararlanımın zayıf olması nedeniyle peros (PO) olarak kullanılmamalıdır. Bolus olarak IV, IM veya SC olarak uygulandığında kısa süreli etki gösterir; doza ve yola bağlı olarak etki süresi 30 dakika ile 2 saat arasında sürer. Fentanilin emilimi ve etki süresi hastalar arasında çok büyük farklılık gösterebilmektedir. İlacın etkin dozu çok düşük olduğundan yüksek miktarda taşıt içerir, bu nedenle intravenöz harici uygulanması pratik değildir. Kısa olan etki süresini uzatmak için sıklıkla IV infüzyonla uygulanır. İlacın kedilerdeki etkin plazma konsantrasyonunun köpeklere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Kukanich and Wiese, 2015). Ayrıca veteriner hekimlikte kedi köpeklerde transdermal fentanil patch uygulaması da yaygındır (Pekcan ve Koç, 2010).

Baskın bir antiemetik etki yaratarak morfine göre daha az bulantı ve kusmaya neden olur ancak fentanil uygulamasının ileus ile sonuçlandığı durumda bulantı ve kusma meydana gelebilir. (Kukanich and Wiese, 2015).

2.3.3. Opioidlerin Yan Etkileri

Opioid kullanımının en sık karşılaşılan yan etkileri solunum depresyonu, mide bulantısı, kusma, histamin salgılanması, kabızlık ve merkezi sinir sisteminin uyarılmasıdır. İnsanlarda opioidlere ek olarak antiemetik verilmesi yaygın bir uygulamadır ancak akut ağrı tedavisinde opioidlerin kusmaya yol açma riski düşüktür. Morfin uygulamasına bağlı olarak birkaç saat süreyle idrar yapma sayısında azalma olabilir. Bunun köpeklerde arjinin vazopressin (eski adıyla antidiüretik hormon veya vazopressin) seviyeleriyle bağlantılı olduğu gösterilmemiştir (Fox, 2013).

Nalokson, naltrekson, nalmefen opioid antagonistleri, opioidlerin bradikardi gibi klinik yan etkilerini tersine çevirmek amacıyla kullanılabilir. Ancak ağrı varsa, opioidin ve analjezik özelliklerinin tersine çevrilmesi ağrının artışına ve buna bağlı sempatik uyarıma neden olabilir ki bu da istenmeyen etkilere yol açabilir. Bradikardi durumunda, atropin veya glikopirolat gibi antikolinerjiklerin uygulanması kalp atış hızını düzeltmek için daha uygun bir girişim olarak bildirilmiştir (Fox, 2013).

2.4. Ağrı

Hayvanlarda ağrı, hayvanın dokularının bütünlüğüne yönelik bir hasar veya tehdidin farkındalığını temsil eden rahatsız edici bir duyuşsal ve duygusal deneyim olarak tanımlanmıştır. Ağrının amacı hayvanın fizyolojisini ve davranışını değiştirerek hasarı azaltmak ve/veya önlemek, tekrarlama olasılığını azaltmak ve iyileşmeyi teşvik etmektir (Molony and Kent, 1997).

Çevresel değişime tepki verebilme yeteneği bir organizmanın hayatta kalması için çok önemlidir. Burada önemli bir ön koşul vardır o da rahatsız edici uyarımları tespit etme ve bunlara yanıt verme kapasitesidir. Birincil afferent sinir lifleri MSS'ye çevre ve organizmanın kendi durumu hakkında bilgi sağlar. Periferden gelen zararlı olmayan uyarımlar, hafif ayırt edici dokunma, basınç ve alandaki konumu ayırt etmek için önemlidir. Çoğu hayvan, zararlı uyarımlara yanıt veren özel duyuşsal afferentlere sahiptir. Bu nosiseptif afferentler Uluslararası Ağrı Araştırmaları

Derneği (The International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından "tercihen zararlı bir uyarana veya uzaması halinde zararlı hale gelecek bir uyarana duyarlı" olarak tanımlanmaktadır (Wall et al., 2006; Smith and Lewin, 2009). Periferdeki zararlı bir olayla ilgili bilgi savunma amaçlı refleksel bir geri çekilme olayını başlatabilir (Westlund, 2005; Wall et al., 2006).

2.4.1. Ağrı Çeşitleri

Ağrı, en basit haliyle akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir; ancak bu durumlar arasındaki ayrım her zaman net değildir. Akut ağrı çoğunlukla gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkilidir ve ortadaki sorunun engellenmesi veya kısıtlanması amacıyla ortaya çıkar. Akut ağrının şiddeti değişkendir. Çoğunlukla cerrahi uygulama veya travma sonrası oluşur ve kendiliğinden sonlanır. Kronik ağrılar bu şekilde sonlanmazlar ve genellikle kronik yangısal hastalıklar, dejeneratif bozukluklar veya sinir doku hasarı sonucunda oluşurlar (Mckune et al., 2015). Cerrahi müdahaleler de dahil olmak üzere tüm doku hasarları ağrıya neden olabilir. Endokrin sistemin aracılık ettiği ağrı kaynaklı stres yanıtları ağrının olumsuz sonuçlarından biridir. Artan kortizol, katekolaminler ve yangıya bağlı araçlar taşikardi, vazokonstriksiyon, gastrointestinal hareketlilikte azalma, iyileşmede gecikme ve yorgunluğa neden olur. Buna ek olarak travma, merkezi sinir sisteminde görünmeyen değişikliklere neden olur. Yetersiz ağrı önleme veya yönetimi, ağrı algısının artmasına ve ağrı durumunun uzamasına yol açabilir (Members et al., 2007).

Yukarıda bahsedilen sınıflandırma yavaş yavaş yerini daha güncel olan bir sınıflandırmaya bırakmıştır. Buna göre ağrı günümüzde adaptif veya maladaptif olarak sınıflandırılmaktadır (Members et al., 2007).

Adaptif ağrı; doku hasarına verilen normal bir yanıtıdır, vücudu yaralanmalardan korur ve yaralanma meydana geldiğinde aktiviteyi engelleyerek iyileşmeyi destekler (Fox, 2013). Adaptif ağrı, yangı durumundaki ağrıyı içerir. Yangı, ameliyat veya travma sonrasında görülen akut ağrının da dahil olduğu birçok ağrı durumunun ve osteoartrit gibi bazı kronik ağrı durumlarının önemli bir bileşenidir. Yangısal araçlar nöral yolları duyarlı hale getirerek ağrı algısını artırır (Members et al., 2007).

Maladaptif ağrı; sinir sisteminin patolojik aktivitesinin karmaşık süreçlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve bu durum ağrıyı bir hastalık durumu olarak yansıtır (Fox, 2013). Adaptif ağrı uygun şekilde yönetilmezse, omurilik ve beyinde fiziksel değişiklikler meydana gelir ve bu da maladaptif olarak adlandırılan ağrıya yol açar (Members et al., 2007). Maladaptif ağrı hiçbir zaman faydalı değildir; özellikle şiddetli travma veya kapsamlı cerrahi girişimlere bağlı şekillenen ağrı, zararlı ve yangısal mediyatörlerin salınımını başlatan, sürdüren ve artıran bir dizi davranışsal, nörofizyolojik, endokrin, metabolik ve hücresele yanıt üretir (Tablo 2.4). Maladaptif ağrıya örnek olarak nöropatik ve merkezi ağrı verilebilir. Ağrı vücudtaki hemen hemen her sistemi olumsuz yönde etkileyebilir (Fox, 2013).

Nöropatik ağrı, sinirlerin zarar görmesi ya da işlevinin bozulması sonucu ortaya çıkan bir ağrıdır. Bu ağrı, normalde zararsız olan uyaranlara karşı ağırlı bir cevap verme (allodini) veya acı veren bir uyarıya karşı aşırı yanıt verme (hiperaljezi) şeklinde kendini gösterir (Members et al., 2007).

Tablo 2.4. Maladaptif ağrı sonuçları (Fox, 2013)

Sistem	Ağrının neden olduğu değişiklik	Sonuçları
Kardiyovasküler	Kalp hızı, kan basıncı, kalp debisi artışı ve aritmi riski	Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu
Gastrointestinal sistem	Bağırsak sekresyonlarında artış ve parolitik ileus	Kusma, anoreksi, mide ülseri riskinde artış ve intestinal ağrı
İmmun sistem	Bağışıklık fonksiyon bozukluğu	Enfeksiyon ve sepsis riskinde artış Tümör metastazı ve nüksünde artış
Metabolizma	Metabolizma ve oksijen tüketiminde artış; kas, yağ ve glikoz depolarının parçalanması	Yara iyileşmesinde gecikme Kilo kaybı Doku parçalanmasında artış
Sinir sistemi	Duyarlılıkta artış	Hiperalezi ve allodini Kronik ağrı
Solunum sistemi	Solunum hızında artış Ventilasyonda azalma	Hipoksemi, hiperkapni, asidoz, atelektazi ve pnömoni riskinde artış
Üriner sistem	İdrar retansiyonu; su ve Na tutulması	Elektrolit dengesizlikleri

Ağrı sınıflandırılması kaynaklandığı bölgeye göre de yapılabilir ve buna göre de somatik ve viseral ağrı olarak ikiye ayrılır (Noyan, 2006).

Somatik ağrı; somatik sinir kaynaklıdır ve ağrı reseptörlerinin vücut yüzeyi veya kas-iskelet dokusundaki aktivasyonundan kaynaklanır. Bu ağrı deri, kaslar, kemikler ve eklemlerden kaynaklanan ağrıdır. A-δ sinir fibrilleri ve C sinir fibrilleri tarafından iletilir (Noyan, 2006).

Viseral ağrı; iç organlardan kaynaklanan ağrıdır. Sadece C sinir liflerinin uyarılması sonucu oluşur. C sinir fibrilleri yavaş ağrıları iletir ve yaygın ağrı duyularının oluşmasına neden olur (Noyan, 2006).

2.4.2. Ağrının Fizyolojisi

Nosisepsiyon, Latince "incitmek/zarar vermek" anlamına gelen nocere kelimesinden türetilen bir kelimedir. Bu terim, organizmaların potansiyel veya fiilen zarar veren uyarıları tespit etmesi ve bu bilginin beyne iletilmesi sürecini ifade eder. Nosiseptörler serbest sinir sonları olarak da adlandırılırlar. Nosisepsiyonu her zaman duygusal bir bileşeni kapsayan ağrıdan ayırmak önemlidir. Nosiseptör aktivasyonu kendi başına mutlaka ağrıyla sonuçlanmaz (Basser, 2012; Smith and Lewin, 2009; Muir Iii and Woolf, 2001).

Noksiyus uyarılar (zararlı uyarılar) özel reseptörler, lifler ve nöronlar aracılığıyla beyne iletilir. Burada birçok düzeyde işlem gerçekleşir. Duyusal işleme sürecinde transdüksiyon, iletim, modülasyon, projeksiyon, algılama aşamaları söz konusudur (Gaynor and Muir, 2009).

Transdüksiyon; noksiyus uyarılarının özel reseptörler veya serbest sinir uçları düzeyinde aksiyon potansiyeline dönüştürülmesi sürecidir. Örneğin sıcak bir uyarının ağrıya dönüşmesi için belirli bir derecenin üzerinde olması gerekir. Nosiseptörler normal ısı derecesine duyarlıdır ancak ısı artışı ile duyarlı hale gelir. Bu sayede, sıcak bir nesne deriye temas ettiğinde nosiseptörler ısıyı algılar ve beyne ağrı sinyalleri gönderir (Yam et al., 2018).

İletim; aksiyon potansiyellerinin primer afferent nöronlar tarafından omuriliğe yayılması sürecidir.

Modülasyon; nosiseptif bilginin arttırılması veya engellenmesi sürecidir.

Projeksiyon; nosiseptif bilginin omurilik yoluyla beyne (beyin sapı ve talamusa ve ardından kortekse) iletilmesi sürecidir.

Algılama; nosiseptif bilginin beyin tarafından bütünleştirilmesi, başka bir ifadeyle genel bilinçli, duygusal ağrı deneyimidir (Gaynor and Muir, 2009; Muir Iii and Woolf, 2001; Westlund, 2005).

Nosiseptörler, birincil duyu nöronlarının serbest uçlarını temsil eder. Bu serbest sinir uçlarından merkezi konumlarına bilgi taşıyan birincil afferent sinir lifleri iki ana tipten oluşur: miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A- δ lifleri. Yoğun uyarılarla aktive olan miyelinsiz C lifleri, uyarıları yavaş (~0,5 m/s) iletir ve normal koşullar altında arka plan deşarjı yoktur (Mckune ve ark., 2015). C liflerinin uyarılma eşikleri diğer duyu lifi türlerinden daha yüksektir; örneğin zararlı termal uyarım için 45°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda bir yanıt oluşturmak gereklidir. A- δ lifleri (tip I ve tip II) normal koşullar altında hem zararlı hem de zararlı olmayan bilgileri iletirken zararlı olmayan duyuusal bilgiler miyelinli A- β lifleri tarafından iletilir (Mckune et al., 2015).

Periferik miyelinsiz sinir uçlarında bulunan özel reseptörlerin ve iyon kanallarının (çoğu doku ve organda bulunur) kimyasal, mekanik veya termal uyarıcılarla aktive olması, uyarıların birincil afferent sinir liflerinin aksonları boyunca omuriliğin dorsal boynuzundaki sinaptik bölgelere iletilerek aksiyon potansiyellerinin başlamasına neden olur. Bu da omurilikte bulunan nöronları aktive eden glutamat ve P maddesi de dahil olmak üzere nörotransmitterlerin salınımını tetikler (Mckune et al., 2015).

2.4.3. Ağrı Semptomları

Çevresel faktörler, hayvanın türü, yaş, vücut kondüsyonu ve eşlik eden hastalıklar ağrı davranışını etkileyebilir ve hayvanlar değerlendirilirken dikkate alınmalıdır. Ağrının ciddiyetini kategorize etmek için spontan ve uyarılmış tepkiler kaydedilmeli ve ölçülmelidir. Ağrılı hayvanların tespitini optimize etmek ve terapötik müdahaleyi yönlendirmek için objektif, doğrulanmış ağrı puanlama sistemleri kullanılmalıdır (Gaynor and Muir, 2014).

Davranış Değişiklikleri

Hayvanların ağrı karşısındaki davranışları, bireysel farklılıklar ve türlere göre farklılıklar gösterebilir. Ağrılı hayvanların sergilediği davranışlar arasında en yaygın olanları; vokalizasyon, endişe hali, depresyon, iştahsızlık, hareket etme isteksizliği,

çevreye karşı ilgisizlik, sınırlı-agresif yaklaşımlarda olmasıdır (Gaynor and Muir, 2014).

Fizyolojik Değişiklikler

Ağrının fizyolojik belirtileri büyük oranda sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Hayvanlarda ağrıya bağlı şekillenen fizyolojik değişiklikler hiperventilasyon veya taşipne, taşikardi (hafif, orta veya şiddetli), pupiller dilatasyon, hipertansiyon, hipertermi ve serum kortizol ve katekolamin (epinefrin) düzeyinde artış şeklindedir (Gaynor and Muir, 2014).

Kortizol steroid yapılı bir hormondur (Gaynor and Muir, 2014) ve stres tepkilerinin temel düzenleyicisi (Mesarcova et al., 2017) olarak görev yapar. Korku veya ağrı gibi stres etkenleri sempatik sinir sistemini devreye sokar bu da adrenal korteksten kortizolün ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınmasına yol açar (Gaynor and Muir, 2014). Kortizolün aşırı üretimi ise bazı hastalıklara neden olabilir (Mesarcova et al., 2017).

EAA, uygulamadan sonraki 48 saate kadar serum kortizol ve norepinefrin konsantrasyonlarındaki azalmalarla temsil edilen stres tepkisi belirteçlerini baskılar (Steagall et al., 2017).

2.4.4. Ağrı Skorum Sistemleri

Veteriner hekimler, hayvanların ağrısını tespit etmek ve sınıflandırmak için türe özgü davranışlara hakim olmalıdır. Bu davranışlar, fizyolojik ve davranışsal olarak sınıflandırılabilir. Ancak burada tüm hayvanların ağrıya ilgili davranışlar sergilemediğini bilmek önem taşır. Bazı hayvanlar, ağrıya daha iyi tolere edebilir veya ağrıyı ifade etmeyi öğrenemeyebilir. Ayrıca bir hayvanın ağrıya nasıl gösterdiğini yaş, ırk ve bireysel faktörler etkileyebilir. Bu nedenle veteriner hekimlerin hayvanların normal davranışlarını bilmeleri ve ağrı varlığından/belirtilerinden şüphelendikleri durumlarda daha dikkatli gözlem yapmaları önemlidir (Gaynor and Muir, 2014).

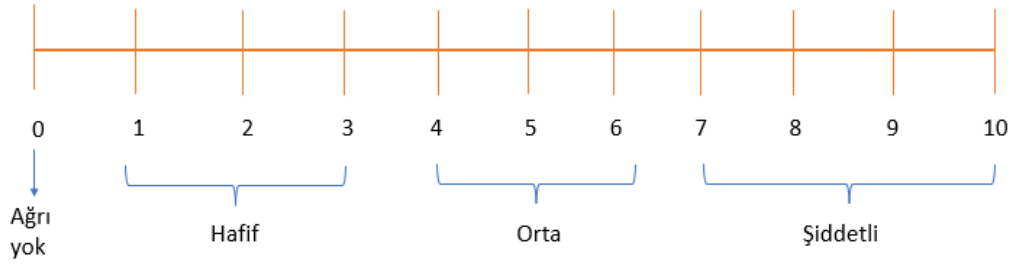
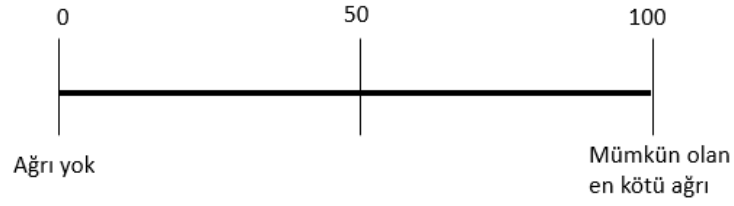
Ağrı skoruması yaparken yukarıda da belirtildiği gibi, çevresel faktörler, tür farklılığı, yaş, vücut durumu ve eşlik eden hastalıkların da ağrıya verilen tepkiyi/tepkisizliği etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrının ciddiyetini kategorize etmek için spontan ve uyarılmış tepkiler kaydedilmeli ve ölçülmelidir. Gerek veteriner hekimlerin gerekse hayvanlarla ilgilenen yardımcı

personelin bunların hayvanlarda uyandırabileceği plasebo ve nocebo etkilerine aşına olmaları gerekir (Gaynor and Muir, 2014).

Ağrı skorlamasında kullanılan ölçekler, teşhis ve tedavi amacıyla, ağrının şiddetini tahmin etmek için kullanılan görsel, kategorik ve sayısal yöntemlerden oluşan puanlama sistemleridir. Ağrılı hayvanların tespitini optimize etmek ve tedaviyi yönlendirmek için objektif, doğrulanmış ağrı puanlama sistemleri kullanılmalıdır (Egger et al., 2013).

Görsel analog skala (VAS), insan ve veteriner hekimliğinde en yaygın kullanılan subjektif ağrı skorlama sistemlerinden biridir. Ölçek, her iki ucunda dikey çizgi kenarlığı bulunan 100 mm uzunluğunda yatay bir çizgiden oluşur. “Ağrı yok (0)” ve “olası en kötü ağrı (10 veya 100)” gibi tanımlayıcılar genellikle sırasıyla sol ve sağ kenarlarda bulunur (Şekil 2.7) (Gaynor and Muir, 2014). Bu skorlama sistemini değerlendirirken aşağıdaki davranış ve fizyolojik parametrelere dikkat edilmesi gerekir;

- *Davranış*; endişeli, depresif, sıkıntılı, sessiz
- *Yiyeceklere tepki*; ilgisiz, iştahla yemek, toplayıcılık
- *İnsanlara tepki*; agresif, korkulu, kayıtsız
- *Duruş*; kıvrılmış, kambur, katı, gergin
- *Hareketlilik*; topal, yavaş veya isteksiz, ayağa kalkmakta isteksizlik
- *Aktivite*; huzursuz, hareketsiz, uyuyor
- *Dokunmaya tepki*; ağlama, ürkme, hırlama, koruma
- *Ağrılı bölgeye ilgili*; ısırma, çiğneme, yalama, bakma
- *Vokalizasyon*; ağlama, inleme, uluma, çığlık atma



Şekil 2.7. Hayvanlarda ağrı şiddetini tahmin etmek (üstte) ve sözlü olarak kategorize etmek (altta) için kullanılan tipik bir görsel analog ölçek (VAS) (Gaynor and Muir, 2014)

Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (UMPS; Şekil 2.8) köpeklerde postoperatif ağrıyı değerlendirmek için kullanılan ölçeklerden biridir. Fizyolojik ve davranışsal parametreleri birleştirerek, köpeklerin ağrısını kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirmeyi amaçlar. Bu ölçek, köpeklerde postoperatif ağrıyı değerlendirmek için güvenilir ve geçerli bir araçtır. Ancak, ölçeğin doğru bir şekilde uygulanması için değerlendirmeden önce hayvanın davranışlarına dair hayvan sahibinden bilgi alınması gereklidir. Bu bilgi, hayvanın normal davranışlarını kapsamlı ve prosedürle ilişkili herhangi bir değişikliği belirlemek için kullanılmalıdır. Anılan ağrı skalası ile ağrının şiddeti ve zaman içindeki değişiklikleri izlenebilir. Her kategoriye ait uygun tanımlayıcıyı seçmek için dikkatli bir gözlem gerektirir. Mümkün olan minimum toplam ağrı puanı 0 puandır; mümkün olan maksimum ağrı puanı 27 puandır (Gaynor and Muir, 2014).

Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (UMPS)

Kategori- Tanım	Skor	Saat									
		Pre-op	0	1/2	1	2	4	8	12	16	24
Fizyolojik Veri											
a) Fizyolojik veriler referans aralıktadır	(0)										
b) Pupillalar dilate	(2)										
c) sadece birini seçiniz Prosedür öncesine göre nabızdaki % artış; >%20 >%50 >%100	(1) (2) (3)										
d) sadece birini seçiniz Prosedür öncesine göre solunum sayısındaki % artış; >%20 >%50 >%100	(1) (2) (3)										
e) Rektal ısı referans aralığının üzerindedir	(1)										
f) Salivasyon	(2)										
Palpasyona Yanıt											
Sadece birini seçiniz Prosedür öncesi davranışlarda bir değişiklik yok Dokunulduğunda savunma/tepki verme Dokunulmadan önce savunma/tepki verme	(0) (2) (3)										
Aktivite											
Sadece birini seçiniz Dinlenme halinde Uykulu Yarı bilinçli Uyanık Yeme Huzursuz Sürekli adım atma hareketi, kalkıp oturma Yuvarlanma ve çabalama	(0) (0) (1) (0) (2) (3)										
Mental durum											
Sadece birini seçiniz Uysal Belirgin dostça Temkinli Agresif	(0) (1) (2) (3)										
Fizyolojik Veri											
a) Etkilenen bölgeyi savunma veya koruma (Fötal pozisyon dahil)	(2)										
b) Sadece birini seçiniz Lateral pozisyon Sternal pozisyon Oturma veya ayakta durma, baş yukarda Ayakta, baş aşağıda Hareket etme Anormal duruş Dua etme pozisyonu, kambur duruş	(0) (1) (1) (2) (1) (2)										
Vokalizasyon											
Sadece birini seçiniz Vokalizasyon yok Dokunulduğunda vokalizasyon Aralıklı vokalizasyon Sürekli vokalizasyon	(0) (2) (2) (3)										

Şekil 2.8. Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (UMPS)

2.5. Analjezi

Analjezi, ağrıya karşı duyarlılığın kaybıdır. Analjezik ilaçlar, ağrı sinyallerinin iletimini engelleyen veya ağrının beyinde algılanmasını azaltan kimyasallardır. Analjezik ilaçlar genellikle oral, topikal, intravenöz veya epidural olarak uygulanabilir. En üst düzeyde etki edebilmek için ağrılı uyarının başlatılmasından önce nosisepsiyon sürecinin analjeziklerle engellenmesi gerekir (Flecknell, 2008; Carroll, 1999).

Günümüzde kullanılan anesteziğin çoğunun bilinç kaybı, kas gevşemesi ve amnezi gibi etkilerinden yararlanılarak ağrının hissedilmesi engellenmeye çalışılır. Ancak bu anesteziğin ağrı sinyallerinin iletilmesini tamamen engellemez. Anestezi altındayken yapılan cerrahi girişim sırasında oluşan ağrı sinyalleri spinal kord ve beyne iletilir ancak bu sinyaller ağrı olarak algılanmaz. Bunun nedeni, anesteziğin ağrı sinyallerinin beyne ulaşmasını engellemesidir. Ancak bu sinyaller spinal kord ve beyinde sentral hipersensitiviteye neden olur. Santral hipersensitivite, ağrı reseptörlerinin daha fazla ağrıya duyarlı hale gelmesidir. Bu durum, postoperatif ağrının şiddetini ve süresini artırabilir. Hayvan anesteziye uyandırdığında başka bir ifade ile bilincine kavuştuğunda uyarıların algılanmasında anestezi sırasında oluşan sentral hipersensitiviteden kaynaklanan değişiklikler şekillenir. Bu nedenle, operasyon sonrası ağrının kontrol altına alınması için anestezi sırasında ve sonrasında analjezik ilaçlar kullanmak önemlidir. Bu ilaçlar ağrı sinyallerinin iletilmesini engelleyerek ağrı reseptörlerinin ağrıya daha fazla duyarlı hale gelmesini önler. Bu nedenle, operasyon sonrası ağrının kontrol altına alınması için anestezi sırasında ve sonrasında analjezik ilaçlar kullanmak önemlidir (Pekcan, 2005).

Veteriner analjezi literatüründe yaygın olarak kullanılan bir terim olan preemptif analjezi, ameliyat öncesi ağrının önlenmesi ve azaltılması için analjezik uygulanmasını ifade eder. Bu yaklaşım, ağrının başlamasından önce, yani cerrahi girişim sırasında ve sonrasında ağrının oluşmasını engellemek için uygulanır (Clark, 2014). Preemptif analjezinin amacı, periferik ve santral duyarlılığı engellemek ve hiperaljeziyi önlemektir. Periferik duyarlılık, ağrı reseptörlerinin ağrıya daha duyarlı hale gelmesini; santral duyarlılık ise ağrı sinyallerinin beyinde daha güçlü bir şekilde yorumlanmasını tanımlar. Hiperaljezi ise, normal ağrı sinyallerinin anormal derecede güçlü ağrı olarak algılanmasıdır. Preemptif analjezi, operasyon sonrası ağrının şiddetini ve süresini azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, operasyon sonrası

komplasyonların riskini azaltır ve hastanın iyileşmesini hızlandırır. Operasyon öncesi analjezik ilacın etkisinin en üst düzeye ulaşması için, ilacın operasyondan önce verilmesi gerekir. Böylece ilacın vücuda yayılmasını ve ağrı sinyallerini bloke etmeye başlaması sağlanır (Hellyer and Fails, 2003; Pekcan, 2005).

Erken postoperatif ağrının kontrol altına alınması hastanın sağlığını ve yaşam kalitesini korumak için önemlidir. Ayrıca preemtif analjezi ile ağrının kronikleşmesi de önlenir (Pekcan, 2005).

Preemtif analjezi için epidural uygulamalardan yararlanılabilir. Opioidlerin ve lokal anesteziklerin epidural uygulanmasıyla sağlanan analjezinin aynı ilaçların sistemik uygulanmasıyla sağlanan analjeziden daha uzun süreli ve daha yüksek etkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, operasyona alınan hayvanlara epidural olarak morfin verildiğinde, üretilen analjezinin kalitesini arttırdığı için bupivakainle beraber verilmesi gerektiği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda köpek ve kedilerde epidural morfin+bupivakain uygulanmasının yan etki ve ciddi komplikasyon insidansını düşürdüğü belirlenmiştir. Analjeziklerin sistemik uygulanmasıyla karşılaştırıldığında bu prosedürün etkinliği, güvenliği ve düşük maliyeti, küçük hayvan hekimliğinde sadece bupivakainin değil, epidural morfin+bupivakain uygulamasının da kullanılabilceğini göstermekte ve teşvik etmektedir (Troncy et al., 2002).

Sunulan tez çalışmasında köpeklerde arka ekstremite kırık operasyonlarında, bupivakainin iki farklı opioid (morfin ve fentanil) ile kombine edilerek epidural uygulanması ile sağlanan analjezi/anestezi etkinliğinin; 1) serum kortizol, 2) arteriyel kan gazları, 3) intra-operatif monitörizasyon, 4) UMPS ve VAS puanı ve son olarak 5) yan etki/komplikasyon kriterleri düzeylerinde araştırılması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu tez çalışmasının materyalini, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Cerrahi kliniğine travma şikayetiyle getirilen ve hastanede arka ekstremitte operasyonu yapılan 21 köpek oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen operatif girişimler femur veya tibiasında tek bir kırık olan köpek materyallerinden seçildi. Cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığı gibi faktörlere bakılmaksızın 1-6 yaş aralığındaki köpekler bu çalışmaya dahil edildi. Yapılan fiziksel muayene ve biyokimyasal test sonuçlarına göre sistemik hastalık, anormal kan sonucu, koagülopati, lumbosakral bölgede dermatit veya yara tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.2. Epidural Anestezi/Analjezi için Kullanılan Materyaller

Epidural analjezi öncesi bölgenin temizlenmesi için antiseptik olarak hipokloröz asit (Crystalin Sprey®) kullanıldı. Epidural analjezide 18-22 Gauge (G) ve 9 cm uzunluğundaki Tuhi (Kairos, Türkiye) iğnesinden yararlanıldı. Epidural analjezi için bupivakain hidroklorür (Marcain®, Astra Zeneca, İstanbul), morfin hidroklorür (Morfin; Galen İlaç, Türkiye) ve fentanil (Fentaver, Haver Farma, Türkiye) kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hayvanların Perioperatif Hazırlanması, Anestezi ve Hospitalizasyonu

Tez çalışmasına dahil olan köpeklerin fiziksel muayenesi yapılarak kalp atım sayısı, solunum, vücut ısısı gibi değerleri kaydedildi. Operasyon öncesi ağrı değerlendirilmeleri UMPS ve VAS ile yapıldı. Operasyondan 12 saat önce ad libitum beslenen hayvanların önünden mama su kapları alınarak aç bırakıldılar. Operasyon sırasında anestezi indüksiyonu ve sıvı desteği için tüm hastaların vena cephalica antebrachiumuna kateter yerleştirildi. Premedikasyon amacıyla 0,1 mg/kg dozunda IV asepromazin (Vetoquinol S.A®, Fransa) uygulamasından sonra 4,4 mg/kg dozunda propofol (Propofol-PF®, Polifarma, Türkiye) IV verilerek indüksiyon sağlandı. Her hastaya 0,2 mg/kg meloksikam SC yolla uygulandı. Endotrakeal tüp

entübasyonundan sonra anestezi idamesi için, %100 oksijen içinde izofluran (Isoflurane®, Adeka, ABD) ve semisirküler sistem (Drager Fabius plus XL) kullanıldı. Anestezi süresince rutin anestezi takipleri yapılarak hastaya uygulanan izofluran düzeyleri kaydedildi. Monitorize edilen köpeklere intra-operatif dönemde rutin hastalarımıza uyguladığımız [500 ml %0,9 NaCl içerisinde 60 mg ketamin (Ketasol, Rhicter Pharma, Avusturya), 24 mg butorfenol (Butomidol, Rhicter Pharma, Avusturya), 200 mikrogram medetomidin (Domitor, Zoetis, Türkiye), 300 mg lidokain (Jetokain Simplex, Adeka, Türkiye)] 5ml/kg/saat CRI infuzyonu uygulandı.

Monitorizasyon ile perioperatif kalp hızı (HR) ve ritim, solunum hızı (RR), end-tidal CO₂ (PE'CO₂), rektal vücut sıcaklığı, arteriyel hemoglobin saturasyonu (SpO₂) ve sistolik (SAP), diyastolik (DAP), ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) non-invaziv olarak izlendi (EDAN İM8 VET).

Postoperatif 24 saat boyunca hastalar hospitalize edildi. Ağrı skorlamaları ve kalp, solunum, vücut ısısı değerleri kaydedildi. Operasyondan 8 saat sonra mama su kapları hastaların kaldığı bokslara konularak yemek yeme, su içme davranışları gözlemlendi.

3.2.2. Hayvanların Gruplandırılması

Hastalar rasgele bir şekilde, her biri 7 hayvandan oluşan üç gruba ayrıldı.

Birinci gruptaki 7 köpeğe kontrol amaçlı bupivakain (Grup BP); 1 mg/kg bupivakain %0,5 (Marcaine; AstraZeneca, İngiltere), 0,25 ml/kg izotonik sodyum klorür %0,9 içinde seyreltilerek uygulandı.

İkinci gruptaki 7 köpeğe morfin-bupivakain kombinasyonu (Grup BP+M); 0,1 mg/kg morfin (Morfin; Galen İlaç, Türkiye), 1 mg/kg %0,5 bupivakain ve 0,25 ml/kg izotonik sodyum klorür %0,9 (İzotonik NaCl; Eczacıbaşı Baxter, Türkiye) içinde seyreltilerek uygulandı.

Üçüncü gruptaki 7 köpeğe ise fentanil-bupivakain kombinasyonu (Grup BP+F); 0,002 mg/kg fentanil, 1 mg/kg bupivakain %0,5 (Marcaine; AstraZeneca, İngiltere), 0,25 ml/kg izotonik sodyum klorür %0,9 içinde seyreltilerek uygulandı.

Tüm gruplar için kullanılacak maksimum ilaç hacmi 12 mL olarak belirlenmiştir. İlaçların eşit düzeyde yayılmasını kolaylaştırmak için köpekler en az

15 dakika boyunca sternal pozisyonda tutuldu. Daha sonra baş bölgesi yukarı gelecek şekilde pozisyonlandırıldı.

3.2.3. Epidural Enjeksiyon Öncesi, İntraoperatif ve Postoperatif Verilerin Toplanması

Olguların tümünde epidural enjeksiyon öncesi, arka ekstremitte probleminin yanı sıra başka bir hastalık olup olmadığını belirlemek için genel bir fiziksel muayene yapıldı. Olguların hepsinde operasyon öncesi rutin hemogram sonuçlarına bakıldı. Hastalar anestezide alınmadan önce nabız sayısı, solunum sayısı, beden ısısı, CRT (kapillar dolum zamanı), mukoza ve lenf yumrusu muayenesi not edildi.

Olguların epidural enjeksiyon öncesi ve intraoperatif 15'er dakika aralıklarla nabız (sayı/dk), solunum sayısı (sayı/dk), noninvaziv arteriyel kan basıncı (mmHg), beden ısısı (°C), ve Entidal CO₂ değerleri ölçülerek kaydedildi.

Operasyon sonrası 30. dakika, 1., 2., 4., 8., 12., 16. ve 24. saatlerde nabız (sayı/dk), solunum sayısı (sayı/dk), beden ısısı (°C) ölçülerek kaydedildi. Postoperatif ağrı değerlendirmesi, Melbourne Üniversitesi Ağrı Ölçeği (UMPS) ve Görsel Analog Skala (VAS) ağrı skorları kullanılarak değerlendirildi. Tüm ağrı değerlendirmeleri ve ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. Postoperatif dönemde; ekstübasyon zamanı sıfır noktası (T0) ve 30. dakikada (T0.5) ve 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4), 8. (T8), 12. (T12), 16. (T16) ve 24. (T24) saat sonra hem UMPS hem de VAS ağrı gözlemleri kaydedildi. Mümkün olan minimum toplam ağrı puanı 0 puandır; mümkün olan maksimum ağrı puanı 27 puandır. VAS skorlaması için ayrıca mobil bir uygulamadan (EVA) yararlanılmıştır.

3.2.4. Epidural Anestezi/Analjezi Uygulanması

Epidural analjezi uygulaması için L7-S1 anatomik bölge tıraşı operasyon bölge sahası tıraşı ile birlikte yapıldı. Premedikasyon amacıyla 0,1 mg/kg dozunda IV asepromazin uygulaması sonrası, 4,4 mg/kg dozunda propofol IV verilerek induksiyonu sağlandı. Antibiyotik olarak pre-operatif 20 mg/kg dozunda cefazolin IV uygulandı. Hastalar entübe edilerek kapalı devre inhalasyon cihazına (Dräger Fabius plus XL) bağlandı ve %100 O₂ içinde izofluran (Isoflurane[®], Adeka, ABD) ile anestezi idame ettirildi Hayvanlar sternal pozisyona alındı ve arka ayakları, karın bölgesinin her iki yanında kraniyele doğru uzatıldı. Epidural enjeksiyon bölgesinin hipokloröz asit ile antisepsisi sağlandı.

Epidural analjezi uygulayacak hekim steril eldiven giydi ve bölge delikli steril serviyet ile örtüldü. Enjeksiyon yapılacak bölgenin belirlenmesi için, ala ossis ilii'nin dış açılı (kanatları) ile sakrumun kraniali ve 7. lumbal omurun processus spinosus'u anatomik yer işaretleri olarak kullanıldı. Hastanın kilo ve boyutuna göre seçilen 18-22 G Tuhi iğnesiyle, L7-S1 vertebraları arasından dik açıyla girildi. Anatomik olarak sırasıyla deri, derialtı bağdoku, ligamentum supraspinosum ve ligamentum intraspinosum geçildi. Ligamentum flavum'a ulaşan Tuhi iğnesinin stilesi çıkarıldı. Epidural boşluğa girildiğinden emin olmak için, iğne ilerletilmeye devam edildi. Ligamentum flavum'u geçerken "pop" sesi duyuldu ve iğnenin ucu epidural boşluğa girdiğinde, haznedeki sıvının iğne içerisine akması ile epidural boşlukta olduğu doğrulandı. Bu işlemin alternatifi olarak, iğneye 1-2 ml izotonik FTS veya hava enjekte edilerek, direnç kaybı ile epidural boşlukta olduğu doğrulandı.

3.2.5. Kan Gazı ve Serum Kortizol Ölçümleri

Tüm olgulardan epidural enjeksiyondan 0., 60., 120., ve 360. dakikada, femoral veya pedal arterden 2,5 ml iğneli kuru lityum heparinli kan gazı enjektörü (Genject, Türkiye) kullanılarak kan örnekleri alındı. Örnekler alınır alınmaz pH, PaO₂, PaCO₂ ve SaO₂ değerlerini belirlemek üzere bir pH ve kan gazı analizöründe (IDEXX Vetstat) analizleri yapıldı.

Serum kortizol örnekleri için vena cephalica antebrachiiden epidural enjeksiyondan 0., 60., 120., ve 360. dakika sonunda yeşil kanül ile serum tüplerine numuneler toplandı. Alınan kan örneklerinin santrifüj edildikten sonra serumu ayrıldı ve ölçümler yapılmaya kadar -20 °C'de saklandı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi KİTAM merkezinde köpek kortizol ELISA kiti (Dog Cor Elisa Kit, ELK Biothecnology) kullanılarak serum kortizol ölçümleri gerçekleştirildi.

3.2.6. İstatiksel Analiz

Sayısal değişkenler; ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri verilerek, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde verilerek gösterilmiştir. Sayısal parametrelerin 3 grup karşılaştırmasında normal dışı dağılım gösteren sayısal parametreler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Eşleştirilmiş (farklı zamanlarda ölçülen) değişkenlerin karşılaştırması Friedman testi ile analiz edilmiştir. Farklı zamanlarda ölçülen değerlerin arasındaki fark ve grupların

paralelliği (Grup içi ve gruplar arası zamanla değişim) tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak test edilmiştir. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmaları çapraz Tablo istatistikleri (Ki-kare) ile analiz edilmiştir. Ölçüm zamanlarında iki grup karşılaştırması Mann Whitney U ile yapılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 21 köpeğe ait ırk, yaş, cinsiyet, tanı ve yapılan cerrahi prosedüre dair bilgiler Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Olguların anamnez ve klinik tanı bilgileri

Grup	İrk	Yaş (yıl)	Vücut ağırlığı (kg)	Cinsiyet	Tanı (kırığın yeri/şekli)	Cerrahi prosedür
BP	Kangal	3	45	Erkek	L-Tibia parçalı	P. Osteosentez
	Alman Çoban	4	37	Dişi	R-Femur distal parçalı	P. Osteosentez
	Terrier	2	15	Erkek	R-Femur	Çapraz Pin
	D. Argentino	5	32	Erkek	R-Femur parçalı	P. Osteosentez
	Terrier	1,5	7	Erkek	L-Kollum femoris	E. artroplastisi
	Presa Canario	1	23	Erkek	L-Kollum femoris	E. artroplastisi
	Melez	2	40	Erkek	L-Femur parçalı	P. Osteosentez
BP+M	Pincher	1,5	5	Dişi	R-Femur distal	Çapraz pin
	Melez	1,5	25	Erkek	L-Femur suprakondüler	Çapraz pin
	Golden R.	3	35	Erkek	L-Femur	P. Osteosentez
	Melez	3	7	Erkek	L-Femur suprakondüler	Çapraz pin
	Terrier	2,5	4	Erkek	R-Femur oblik	I.medülar pin
	B. Malinois	1,5	27	Dişi	R-Tibia parçalı	P. Osteosentez
	Terrier	4	13	Erkek	R-Femur suprakondüler	Çapraz pin
BP+F	Melez	1	21	Erkek	L-Tibia distal	P. Osteosentez
	Melez	3	12	Dişi	L-Femur uzun oblik	P. Osteosentez
	Kangal	1	23	Dişi	L-Femur parçalı	P. Osteosentez
	Pekinez	3	6	Dişi	R-Femur distal oblik	I.medülar pin
	Pointer	6	22	Erkek	R-Femur	P. Osteosentez
	Melez	1	15	Erkek	L-Femur uzun oblik	P. Osteosentez
	Melez	2	6	Erkek	L-Tibia parçalı	P. Osteosentez

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, L: Sol, R: Sağ, P: Plak, E: Eksizyon, İ: İntra

Çalışmada kullanılan köpeklerin ortalama yaşları $2,2 \pm 1,2$ yıl (min-mak: 1-6 yıl); ortalama vücut ağırlıklarının $20,0 \pm 12,6$ kg (min-mak: 4-45 kg) olduğu belirlendi. Cinsiyet oranlarına bakıldığında köpeklerin %28,6 (6/21)’sının dişi %71,4 (15/21)’ünün erkek olduğu görüldü. Anılan parametrelerin her bir grup için belirlenen ortalama değerleri tablo 4.2 de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Gruplara göre ortalama yaş (yıl), vücut ağırlığı (kg) ve cinsiyet oranlarının (%) dağılımı

Grup	n	Yaş (yıl)	Vücut ağırlığı (kg)	Cinsiyet oranı (%)	
				Dişi	Erkek
BP	7	2,6 ± 1,4	25,6 ± 13,3	14,3 (1/7)	85,7 (6/7)
BP+M	7	2,4 ± 0,9	16,6 ± 12,4	28,6 (2/7)	71,4 (5/7)
BP+F	7	2,4 ± 1,8	15,0 ± 7,3	42,9 (3/7)	57,1 (4/7)
P		0,800	0,180	0,490	0,490

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil

Serum Kortizol bulguları

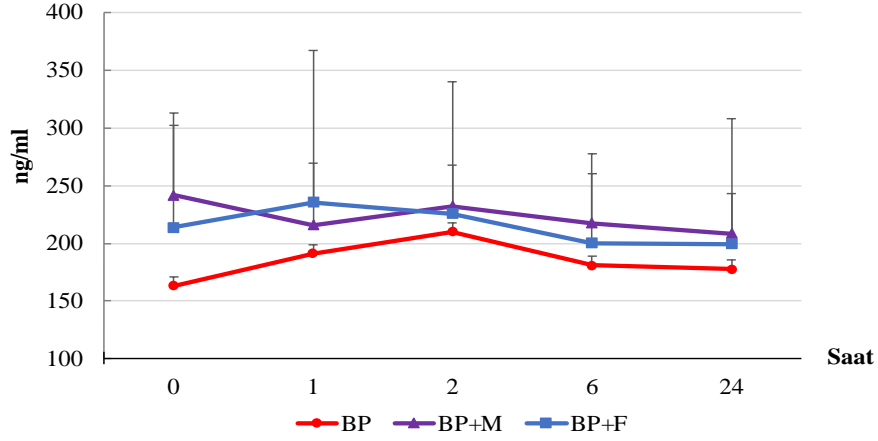
Gruplarda serum kortizol düzeylerinin epidural uygulama anından (0. saat) son örnelemeye (24. saat) kadar BP grubunda 108,29 ng/ml ile 287,67 ng/ml arasında; BP+M grubunda 151,11 ng/ml ile 322,70 ng/ml arasında ve BP+F grubunda ise 51,0 ng/ml ile 500,0 ng/ml arasında değiştiği belirlendi. Örneklemlerin yapıldığı saatlerin gruplar arasında karşılaştırılmalarında ise kortizol düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Serum kortizol düzeylerinin grupların kendi içlerinde karşılaştırılmasında da istatistiksel önem belirlenmedi (Tablo 4.3, Şekil 4.1).

Tablo 4.3. Grupların ortalama kortizol sonuçları (ng/ml) (X±SD)

SAAT	BP (X±SD; ng/ml) (min-mak)	BP+M (X±SD; ng/ml) (min-mak)	BP+F (X±SD; ng/ml) (min-mak)	P
0*	163,5 ± 30,1 (108,3 - 185,4)	241,6 ± 61,0 (151,11 - 322,7)	213,6 ± 99,4 (114,0 - 420,7)	0,056
1	191,0 ± 33,4 (134,8 - 237,7)	215,9 ± 53,3 (152,9 - 307,2)	235,4 ± 131,5 (80,0 - 500,8)	0,534
2	209,8 ± 46,6 (155,9 - 287,7)	232,2 ± 35,9 (171,8 - 269,2)	225,6 ± 114,2 (67,0 - 419,1)	0,682
6	180,9 ± 38,0 (127,7 - 250,0)	217,4 ± 42,7 (171,5 - 287,7)	200,3 ± 77,7 (121,2 - 350,4)	0,290
24	177,6 ± 48,7 (120,4 - 274,7)	208,3 ± 34,5 (165,6 - 263,7)	199,6 ± 108,3 (51,0 - 382,7)	0,363
P	0,296	0,251	0,717	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Kortizol Düzeyleri



Şekil 4.1. Grupların kortizol (ng/ml) düzeyleri

Arteriyel kan gazı bulguları

Tüm gruplarda arteriyel kan gazı ölçümleri epidural uygulama anında (0.saat), 1., 2, ve 6. saatlerde gerçekleştirildi. Toplanan örneklerde gruplara ait pH düzeyleri arasında 0. saatte istatistiksel bir önem olmadığı ($p = 0,250$) ve bu önemsizliğin diğer örnekleme saatlerinde de devam ettiği belirlendi (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

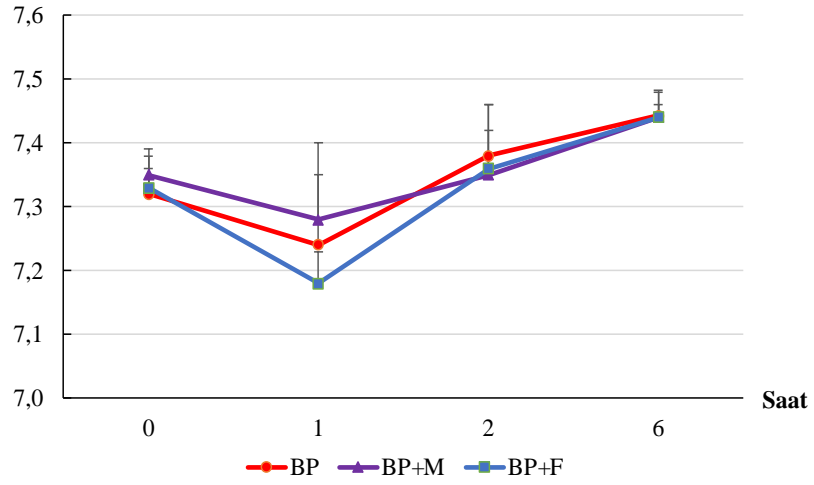
Arteriyel pH düzeylerinin grup içi değerlendirmelerinde ise tüm gruplarda 1. saat örnekleme saatinin diğer saatlere göre sayısal olarak daha düştüğü ve 0. saatten 6. saate kadar pH düzeyleri arasında istatistiksel fark olduğu belirlendi ($p = 0,001$ ile $0,008$ arasında) (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

Tablo 4.4. Gruplardaki arteriyel kan gazı pH sonuçları

SAAT	BP (X±SD) (min-mak)	BP+M (X±SD) (min-mak)	BP+F (X±SD) (min-mak)	P
0*	7,3 ± 0,04 (7,3 - 7,4)	7,4 ± 0,1 (7,3 - 7,4)	7,3 ± 0,03 (7,3 - 7,5)	0,250
1	7,2 ± 0,1 (7,1 - 7,4)	7,3 ± 0,1 (7,1 - 7,4)	7,2 ± 0,1 (7,1 - 7,3)	0,226
2	7,4 ± 0,1 (7,2 - 7,5)	7,4 ± 0,1 (7,1 - 7,5)	7,4 ± 0,1 (7,3 - 7,4)	0,799
6	7,4 ± 0,04 (7,4 - 7,5)	7,4 ± 0,02 (7,4 - 7,5)	7,4 ± 0,1 (7,4 - 7,5)	0,630
P	0,001	0,008	0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Kan gazı pH ölçümü



Şekil 4.2. Grupların arteriyel kan gazı pH düzeyleri

Tüm gruplarda pCO₂ düzeylerinin 27 mmHg ile 90 mmHg arasında değiştiği belirlendi. Gruplara ait epidural uygulama anında (0.saat), 1., 2., ve 6. saatteki pCO₂ düzeyleri arasında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü (Tablo 4.5).

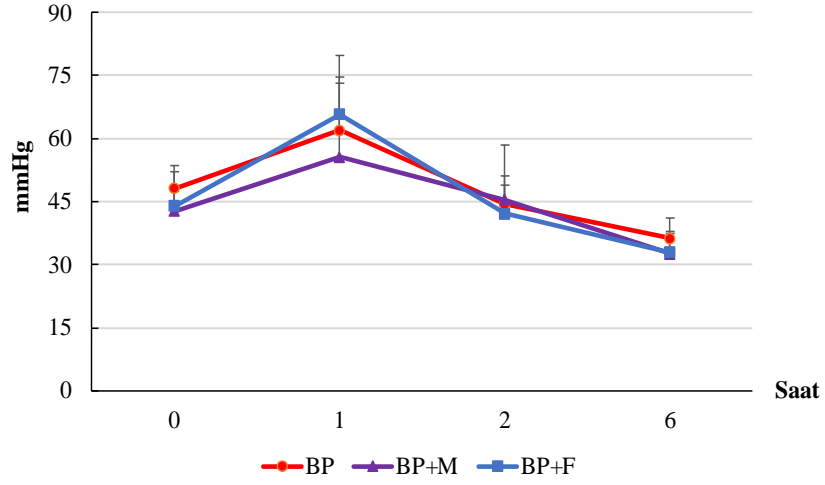
Ölçümler sonucunda pCO₂ düzeylerinin tüm grupların 1. saat değerlerinin diğer saatlerden daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel önem yarattığı belirlendi (p =0,001 ile p =0,002) (Tablo 4.5, Şekil 4.3).

Tablo 4.5. Gruplardaki arteriyel kan gazı pCO₂ sonuçları

SAAT	BP (X±SD; mmHg) (min-mak)	BP+M (X±SD; mmHg) (min-mak)	BP+F (X±SD; mmHg) (min-mak)	P
0*	48,1 ± 5,4 (41,0 - 56,0)	42,7 ± 4,7 (34,0 - 49,0)	44,0 ± 8,1 (28,0 - 54,0)	0,167
1	61,9 ± 17,8 (39,0 - 90,0)	55,6 ± 17,5 (35,0 - 83,0)	65,7 ± 9,01 (50,0 - 76,0)	0,362
2	44,3 ± 6,9 (36,0 - 55,0)	45,4 ± 13,1 (30,0 - 68,0)	42,1 ± 6,7 (34,0 - 51,0)	0,883
6.	36,3 ± 4,7 (31,0 - 46,0)	32,6 ± 4,8 (27,0 - 40,0)	32,7 ± 5,05 (27,0 - 40,0)	0,323
P	0,001	0,002	0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Kan Gazı pCO₂ Ölçümleri



Şekil 4.3. Grupların arteriyel kan gazı pCO₂ düzeyleri

Arteriyel kan gazı pO₂ düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda, grupların epidural uygulama anında (0.saat), 1. ve 2. saat örneklemeleri arasında fark belirlenemedi (sırasıyla p =0,053; p =0,490 ve p =0,624;). Ancak grupların 6. saat örneklemelerinde BP grubunda elde edilen ortalama 74,3 mmHg değerinin BP+M ve BP+F gruplarında sırasıyla elde edilen 113,6 mmHg ve 100,9 mmHg değerlerden önemli oranda düşük olduğu görüldü (p =0,035; Tablo 4.6, Şekil 4.4).

Arteriyel pO₂ düzeylerinin grupların kendi içlerinde karşılaştırılmasında, pO₂ düzeylerinin BP ve BP+F gruplarında 0. saat değerlerini de aşarak 1. saatte en yüksek düzeyine ulaştığı belirlendi. Ayrıca pO₂ düzeyi BP+F grubunda 2. saate en düşük değerine gerilemiş ve bu düzeyi diğer saatlere göre istatistiksel olarak önemli oranda düşük bulunmuştur (p =0,002). Diğer örneklemelerin yapıldığı saatlerde ise pO₂ düzeylerinin azalmaya devam ederek gruplardaki en düşük değerlerine ulaştığı görüldü (Tablo 4.6, Şekil 4.4).

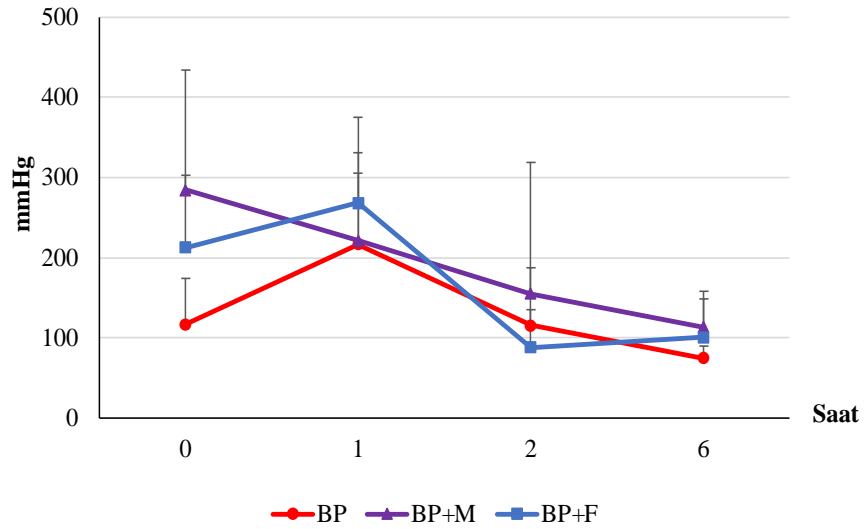
Tablo 4.6. Gruplardaki arteriyel kan gazı pO₂ sonuçları

SAAT	BP (X±SD; mmHg) (min-mak)	BP+M (X±SD; mmHg) (min-mak)	BP+F (X±SD; mmHg) (min-mak)	P
0*	116,6 ± 58,1 (42,0 - 210,0)	284,0 ± 150,0 (84,0 - 508,0)	212,3 ± 89,6 (54,0 - 301,0)	0,053
1	216,4 ± 88,8 (44,0- 294,0)	221,4 ± 109,6 (93,0 - 394,0)	268,1 ± 106,5 (94,0 409,0)	0,490
2	115,1 ± 71,8 (46,0 - 247,0)	155,0 ± 164,0 (39,0 - 514,0)	88,0 ± 46,7 (34,0 - 135,0)	0,624
6	74,3 ± 15,5 ^a (54,0 - 92,0)	113,6 ± 34,8 ^b (79,0 - 171,0)	100,9 ± 56,6 ^{ab} (34,0 - 220,0)	0,035
P	0,059	0,319	0,002	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır.

Kan Gazı PO₂ Ölçümü



Şekil 4.4. Grupların arteriyel kan gazı pO₂ düzeyleri

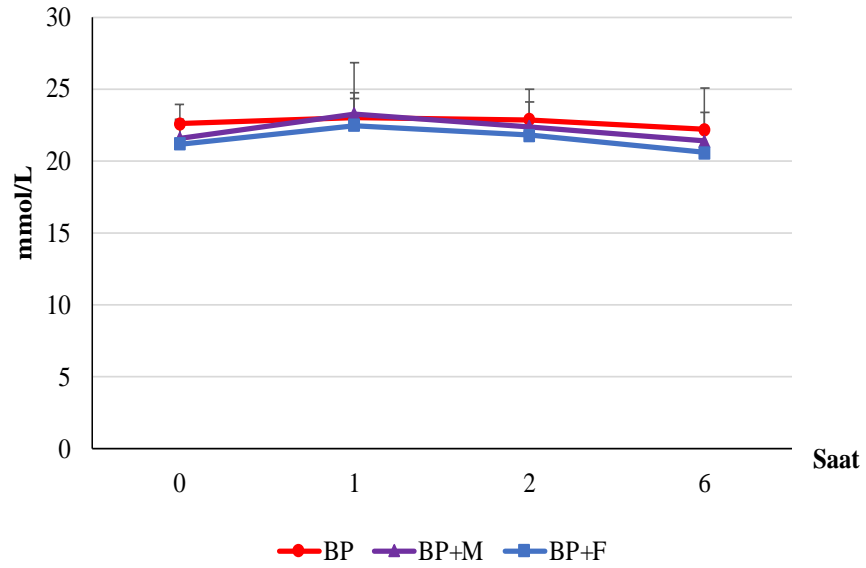
Grupların arteriyel kan HCO₃⁻ düzeyleri incelendiğinde ise örnekleme yapılan saatlerde grupların HCO₃⁻ düzeyleri arasında ve grupların kendi içlerinde 0. saaten 6. saate kadar sayısal değişiklikler şekillendiği ancak bu değişikliklerin istatistiksel önemi olmadığı belirlendi (Tablo 4.7, Şekil 4.5).

Tablo 4.7. Gruplardaki arteriyel kan gazı HCO_3^- sonuçları

SAAT	BP ($\text{X}\pm\text{SD}$; mmol/L) (min-mak)	BP+M ($\text{X}\pm\text{SD}$; mmol/L) (min-mak)	BP+F ($\text{X}\pm\text{SD}$; mmol/L) (min-mak)	P
0*	22,6 ± 1,4 (20,3 - 24,7)	21,6 ± 1,2 (19,3 - 22,9)	21,2 ± 1,7 (18,4 - 23,2)	0,243
1	23,03 ± 1,7 (20,0 - 25,7)	23,3 ± 3,6 (19,9 - 29,7)	22,5 ± 1,9 (19,3 - 24,8)	0,953
2	22,9 ± 1,2 (21,7 - 24,4)	22,4 ± 2,6 (18,7 - 25,3)	21,8 ± 1,1 (20,3 - 23,8)	0,372
6	22,2 ± 1,2 (20,6 - 24,1)	21,4 ± 3,7 (17,0 - 26,2)	20,6 ± 1,6 (17,6 - 22,3)	0,396
P	0,692	0,864	0,168	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Kan Gazı HCO_3^- Ölçümü



Şekil 4.5. Grupların arteriyel kan gazı HCO_3^- düzeyleri

Arteriyel kan Na^+ düzeylerinin değerlendirilmesinde epidural uygulama anında (0. saat), 1. ve 6. saatte grupların Na^+ düzeyleri arasında istatistiksel bir fark olmadığı (sırasıyla $p = 0,105$; $p = 0,229$ ve $p = 0,202$) ancak 2. saat değerleri arasında BP+F grubundan ($152,6 \pm 2,6$ mmol/L) kaynaklanan istatistiksel önem belirlendi ($p = 0,016$) (Tablo 4.8, Şekil 4.6).

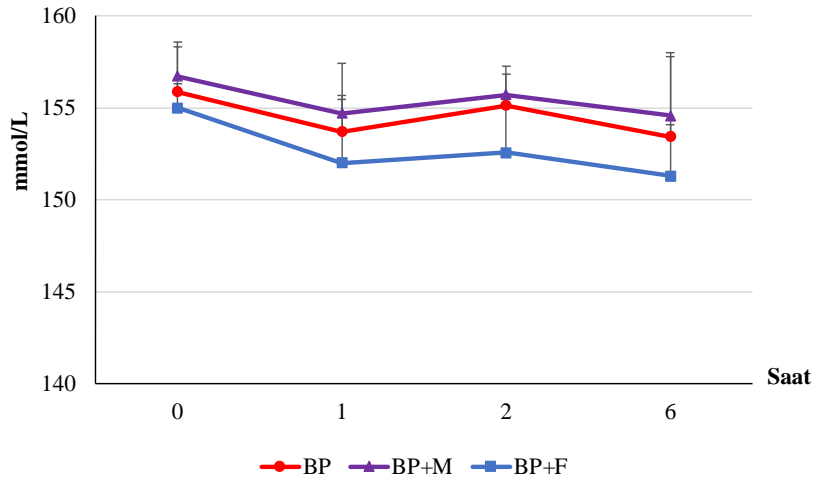
Tablo 4.8. Gruplardaki arteriyel kan gazı Na⁺ sonuçları

SAAT	BP (X±SD; mmol/L) (min-mak)	BP+M (X±SD; mmol/L) (min-mak)	BP+F (X±SD; mmol/L) (min-mak)	P
0*	155,9 ± 2,7 (150,0 - 158,0)	156,7 ± 1,6 (154,0 - 158,0)	155,0 ± 1,3 (153,0 - 157,0)	0,105
1	153,7 ± 1,9 (152,0 - 157,0)	154,7 ± 2,7 (150,0 - 158,0)	152,0 ± 3,5 (145,0 - 155,0)	0,229
2	155,1 ± 2,1 (153,0 - 159,0)	155,7 ± 1,1 ^a (154,0 - 157,0)	152,6 ± 2,6 ^b (147,0- 155,0)	0,004
6	153,4 ± 4,6 (146,0 - 160,0)	154,6 ± 3,2 (148,0 - 158,0)	151,3 ± 2,8 (148,0 - 156,0)	0,202
P	0,201	0,089	0,036	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır.

Kan Gazı Na Ölçümü



Şekil 4.6. Grupların arteriyel kan gazı Na⁺ düzeyleri

Tüm gruplarda arteriyel kan gazı örneklerinden K⁺ düzeylerinin saatlere göre değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel önem belirlenmedi (Tablo 4.9, Şekil 4.7).

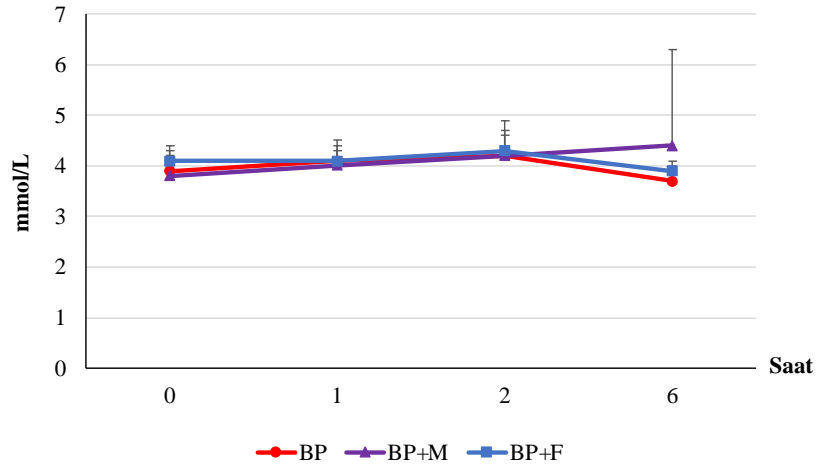
Arteriyel kan K⁺ düzeylerinin grup içi değerlendirilmesinde ise BP grubunda 1. ve 2. saat örneklerinde sayısal olarak görülen artışın istatistiksel önemi olduğu görüldü (p =0,039) (Tablo 4.9, Şekil 4.7).

Tablo 4.9. Gruplardaki arteriyel kan gazı K⁺ sonuçları

SAAT	BP (X±SD; mmol/L) (min-mak)	BP+M (X±SD; mmol/L) (min-mak)	BP+F (X±SD; mmol/L) (min-mak)	P
0*	3,9 ± 0,5 (3,0 - 4,3)	3,8 ± 0,4 (3,1 - 4,3)	4,1 ± 0,2 (3,7 - 4,5)	0,378
1	4,1 ± 0,3 (3,6 - 4,6)	4,01 ± 0,5 (3,2 - 4,7)	4,1 ± 0,2 (3,9 - 4,3)	0,980
2	4,2 ± 0,4 (3,8 - 4,7)	4,2 ± 0,7 (3,2 - 5,2)	4,3 ± 0,4 (3,5 - 4,9)	0,967
6	3,7 ± 0,4 (3,4 - 4,3)	4,4 ± 1,9 (3,4 - 8,8)	3,9 ± 0,1 (3,7 - 4,1)	0,564
P	0,039	0,140	0,154	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Kan Gazı K Ölçümü



Şekil 4.7. Grupların arteriyel kan gazı K⁺ düzeyleri

Her üç grubun arteriyel kan gazı örneklerinden Cl⁻ düzeyleri arasında epidural uygulama anında (0.saat) ve 1. saat örneklerinde istatistiksel önem olduğu (sırasıyla p =0,03 ve p =0,05) ancak 2. ve 6. saatler arasında bu önemin kaybolduğu belirlendi (sırasıyla p =0,40 ve p = 0,08). Genel olarak bakıldığında ise BP+F grubunda tüm saatlerde Cl⁻ düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük seyrettiği görüldü (Tablo 4.10, Şekil 4.8).

Arteriyel kan Cl⁻ düzeylerinin grup içi değerlendirmesinde ise BP+M ve BP+F gruplarında 0. saatten 6. saate kadar Cl⁻ düzeylerinin önemli oranda değiştiği görüldü (sırasıyla p =0,026 ve p =0,016) (Tablo 4.10, Şekil 4.8).

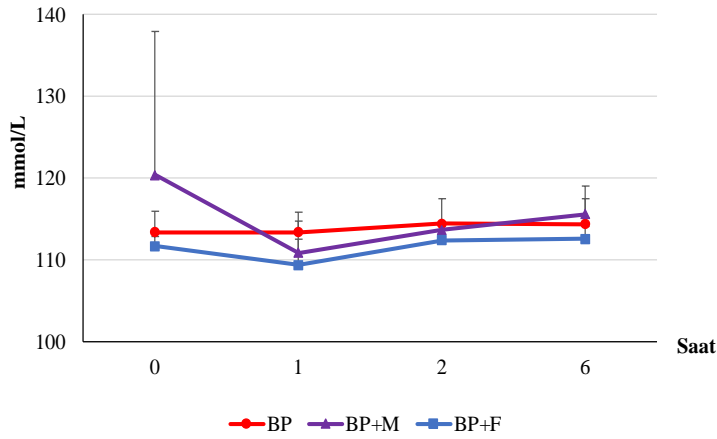
Tablo 4.10. Gruplardaki arteriyel kan gazı Cl⁻ sonuçları

SAAT	BP (X±SD; mmol/L) (min-mak)	BP+M (X±SD; mmol/L) (min-mak)	BP+F (X±SD; mmol/L) (min-mak)	P
0*	113,4 ± 2,6 ^a (109,0-117,0)	120,4 ± 17,5 ^{ab} (113,0 -160,0)	111,7 ± 1,2 ^{ab} (110,0 - 113,0)	0,030
1	113,4 ± 2,4 ^a (111,0 - 118,0)	110,9 ± 3,8 ^{ab} (103,0 - 115,0)	109,4 ± 3,1 ^b (104,0 - 113,0)	0,050
2	114,4 ± 3,1 (111,0-118,0)	113,7 ± 0,9 (112,0 - 115,0)	112,4 ± 2,1 (108,0 - 114,0)	0,400
6	114,4 ± 4,6 (108,0 - 120,0)	115,6 ± 1,9 (112,0 -118,0)	112,6 ± 1,5 (111,0 - 115,0)	0,080
P	0,527	0,026	0,016	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, *Epidural anı

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır

Kan Gazı Cl⁻ Ölçümü



Şekil 4.8. Grupların arteriyel kan gazı Cl⁻ düzeyleri

Monitörizasyon bulguları

Tüm grupların epidural öncesi, epidural anı (0. dakika) ile intraoperatif ve postoperatif nabız sayıları (atım/dk) tablo 4.11 ve tablo 4.12’de verilmiştir. Veriler değerlendirildiğinde intraoperatif dönemde kayıtların alındığı dakikalarda grupların nabız sayıları arasında istatistiksel fark olmadığı belirlendi (Tablo 4.11, Şekil 4.9).

Grup içi değerlendirmede ise epidural öncesi zamandan hayvanların ekstübe edildiği 90. dakikaya kadar ortalama nabız sayıları arasında istatistiksel önem şekillendiği belirlendi (Tablo 4.11; Şekil 4.9).

Tablo 4.11. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif nabız sayısı sonuçları

ZAMAN (Dakika)	BP (X±SD) (min-mak)	BP+M (X±SD) (min-mak)	BP+F (X±SD) (min-mak)	P
EÖ	120,0 ± 12,6 (108,0 - 144,0)	123,4 ± 12,3 (104,0 - 144,0)	127,0 ± 14,3 (112,0 - 153,0)	0,722
0*	103,3 ± 11,8 (90,0 - 124,0)	105,4 ± 5,9 (98,0 - 112,0)	116,3 ± 16,1 (98,0 - 136,0)	0,237
15	98,0 ± 5,7 (90,0 - 104,0)	101,6 ± 5,9 (92,0 - 110,0)	108,3 ± 15,8 (87,0 - 130,0)	0,405
30	96,3 ± 6,3 (88,0 - 104,0)	101,1 ± 7,5 (88,0 - 110,0)	104,9 ± 14,9 (86,0 - 128,0)	0,402
45	94,0 ± 5,9 (86,0 - 100,0)	99,7 ± 8,1 (84,0 - 108,0)	105,1 ± 15,9 (86,0 - 130,0)	0,307
60	94,6 ± 5,6 (88,0 - 100,0)	98,1 ± 8,6 (84,0 - 108,0)	104,0 ± 17,3 (80,0 - 130,0)	0,594
75	96,6 ± 6,9 (85,0 - 104,0)	99,6 ± 10,1 (80,0 - 110,0)	101,4 ± 18,03 (80,0 - 128,0)	0,830
90	98,43 ± 8,83 (88, - 110,0)	99,7 ± 10,2 (80,0 - 110,0)	104,3 ± 17,2 (88,0 - 130,0)	0,815
P	0,003	0,008	<0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: epidural öncesi; *Epidural anı

Postoperatif nabız sayılarının değerlendirilmesinde kayıtların alındığı saatlerde grupların nabız sayıları arasında istatistiksel fark olmadığı belirlendi (Tablo 4.12, Şekil 4.10).

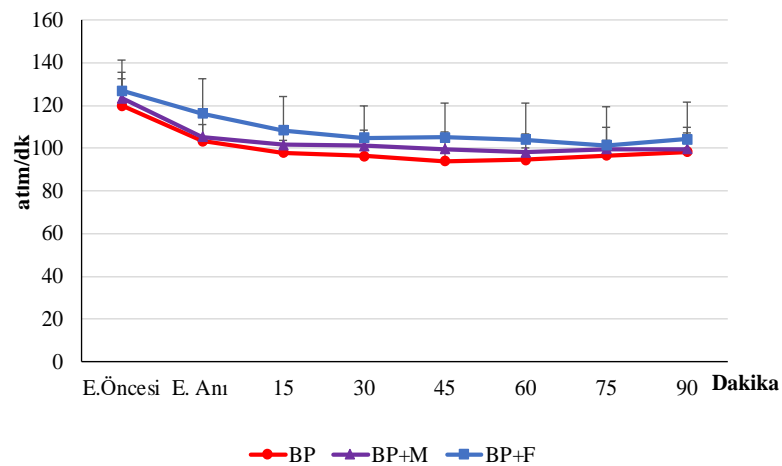
Grup içi değerlendirmede ise postoperatif 0,5. saatten takiplerin sonlandırıldığı 24. Saate kadar sadece BP grubunun ortalama nabız sayıları arasında istatistiksel önem şekillendiği belirlendi (p <0,001) (Tablo 4.12, Şekil 4.10).

Tablo 4.12. Gruplardaki postoperatif nabız sayısı sonuçları

ZAMAN (saat)	BP (X±SD) (min-mak)	BP+M (X±SD) (min-mak)	BP+F (X±SD) (min-mak)	P
0,5	99,1 ± 8,4 (88,0 - 110,0)	101,9 ± 7,8 (90,0 - 112,0)	109,4 ± 17,8 (92,0 - 144,0)	0,530
1	103,3 ± 7,7 (90,0 - 114,0)	103,7 ± 8,4 (90,0 - 116,0)	109,7 ± 15,5 (92,0 - 136,0)	0,702
2	104,3 ± 8,2 (90,0 - 114,0)	107,9 ± 9,03 (99,0 - 124,0)	112,0 ± 14,7 (96,0 - 136,0)	0,726
4	106,7 ± 9,3 (96,0 - 120,0)	109,7 ± 13,1 (96,0 - 136,0)	110,6 ± 7,9 (98,0 - 120,0)	0,550
8	108,9 ± 9,2 (96,0 - 120,0)	112,6 ± 12,8 (96,0 - 132,0)	114,9 ± 10,3 (96,0 - 128,0)	0,476
12	115,4 ± 10,1 (100,0 - 132,0)	112,9 ± 8,9 (100,0 - 126,0)	113,4 ± 11,3 (96,0 - 128,0)	0,815
16	117,3 ± 12,2 (100,0 - 140,0)	112,9 ± 11,2 (98,0 - 128,0)	116,3 ± 9,5 (102,0 - 128,0)	0,572
24	120,3 ± 9,3 (108,0 - 138,0)	117,4 ± 11,9 (104,0 - 134,0)	121,9 ± 12,9 (102,0 - 143,0)	0,770
P	<0,001	0,215	0,053	

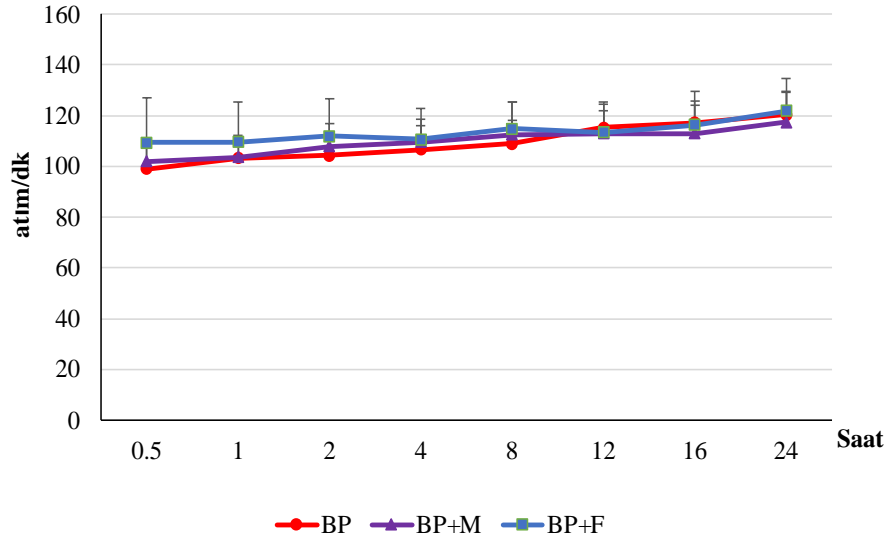
BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: epidural öncesi; *Epidural anı

İntraoperatif Nabız Sayısı



Şekil 4.9. Gruplarda inoperatif nabız sayıları

Postoperatif Nabız Sayısı



Şekil 4.10. Gruplarda postoperatif nabız sayıları

Operasyon anında kullanılan intraoperatif ve postoperatif solunum sayıları her üç grup için aşağıdaki Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’de verilmiştir.

İntraoperatif solunum sayılarına bakıldığında 45. dakika BP grubunun ortalama solunum sayısı BP+M grubuna önemli oranda yüksek bulunmuştur ($p = 0,038$), kayıtların tutulduğu diğer saatlerde ise herhangi bir istatistiksel fark belirlenmemiştir (Tablo 4.13, Şekil 4.11).

Grup içi değerlendirmede ise tüm grupların solunum sayılarının operasyon sırasında azaldığı ve bu azalmaların istatistiksel önem arz ettiği belirlendi (Tablo 4.13, Şekil 4.11).

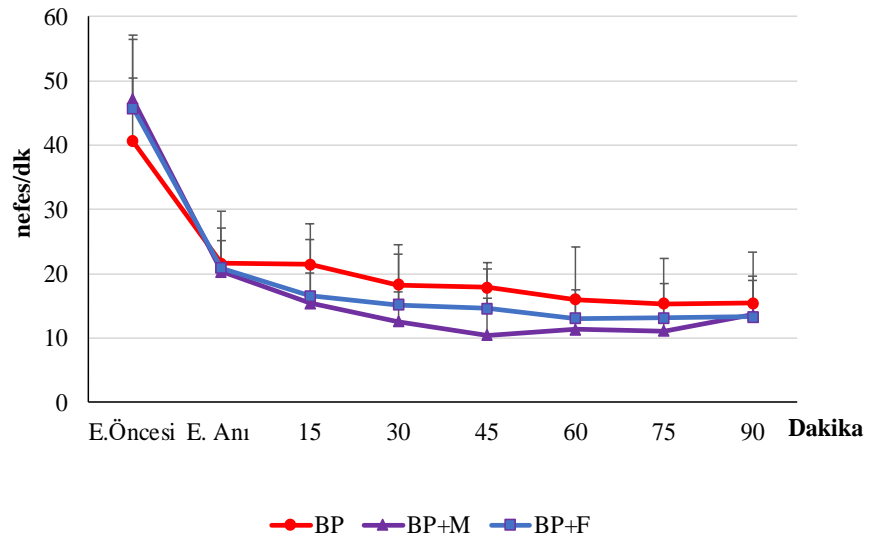
Tablo 4.13. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif solunum sayısı sonuçları

ZAMAN (Dakika)	BP (X±SD) (min-mak)	BP+M (X±SD) (min-mak)	BP+F (X±SD) (min-mak)	P
EÖ	40,6 ± 9,9 (28,0 - 56,0)	47,1 ± 9,9 (32,0 - 60,0)	45,7 ± 10,8 (28,0 - 60,0)	0,416
0*	21,6 ± 3,5 (18,0 - 28,0)	20,3 ± 6,8 (12,0 - 32,0)	20,9 ± 8,8 (8,0 - 32,0)	0,815
15	21,4 ± 3,8 (16,0 - 28,0)	15,4 ± 4,7 (8,0 - 20,0)	16,6 ± 11,2 (6,0 - 40,0)	0,052
30	18,3 ± 6,2 (10,0 - 30,0)	12,7 ± 4,6 (8,0 - 20,0)	15,1 ± 7,9 (10,0 - 32,0)	0,179
45	17,9 ± 3,9 ^a (10,0 - 22,0)	10,4 ± 5,8 ^b (4,0 - 22,0)	14,6 ± 6,2 ^{ab} (10,0 - 28,0)	0,038
60	16,0 ± 8,2 (6,0 - 32,0)	11,3 ± 5,1 (6,0 - 22,0)	13,0 ± 4,4 (10,0 - 22,0)	0,196
75	15,3 ± 7,0 (9,0 - 28,0)	11,1 ± 4,1 (8,0 - 20,0)	13,1 ± 5,3 (9,0 - 24,0)	0,298
90	15,4 ± 7,9 (8,0 - 28,0)	13,6 ± 6,0 (8,0 - 26,0)	13,3 ± 5,7 (8,0 - 24,0)	0,948
P	0,004	<0,001	0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil; EÖ: epidural öncesi; *Epidural anı

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır.

İntaoperatif Solunum Sayısı



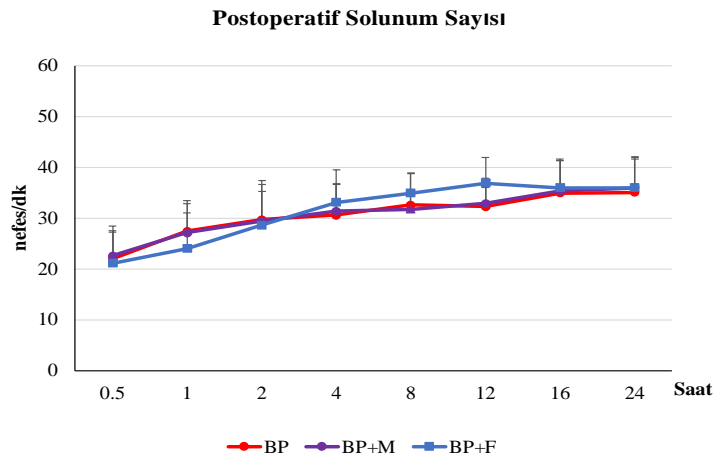
Şekil 4.11. Gruplarda intaoperatif solunum sayıları

Postoperatif ortalama solunum sayıları incelendiğinde kayıtların alındığı zamanlarda gruplara ait değerlerde istatistiksel fark olmadığı görüldü (Tablo 4.14, Şekil 4.12). Diğer yandan grup içi değerlendirmede ise tüm grupların solunum sayılarının postoperatif dönemde istatistiksel önem arz edecek şekilde değiştiği belirlendi (Tablo 4.14, Şekil 4.12).

Tablo 4.14. Gruplardaki postoperatif solunum sayısı sonuçları

ZAMAN (saat)	BP (X±SD) (min-mak)	BP+M (X±SD) (min-mak)	BP+F (X±SD) (min-mak)	P
0,5	22,0 ± 5,2 (16,0 - 30,0)	22,6 ± 5,9 (16,0 - 32,0)	21,1 ± 6,5 (12,0 - 32,0)	0,918
1	27,4 ± 5,4 (20,0 - 36,0)	27,1 ± 6,3 (20,0 - 36,0)	24,0 ± 7,0 (12,0 - 32,0)	0,632
2	29,7 ± 6,9 (20,0 - 42,0)	29,4 ± 5,9 (22,0 - 36,0)	28,6 ± 8,8 (16,0 - 40,0)	0,974
4	30,6 ± 6,1 (24,0 - 42,0)	31,4 ± 5,4 (20,0 - 36,0)	33,1 ± 6,4 (20,0 - 40,0)	0,326
8	32,6 ± 6,3 (24,0 - 44,0)	31,7 ± 3,7 (24,0 - 36,0)	34,9 ± 3,8 (32,0 - 40,0)	0,480
12	32,3 ± 3,7 (28,0 - 36,0)	32,9 ± 4,9 (24,0 - 40,0)	36,9 ± 5,1 (32,0 - 44,0)	0,240
16	34,9 ± 6,4 (28,0 - 44,0)	35,4 ± 6,3 (24,0 - 44,0)	36,0 ± 5,3 (28,0 - 42,0)	0,932
24	35,1 ± 6,8 (26,0 - 44,0)	36,0 ± 5,7 (28,0 - 44,0)	36,0 ± 6,1 (28,0 - 44,0)	0,974
P	<0.001	<0.001	<0.001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil



Şekil 4.12. Gruplarda postoperatif solunum (nefes/dk)-sayıları

Gruplara ait beden ısılarının ($^{\circ}\text{C}$) intraoperatif ve postoperatif değerleri Tablo 4.15 ve Tablo 4.16’da verilmiştir.

Ölçümlerin yapıldığı saatlerde sadece 75 ve 90. dakikalarda grupların beden ısıları arasında BP+F grubu değerlerinin diğer gruplardan daha düşük olmasından kaynaklanan istatistiksel önem belirlendi (sırasıyla $p = 0,038$ ve $p = 0,008$) (Tablo 4.15, Şekil 4.13).

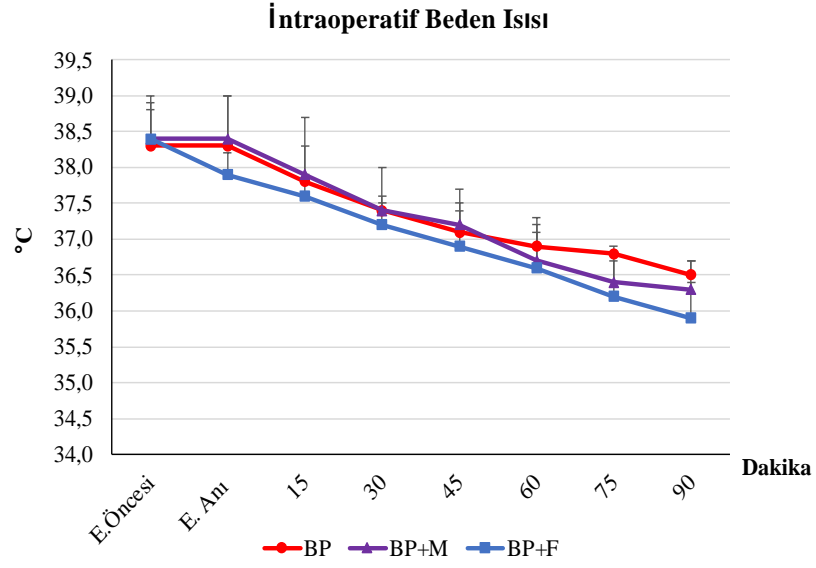
Grupların kendi içerisindeki beden ısılarının zamana göre karşılaştırılmasında tüm gruplarda epidural öncesinden başlayarak 90. dakikaya kadar beden ısılarında istatistiksel önem oluşturan kademeli düşüş olduğu görülmüştür (Tablo 4.15, Şekil 4.13).

Tablo 4.15. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intraoperatif beden ısı ($^{\circ}\text{C}$) sonuçları

ZAMAN (Dakika)	BP ($\bar{X} \pm \text{SD}$; $^{\circ}\text{C}$) (min-mak)	BP+M ($\bar{X} \pm \text{SD}$; $^{\circ}\text{C}$) (min-mak)	BP+F ($\bar{X} \pm \text{SD}$; $^{\circ}\text{C}$) (min-mak)	P
EÖ	$38,3 \pm 0,5$ (37,8 - 39,2)	$38,4 \pm 0,6$ (37,8 - 39,2)	$38,4 \pm 0,5$ (37,8 - 39,2)	0,999
0*	$38,3 \pm 0,7$ (37,5 - 39,4)	$38,4 \pm 0,6$ (37,3 - 39,1)	$37,9 \pm 0,3$ (37,5 - 38,4)	0,180
15	$37,8 \pm 0,5$ (37,0 - 38,5)	$37,9 \pm 0,8$ (36,9 - 38,7)	$37,6 \pm 0,3$ (37,1 - 38,0)	0,456
30	$37,4 \pm 0,1$ (37,2 - 37,6)	$37,4 \pm 0,6$ (36,4 - 38,0)	$37,2 \pm 0,4$ (36,4 - 37,5)	0,312
45	$37,1 \pm 0,4$ (36,2 - 37,4)	$37,2 \pm 0,5$ (36,4 - 37,6)	$36,9 \pm 0,5$ (36,1 - 37,6)	0,477
60	$36,9 \pm 0,3$ (36,5 - 37,4)	$36,7 \pm 0,6$ (36,0 - 37,2)	$36,6 \pm 0,5$ (36,0 - 37,2)	0,331
75	$36,8 \pm 0,1^a$ (36,5 - 36,9)	$36,4 \pm 0,4^{ab}$ (35,8 - 36,9)	$36,2 \pm 0,5^b$ (35,4 - 36,8)	0,038
90	$36,5 \pm 0,2^a$ (36,2 - 36,8)	$36,3 \pm 0,4^{ab}$ (35,7 - 36,9)	$35,9 \pm 0,5^b$ (35,0 - 36)	0,008
P	<0.001	<0.001	<0.001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: epidural öncesi; *Epidural anı

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır.



Şekil 4.13. Gruplarda intraoperatif beden ısısı (°C)-düzeyleri

Postoperatif beden ısısı ölçümlerinde ekstübasyondan yarım saat sonra BP+M grubunda istatistiksel önemin ($p = 0,009$) devam ettiği ancak 1. saatten itibaren grupların postoperatif vücut ısıları arasında bir fark olmadığı belirlendi (Tablo 4.16, Şekil 4.14).

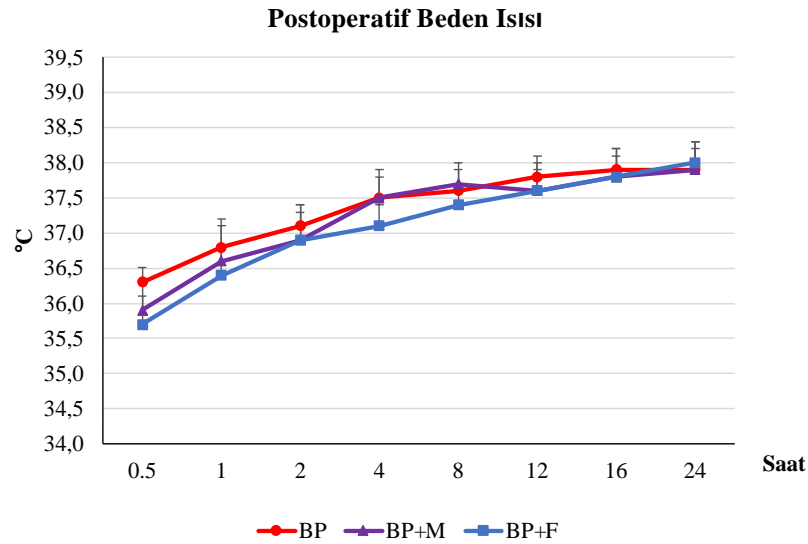
Grupların kendi içerisindeki beden ısılarının zamana göre karşılaştırılmasında tüm gruplarda postoperatif 0,5. saatten başlayarak 24. saate kadar beden ısılarında istatistiksel önem oluşturan kademeli düşüş olduğu görüldü (Tablo 4.16, Şekil 4.14).

Tablo 4.16. Gruplardaki postoperatif beden ısı (°C) sonuçları

ZAMAN (saat)	BP (X±SD; °C) (min-mak)	BP+M (X±SD; °C) (min-mak)	BP+F (X±SD; °C) (min-mak)	P
0,5	36,3 ± 0,21a (36,0 - 36,5)	35,9 ± 0,4ab (35,4 - 36,4)	35,7 ± 0,4b (35,1 - 36,1)	0,009
1	36,8 ± 0,4 (36,1 - 37,2)	36,6 ± 0,5 (35,9 - 37,0)	36,4 ± 0,4 (36,0 - 36,9)	0,126
2	37,1 ± 0,3 (36,5 - 37,5)	36,9 ± 0,5 (36,2 - 37,5)	36,9 ± 0,4 (36,2 - 37,5)	0,658
4	37,5 ± 0,4 (36,8 - 38,0)	37,5 ± 0,3 (37,2 - 38,0)	37,1 ± 0,3 (36,8 - 37,6)	0,089
8	37,6 ± 0,3 (37,3 - 38,0)	37,7 ± 0,3 (37,3 - 38,2)	37,4 ± 0,2 (37,0 - 37,8)	0,121
12	37,8 ± 0,3 (37,5 - 38,2)	37,6 ± 0,4 (37,0 - 38,1)	37,6 ± 0,3 (37,0 - 37,9)	0,544
16	37,9 ± 0,3 (37,5 - 38,5)	37,8 ± 0,4 (37,5 - 38,5)	37,8 ± 0,3 (37,5 - 38,2)	0,704
24	37,9 ± 0,3 (37,5 - 38,5)	37,9 ± 0,4 (37,4 - 38,5)	38,0 ± 0,3 (37,5 - 38,5)	0,651
P	<0,001	<0,001	<0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır.



Şekil 4.14. Gruplarda postoperatif beden ısı (°C) düzeyleri

Operasyon sırasında ölçülen sistolik kan basıncı (mm/Hg) her üç grup için aşağıdaki Tablo 4.17’de verilmiştir. Ölçümlerin yapıldığı saatlerden sadece epidural uygulama anında (0. dk) BP+F grubun diğer iki gruptan istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (p =0,01 ve p =0,004). BP+F grubunda sistolik kan basıncının her ne kadar istatistiksel önem olmasa da diğer gruplara göre daha düşük seyrettiği görüldü (Tablo 4.17, Şekil 4.15).

Yine BP+F grubunda epidural öncesi ölçülen değerler diğer dakikalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanan istatistiksel önem görüldü (p <0,001) (Tablo 4.17, Şekil 4.15).

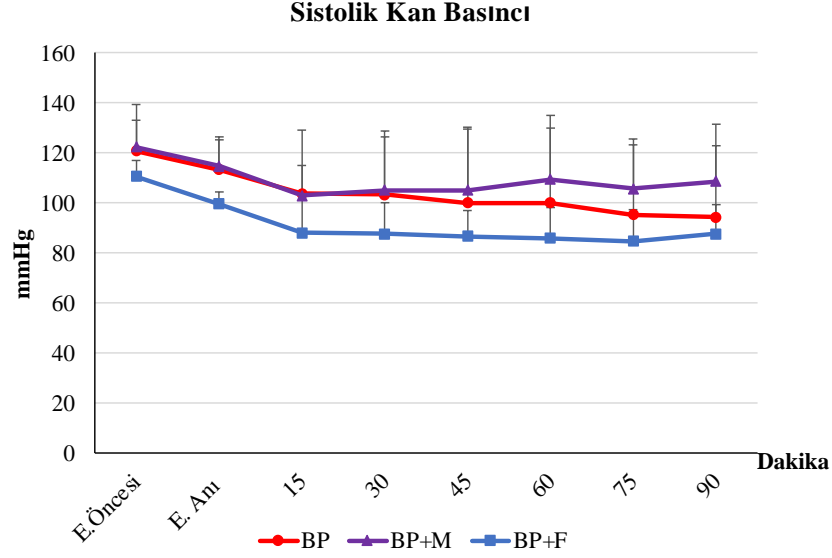
Tablo 4.17. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intraoperatif sistolik kan basıncı (mm/Hg) sonuçları

ZAMAN (Dakika)	BP (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+M (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+F (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	P
EÖ	120,7 ± 18,6 (98,0 - 148,0)	122,4 ± 10,8 (108,0 - 137,0)	110,6 ± 6,5 (102,0 - 120,0)	0,289
0*	113,3 ± 13,1 ^a (100,0 - 132,0)	114,6 ± 10,4 ^a (100,0 - 132,0)	99,6 ± 4,9 ^b (96,00 - 110,0)	0,01
15	103,7 ± 25,2 (72,0 - 150,0)	103,0 ± 12,1 (92,0 - 120,0)	88,1 ± 16,4 (63,0 - 110,0)	0,212
30	103,4 ± 25,4 (82,0 - 148,0)	105,1 ± 21,2 (80,0 - 140,0)	87,6 ± 12,4 (69,0 - 103,0)	0,234
45	99,9 ± 30,5 (60,0 - 145,0)	105,0 ± 24,6 (72,0 - 150,0)	86,7 ± 10,2 (72,0 - 103,0)	0,262
60	100,0 ± 30,0 (62,0 - 150,0)	109,4 ± 25,4 (76,0 - 156,0)	85,9 ± 12,3 (64,0 - 100,0)	0,142
75	95,3 ± 30,3 (60,0 - 152,0)	105,7 ± 17,4 (73,0 - 122,0)	84,6 ± 12,9 (63,0 - 99,0)	0,088
90	94,3 ± 28,7 (62,0 - 148,0)	108,7 ± 22,9 (66,0 - 132,0)	87,6 ± 11,5 (66,0 - 100,0)	0,155
P	0,303	0,249	<0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil

EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b,c,d) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır.



Şekil 4.15. Gruplarda sistolik kan basıncı (mm/Hg) düzeyleri

Grupların intraoperatif diyastolik kan basıncı (mm/Hg) Tablo 3.18’de verilmiştir. Ölçüm yapılan tüm dakikalar içinde sadece 60. ve 90. dakikalarda gruplar arasında önem olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.18, Şekil 4.16).

Grup içi karşılaştırmada ise ortalama diyastolik kan basınçlarında operasyon sırasında şekillenen değişikliklerin istatistiksel önemi olmadığı görülmüştür (Tablo 4.18, Şekil 4.16).

Operasyon anında ölçülen grupların ortalama kan basıncı (mm/Hg) Tablo 4.19’da verilmiştir. Ölçüm yapılan zamanlarda gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, hiçbir dakikada grupların ortalama kan basınçları arasında istatistiksel fark belirlenmedi (Tablo 4.19, Şekil 4.17).

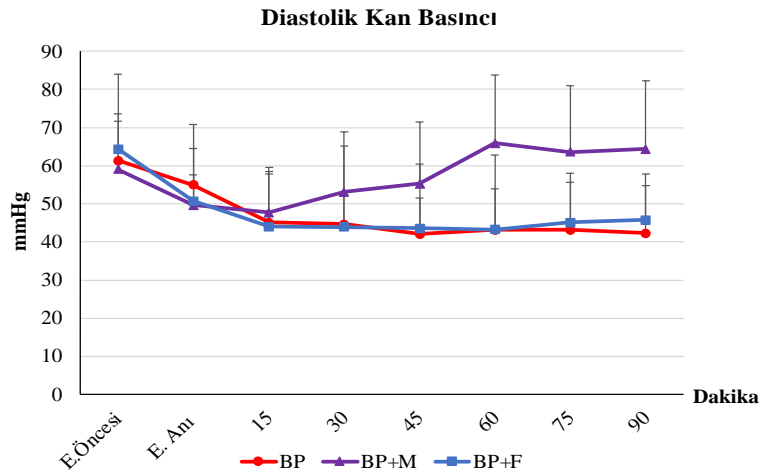
Grupların kendi içinde değerlendirilmesinde ise sadece BP+F grubunda epidural öncesinden 90. dakikaya kadar olan ölçümler arasında önem olduğu diğer gruplarda herhangi bir önem olmadığı belirlendi ($p < 0,001$) (Tablo 4.19, Şekil 4.17).

Tablo 4.18. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif diyastolik kan basıncı (mm/Hg) sonuçları

ZAMAN (Dakika)	BP (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+M (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+F (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	P Değeri
EÖ	61,3 ± 12,4 (47,0 - 80,0)	59,0 ± 12,6 (45,0 - 82,0)	64,4 ± 19,5 (33,0 - 87,0)	0,714
0*	54,9 ± 15,8 (40,0 - 78,0)	49,6 ± 7,9 (38,0 - 57,0)	50,7 ± 13,8 (32,0 - 68,0)	0,891
15	45,1 ± 14,5 (21,0 - 62,0)	47,7 ± 10,7 (32,0 - 65,0)	44,0 ± 13,7 (20,0 - 60,0)	0,908
30	44,7 ± 20,4 (26,0 - 88,0)	53,1 ± 15,7 (32,0 - 80,0)	43,9 ± 8,4 (29,0 - 53,0)	0,274
45	42,1 ± 18,3 (26,0 - 80,0)	55,3 ± 16,1 (40,0 - 85,0)	43,6 ± 7,9 (30,0 - 53,0)	0,164
60	43,1 ± 19,6 ^a (23,0 - 82,0)	65,9 ± 17,8 ^b (46,0 - 100,0)	43,3 ± 10,7 ^{ac} (24,0 - 56,0)	a,b: 0,035 b,c: 0,009
75	43,1 ± 14,9 (28,0 - 70,0)	63,6 ± 17,4 (43,0 - 88,0)	45,1 ± 10,6 (25,0 - 56,0)	0,064
90	42,3 ± 15,5 ^a (23,0 - 67,0)	64,4 ± 17,9 ^b (36,0 - 90,0)	45,7 ± 9,1 ^{ac} (28,0 - 53,0)	a,b: 0,025 b,c: 0,018
P	0,311	0,056	0,587	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı

Aynı satırda farklı harflerle ^(a,b,c) gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır.



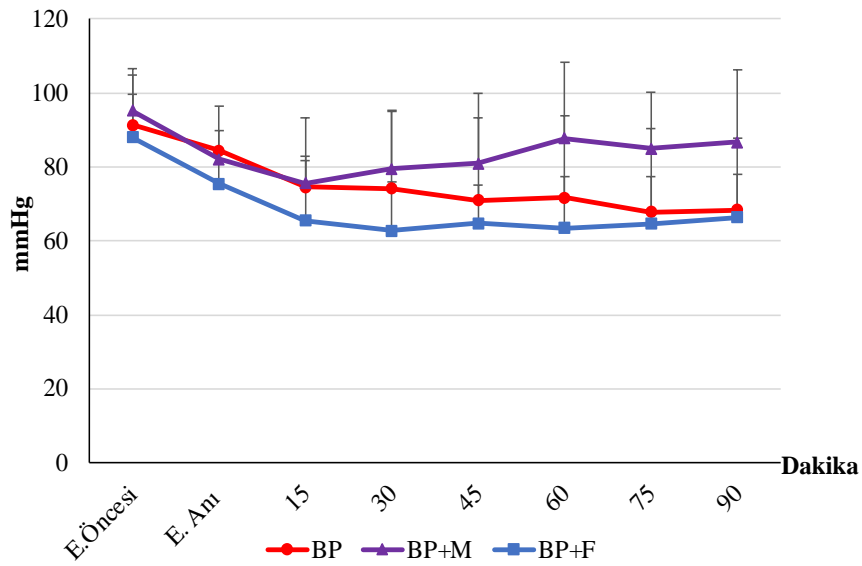
Şekil 4.16. Gruplarda diyastolik kan basıncı (mm/Hg) düzeyleri

Tablo 4.19. Gruplarındaki epidural öncesi, epidural anı ve intaoperatif ortalama kan basıncı (mm/Hg) sonuçları

ZAMAN (Dakika)	BP (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+M (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+F (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	P
EÖ	91,3 ± 13,6 (77,0 - 112,0)	95,1 ± 11,3 (79,0 - 110,0)	87,9 ± 11,7 (68,0 - 100,0)	0,604
0*	84,4 ± 11,9 (70,0 - 105,0)	82,1 ± 7,7 (69,0 - 90,0)	75,4 ± 8,1 (65,0 - 86,0)	0,292
15	74,6 ± 18,5 (47,0 - 101,0)	75,6 ± 7,1 (63,0 - 83,0)	65,4 ± 16,4 (35,0 - 85,0)	0,425
30	74,1 ± 20,9 (54,0 - 109,0)	79,4 ± 15,9 (62,0 - 110,0)	62,7 ± 13,1 (46,0 - 78,0)	0,161
45	71,0 ± 22,1 (45,0 - 105,0)	80,9 ± 18,9 (58,0 - 118,0)	64,7 ± 10,4 (46,0 - 78,0)	0,175
60	71,6 ± 22,3 (46,0 - 101,0)	87,7 ± 20,5 (61,0 - 128,0)	63,4 ± 13,9 (36,0 - 78,0)	0,073
75	67,7 ± 22,7 (33,0 - 100,0)	84,9 ± 15,3 (58,0 - 103,0)	64,6 ± 12,8 (40,0 - 78,0)	0,105
90	68,4 ± 19,4 (45,0 - 99,0)	86,7 ± 19,4 (51,0 - 107,0)	66,3 ± 11,5 (43,0 - 76,0)	0,077
P	0,390	0,105	<0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı

Ortalama Kan Basıncı



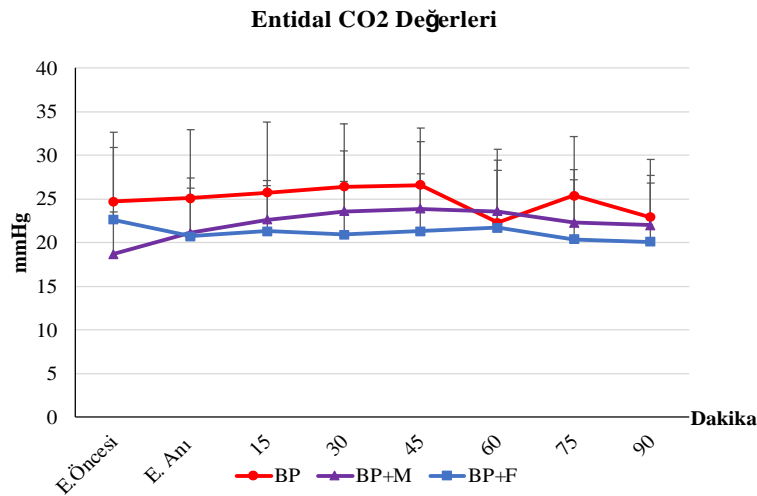
Şekil 4.17. Gruplarda ortalama kan basıncı (mm/Hg) düzeyleri

Operasyon anında ölçülen end-tidal CO₂ her üç grup için aşağıdaki Tablo 4.20’de verilmiştir. Gerek grup içi gerek gruplar arası karşılaştırmada end-tidal CO₂ düzeyleri arasında istatistiksel bir fark belirlenmedi (Tablo 4.20; Şekil 4.18).

Tablo 4.20. Gruplardaki epidural öncesi, epidural anı ve intraoperatif End-tidal CO₂ sonuçları

ZAMAN (Dakika)	BP (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+M (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	BP+F (X±SD; mm/Hg) (min-mak)	P
EÖ	24,7 ± 7,9 (18,0 - 39,0)	18,7 ± 4,8 (12,0 - 26,0)	22,6 ± 8,3 (13,0 - 32,0)	0,447
0*	25,1 ± 7,8 (18,0 - 36,0)	21,1 ± 5,1 (12,0 - 28,0)	20,7 ± 6,7 (10,0 - 30,0)	0,595
15	25,7 ± 8,1 (18,0 - 42,0)	22,6 ± 4,5 (18,0 - 32,0)	21,3 ± 5,2 (14,0 - 30,0)	0,483
30	26,4 ± 7,2 (19,0 - 40,0)	23,6 ± 6,9 (17,0 - 35,0)	20,9 ± 6,1 (15,0 - 30,0)	0,263
45	26,6 ± 6,5 (19,0 - 38,0)	23,9 ± 7,7 (18,0 - 36,0)	21,3 ± 6,6 (14,0 - 31,0)	0,176
60	22,3 ± 6,0 (17,0 - 34,0)	23,6 ± 7,1 (17,0 - 35,0)	21,7 ± 7,7 (11,0 - 35,0)	0,961
75	25,4 ± 6,8 (17,0 - 36,0)	22,3 ± 6,1 (18,0 - 32,0)	20,4 ± 6,8 (11,0 - 30,0)	0,555
90	22,9 ± 6,6 (11,0 - 30,0)	22,0 ± 5,7 (17,0 - 32,0)	20,1 ± 6,7 (11,0 - 30,0)	0,676
P	0,151	0,821	0,574	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı



Şekil 4.18. Grupların End-tidal CO₂ (mm/Hg) düzeyleri

İzofluran bulguları

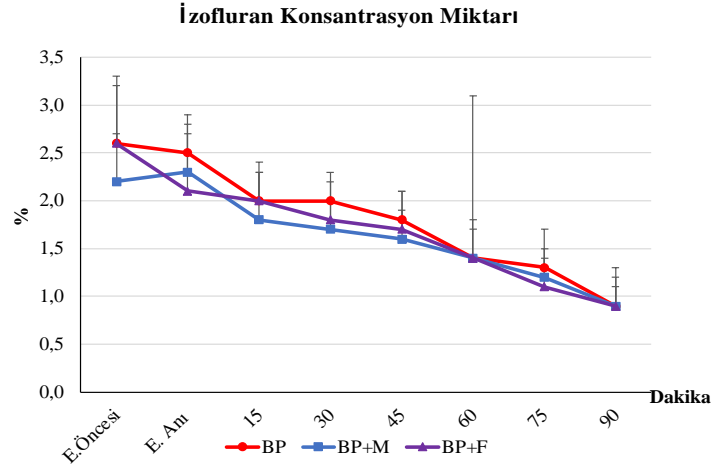
Operasyon anında kullanılan izofluran konsantrasyonları karşılaştırıldığında grupların EAA öncesinde ($p = 0,243$) ve EAA sonrasında, 0. dakikadan 90. dakikaya kadar, 15 dakika aralıklarla yapılan ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel önem belirlenmedi (Tablo 4.21, Şekil 4.19).

Diğer yandan tüm gruplarda kullanılan izofluran konsantrasyonunun EAA öncesi ve EAA 0. dakikadan itibaren azalarak 90. dakikada en düşük düzeyine ulaştığı görüldü (Tablo 4.21, Şekil 4.19).

Tablo 4.21. Operasyon anında kullanılan izofluran konsantrasyon miktarları

ZAMAN (Dakika)	BP ($X \pm SD$; %) (min-mak)	BP+M ($X \pm SD$; %) (min-mak)	BP+F ($X \pm SD$; %) (min-mak)	P
EÖ	2,6 \pm 0,7 (2,0 - 3,5)	2,2 \pm 0,6 (1,5 - 3,0)	2,6 \pm 0,5 (2,0 - 3,0)	0,243
0*	2,5 \pm 0,4 (2,0 - 3,0)	2,3 \pm 0,6 (1,5 - 3,0)	2,1 \pm 0,5 (1,5 - 3,0)	0,351
15	2,0 \pm 0,3 (1,5 - 2,5)	1,8 \pm 0,4 (1,0 - 2,0)	2,0 \pm 0,5 (1,5 - 3,0)	0,616
30	2,0 \pm 0,3 (1,5 - 2,5)	1,7 \pm 0,4 (1,0 - 2,0)	1,8 \pm 0,3 (1,5 - 2,0)	0,272
45	1,8 \pm 0,3 (1,2 - 2,0)	1,6 \pm 0,4 (1,0 - 2,0)	1,7 \pm 0,3 (1,5 - 2,0)	0,491
60	1,4 \pm 1,7 (1,0 - 2,0)	1,4 \pm 0,4 (1,0 - 2,0)	1,4 \pm 0,3 (1,0 - 2,0)	0,179
75	1,3 \pm 0,4 (1,0 - 2,0)	1,2 \pm 0,4 (0,7 - 2,0)	1,1 \pm 0,2 (1,0 - 1,5)	0,820
90	0,9 \pm 0,2 (0,5 - 1,0)	0,9 \pm 0,4 (0,2 - 1,5)	0,9 \pm 0,3 (0,2 - 1,0)	0,794
P	<0,001	<0,001	<0,001	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı



Şekil 4.19. Operasyon süresince grupların tükettiği izofluran konsantrasyonları

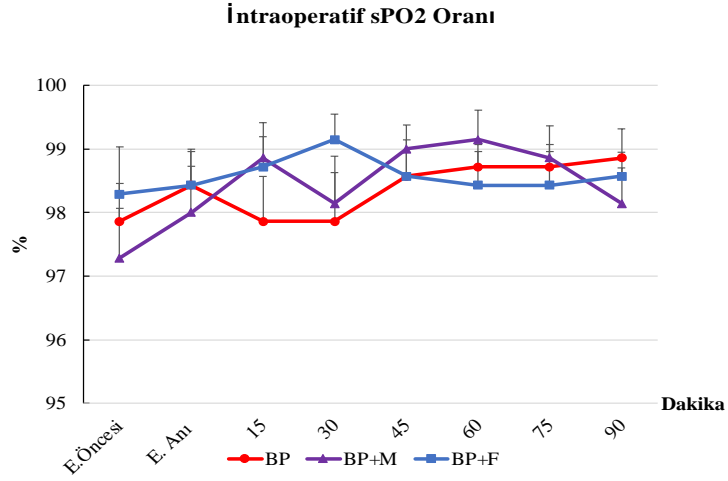
SpO₂ Bulguları

Operasyon süresi boyunca gerek grup içi gerekse gruplar arası karşılaştırılmasında SpO₂ düzeyleri arasında herhangi bir istatistik fark belirlenmedi (Tablo 4.22; Şekil 4.20).

Tablo 4.22. Gruplarda operasyon anında SpO₂ konsantrasyonları

ZAMAN (Dakika)	BP (X±SD; %) (min-mak)	BP+M (X±SD; %) (min-mak)	BP+F (X±SD; %) (min-mak)	P Değeri
EÖ	97,9 ± 0,6 (96 - 100)	97,3 ± 0,8 (95 - 100)	98,3 ± 0,7 (95 - 100)	0,447
0*	98,4 ± 0,5 (96 - 100)	98,0 ± 0,8 (96 - 100)	98,4 ± 0,6 (96 - 100)	0,595
15	97,9 ± 0,7 (96 - 100)	98,9 ± 0,6 (96 - 100)	98,7 ± 0,5 (97 - 100)	0,483
30	97,9 ± 0,8 (95 - 100)	98,1 ± 0,7 (95 - 100)	99,1 ± 0,4 (97 - 100)	0,263
45	98,6 ± 0,4 (98 - 100)	99,0 ± 0,4 (97 - 100)	98,6 ± 0,6 (96 - 100)	0,176
60	98,7 ± 0,4 (98 - 100)	99,1 ± 0,5 (97 - 100)	98,4 ± 0,5 (96 - 100)	0,961
75	98,7 ± 0,4 (98 - 100)	98,9 ± 0,5 (96 - 100)	98,4 ± 0,5 (96 - 100)	0,555
90	98,9 ± 0,5 (98 - 100)	98,1 ± 0,6 (96 - 99)	98,6 ± 0,4 (97 - 100)	0,676
P	0,151	0,821	0,574	

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı

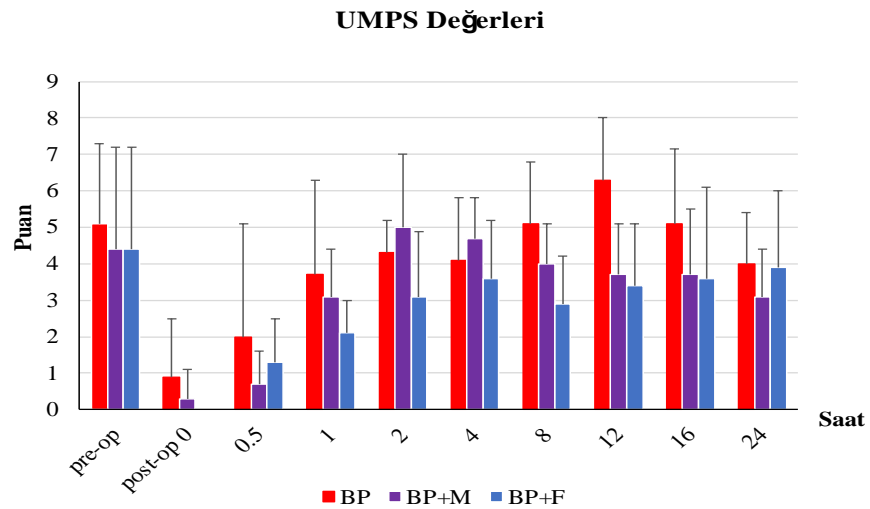


Şekil 4.20. Gruplarda introperatif SpO₂ oranı (%)

UMPS Bulguları

Preoperatif ve postoperatif UMPS puanları Tablo 4.23'te verilmiştir. Preoperatif değerlendirmede grupların UMPS değerleri arasında istatistiksel fark belirlenmedi ($p=0,658$). Postoperatif değerlendirmede ise 8. ve 12. saatlerin UMPS değerlerinin BP+F grubunda (sırasıyla 2,86 ve 3,45) BP (sırasıyla 5,14 ve 6,29) ve BP+M (sırasıyla 4,00 ve 3,71) grubuna göre istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,041$ ve $p=0,014$) (Tablo 4.23, Şekil 4.21).

Grup içi değerlendirmede ise 0. saatten 24. saate kadar grupların UMPS değerlerinin arttığı ve istatistiksel önem şekillendiği belirlendi (Tablo 4.23, Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Gruplarda belirlenen UMPS değerleri (puan)

Tablo 4.23. Gruplardaki preoperatif ve postoperatif UMPS ağrı skorlaması sonuçları

ZAMAN (saat)	BP (X±SD) (min-mak)	BP+M (X±SD) (min-mak)	BP+F (X±SD) (min-mak)	P	
Preoperatif	5,1 ± 2,2 (2 - 7)	4,4 ± 2,8 (2 - 1)	4,4 ± 2,8 (2 - 1)	0,658	
P O S T O P E R A T İ F	0*	0,9 ± 1,6 (0 - 4)	0,3 ± 0,8 (0 - 2)	0	0,313
	0,5	2,0 ± 3,1 (0 - 8)	0,7 ± 0,9 (0 - 2)	1,3 ± 1,2 (0 - 3)	0,676
	1	3,7 ± 2,6 (1 - 8)	3,1 ± 1,3 (2 - 5)	2,1 ± 0,9 (1 - 4)	0,331
	2	4,3 ± 0,9 (3 - 6)	5,0 ± 2,0 (3 - 8)	3,14 ± 1,8 (1 - 5)	0,353
	4	4,1 ± 1,7 (2 - 6)	4,7 ± 1,1 (3 - 6)	3,6 ± 1,6 (2 - 6)	0,401
	8	5,1 ± 1,7 ^a (3 - 8)	4,0 ± 1,1 ^{ab} (2 - 5)	2,9 ± 1,3 ^b (1 - 5)	0,017
	12	6,3 ± 1,7 ^a (3 - 8)	3,7 ± 1,4 ^b (1 - 5)	3,4 ± 1,7 ^b (1 - 5)	0,011
	16	5,1 ± 2,0 (2 - 8)	3,7 ± 1,8 (1 - 6)	3,6 ± 2,5 (1 - 8)	0,244
24	4,0 ± 1,4 (2 - 6)	3,1 ± 1,3 (1 - 5)	3,9 ± 2,1 (2 - 8)	0,597	
P	0,001	<0,001	<0,001		

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı

VAS Bulguları

Görsel analog skalasında preoperatif değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel önem görülmedi ($p = 0,505$). Postoperatif değerlendirme ise UMPS ile benzer olarak VAS değerlerinin 8. ve 12. saatte sırasıyla BP+F grubu değerleri diğerlerinden istatistiksel olarak önemli olacak şekilde düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,004$) (Tablo 4.24, Şekil 4.22).

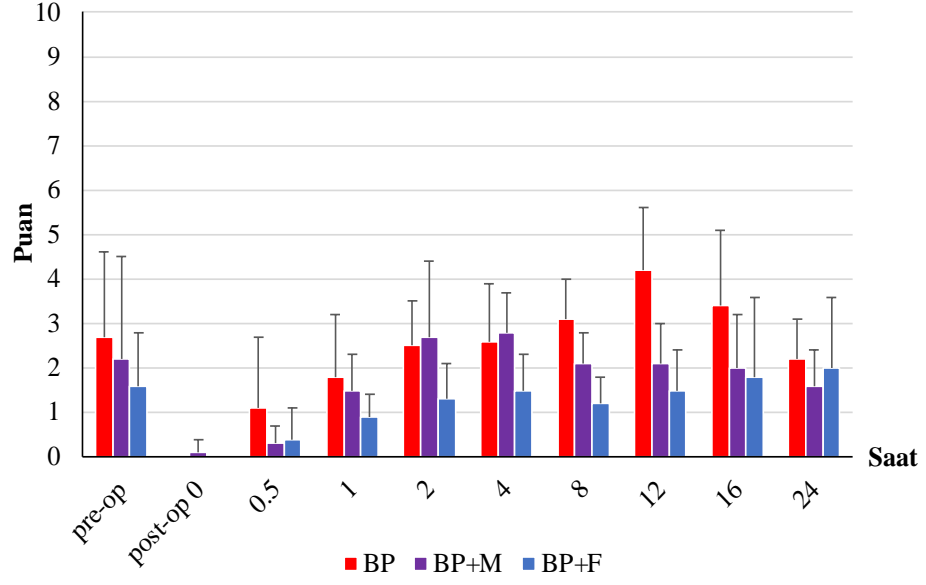
Grup içi değerlendirmede ise 0. saatten 24. saate kadar grupların VAS değerlerinin arttığı ve istatistiksel önem şekillendiği belirlendi (Tablo 4.24, Şekil 4.22).

Tablo 4.24. Gruplardaki preoperatif ve postoperatif VAS ağrı skorlaması sonuçları

ZAMAN (saat)	BP (X±SD) (min-mak)	BP+M (X±SD) (min-mak)	BP+F (X±SD) (min-mak)	P	
Preoperatif	2,7 ± 1,9 (0,4 - 5,3)	2,2 ± 2,3 (0,3 - 6,4)	1,6 ± 1,2 (0,4 - 3,2)	0,505	
P O S T O P E R A T İ F	0*	0	0,1 ± 0,3 (0 - 0,8)	0	-
	0,5	1,1 ± 1,6 (0 - 4,1)	0,3 ± 0,4 (0 - 1,0)	0,4 ± 0,7 (0 - 1,5)	0,718
	1	1,8 ± 1,4 (0,5 - 4,1)	1,5 ± 0,8 (0,6 - 2,7)	0,9 ± 0,5 (0,2 - 1,9)	0,379
	2	2,5 ± 1,02 (1,0 - 3,8)	2,7 ± 1,7 (0,8 - 4,6)	1,3 ± 0,8 (0,3 - 2,4)	0,175
	4	2,6 ± 1,3 (1,2 - 4,5)	2,8 ± 0,9 (1,5 - 4,0)	1,5 ± 0,8 (0,4 - 2,5)	0,069
	8	3,1 ± 0,9 ^a (2,2 - 5,2)	2,1 ± 0,7 ^a (0,7 - 2,9)	1,2 ± 0,6 ^b (0,4 - 1,7)	0,001
	12	4,2 ± 1,4 ^a (1,6 - 5,5)	2,1 ± 0,9 ^b (0,3 - 3,2)	1,5 ± 0,9 ^b (0,3 - 3,2)	0,004
	16	3,4 ± 1,7 (1,0 - 5,5)	2,0 ± 1,2 (0,4 - 3,6)	1,8 ± 1,8 (0,4 - 5,6)	0,178
24	2,2 ± 0,9 (1,1 - 3,5)	1,6 ± 0,8 (0,3 - 2,5)	2,01 ± 1,6 (0,8 - 5,6)	0,594	
P	0,001	<0,001	<0,001		

BP: Bupivakain, M: Morfin, F: Fentanil, EÖ: Epidural öncesi; *Epidural anı

VAS değerleri



Şekil 4.22. Graplarda belirlenen VAS değerleri (puan)

Komplikasyon ve Yan etkiler

Sunulan bu tez çalışmasında gerek operasyon anında gerekse postoperatif surete köpeklerin hiçbirinde anesteziye ya da operasyona bağlı ciddi bir sorunla karşılaşılmadı.

Komplikasyon olarak %4,8 (1/21) oranında epidural enjeksiyon sırasında kanülün ucundan kan geldiği görüldü. Bu olguda kanama durduktan sonra lumbosakral boşlukta başka bir yerden tekrar girilerek EAA gerçekleştirildi (Şekil 4.23).

Çalışmaya alınan köpeklerin %4,8 (1/21)'inde postoperatif 75. günde epidural bölgede kıl uzamasının geciktiği belirlendi (Şekil 4.24). Operasyon bölgesi ile lumbosakral bölge aynı gün tıraş edildi ve operasyon bölgesindeki kılların lumbosakral bölgeye göre daha hızlı uzadığı belirlendi. Bu hasta BP+F grubundaydı, dolayısıyla bu grupta kıl uzamasının gecikme oranı %14,3 (1/7) olarak belirlendi.

Olguların postoperatif 24 saat takibinde ise hiçbir hayvanda üriner retensiyon, üriner inkontinans veya konstipasyon gibi komplikasyonlar görülmedi.



Şekil 4.23. Epidural enjeksiyon sırasında kan geldikten sonra tuhi iğnesinin tekrar konumlandırılması



Şekil 4.24. BP+F grubunda bir olguda postoperatif 75. günde epidural bölgede kıl uzaması gecikmesi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epidural anestezi/analjezi veteriner hekimlik cerrahi uygulamalarında 1950'lerde Amerika ve Avrupa'da yaygın olarak kullanılan bir teknik olmasına rağmen bilimsel ve teknolojik gelişmelere bağlı olarak gerek enjektabl gerekse inhalasyon anestezi için geliştirilen anestezi ilaçlarının ortaya çıkması ve anestezi ekipmanlarına ulaşılabilirliğin artması nedeniyle takip eden yıllarda EAA uygulanmasında azalma başlamıştır. Ancak 1980'lerin sonlarına doğru opioidlerin omurilik üzerindeki analjezik etkilerinin belirlenmesi EAA'yı tekrar ön plana çıkarmaya başlamış, veteriner hekimlikte analjezi/anestezi sağlamak için intraperatif ve postoperatif uygulamalar yeniden önem kazanmıştır (Valverde, 2008). İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalar epidural ve spinal anestezinin dikkatli uygulandığında güvenli prosedürler olduğunu, hatta ağrı yönetiminde sistemik opioidlere eşit veya onlardan daha iyi etki gösterdiğini ve hatta operasyon sonrası stres belirteçlerindeki artışı engellediğini göstermiştir. Dahası EAA'nın köpeklerde perianestetik mortalite riskinde azalmaya yardımcı olduğu belirlenmiştir. Benzer özelliklere sahip köpek gruplarından oluşturulan bir çalışmada, EAA uygulanan köpeklerde ölüm oranında 1000'de 3 azalma şekillenirken, uygulanmayanlarda bu oran 1000'de 8 oranında kalmıştır (Martin-Flores, 2019).

Epidural anestezi/analjezinin düzgün bir şekilde yapılması için dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır, ilaca dair özellikler bunlardan birisidir. Epidural olarak kullanılacak ilaç/lar analjezi veya anesteziyi sağlamalı, minimal motor blokaja neden olmalı ve sistemik etkileri en az olmalı ya da hiç olmamalıdır. Hangi ilacın kullanılacağına ise istenilen analjezi/anestezinin derecesi ile süresine ve bloke edilecek bölgeye göre karar verilir (Valverde, 2008). Bu nedenle gerek beşeri hekimlikte gerekse veteriner hekimlikte çok sayıda ilaç epidural olarak tek başına ya da kombinasyon olarak denenmiştir. Ancak her ilacın veya kombinasyonun kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Örneğin, $\alpha 2$ -agonistlerin epidural boşluktan sistemik emiliminin özellikle kedilerde kusma gibi bazı istenmeyen etkilere yol açabilmektedir (Duke et al., 2019).

Bu noktada epidural uygulanan ilaçların etki mekanizmasını bilmek gereklidir çünkü uygulama tekniği, verilen ilacın hacmi verilme hızı gibi yan etkilerin/komplikasyonların ortaya çıkmasında etkili olan önemli noktalardan bir tanesidir. Epidural uygulanan ilaç üç yoldan alınır/dağılır: 1) epidural damar ağı

aracılığıyla sistemik emilim olur, 2) epidural yağ dokusu tarafından oluşturulan sekestrasyon ve 3) BOS ve omurilik tarafından emilim (Gourlay et al., 1987). Bu üç faktör ilacın fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak etki gösterir. Başka bir ifade ile lokal anestezipler ile opioidlerin veya α 2-agonistlerin epidural uygulanmasında alınan cevaplar bu yüzden farklılık göstermektedir (Jones, 2001).

İlaç kullanımında bir diğer nokta, doz artırmadan hatta azaltarak, ilaçların birbirlerinin etkisini artırmasıdır (Jones, 2001). Günümüzde bu yöntem antibiyotik tedavisinden kanser tedavisine kadar birçok alanda kullanıldığı gibi EAA uygulamalarında da kullanılmaktadır. Postoperatif analjezide en etkili ilaç sınıfının opioidler olduğu ve epidural uygulandıklarında parenteral uygulamalarından daha uzun etki süresine sahip oldukları bilinmektedir (Karlı ve ark., 2021). Bu nedenle, lidokain+ketamin, ketamin-dexmedetomidine gibi çok sayıda kombinasyon denemelerinden elde edilen sonuç EAA'da lokal anestezi+opioid kombinasyonunun daha etkili olabileceği yönündedir. Bu kombinasyonda lokal anestezi sinir iletimini bloke ederek dokunma ve ağrı algısını beraber etkilerken, opioidler omurilikte bulunan opioid reseptörlerini etkileyerek ağrıyı azaltır/giderir. Başka bir ifade ile kombine kullanım anılan ilaçların tek başlarına kullanılmalarından daha etkilidir (Karlı ve ark., 2021).

Epidural analjezi/anestezi amacıyla morfin ve fentanil en çok kullanılan opioidlerdir ve özelliklerinden kaynaklanan farklı etkileri vardır. Burada kast edilen özellik ilacın lipofilitesi ve hidrofilitesidir; lipofilitte sistemik emilimi, yağ tarafından tutulumu ve epidural ve intratekal boşluklar arasındaki serbest hareketi artırırken hidrofilitte tam tersi etkilere sahiptir. Bu özellikler nedeniyle epidural uygulanan ilaçların spinal etki yanında sistemik etkisi ile de karşılaşılabilir. Fentanil gibi lipofilik ilaçlarda hızlı vasküler emilimden kaynaklanan sistemik etkiler şekillenebilir ve buna bağlı olarak bu ilaçların analjezik etkilerine sedasyon da eşlik edebilirken morfin gibi hidrofilik ilaçlarda ise sistemik emilim daha az olduğu için spinal etki daha yoğun olarak görülür. Bununla birlikte epidural olarak 0,1 mg/kg dozda uygulanan morfinin etkisi 20-60 dk içinde başlamakta ve 16-24 saat kadar sürmektedir (Jones, 2001). Fentanil ise uygulamadan hemen sonra <1dk içinde etki göstermeye başlar ve 3-5 saate kadar etkisini devam ettirir (Naganobu et al., 2004).

Günümüzde evde ve sokakta kedi ve köpek bakımının artması bu hayvanlarda görülen sorunların artmasına da yol açmıştır. Özellikle ülkemizde kedi köpek sahiplerinin Avrupa ülkelerine göre daha az bilgili olması ve sokak hayvanı popülasyonunun daha çok olması gibi hazırlayıcı nedenlerin sonucunda şekillenen arka ekstremite kırıkları bu sorunlar arasında önemli yer tutmaktadır. Ülkemizde en sık yapılan ortopedik operasyonlar arasında yer aldığını düşünülmektedir. Bu noktada gerek cerrahi girişimin doğasından (Hansen et al., 1997; Horta et al., 2015) gerekse kırığın doğasından kaynaklanan ciddi bir ağrı söz konusudur (Karlı ve ark., 2021). Son yıllarda hızla gelişen ortopedi operasyon teknik ve teknolojisi sayesinde daha az komplikasyon ile daha hızlı bir yürüme ve iyileşme sağlanmasına rağmen yumuşak doku cerrahisi, toraks cerrahisi gibi cerrahi girişimlerde olduğu üzere ortopedi operasyonlarında şekillenen ağrının yönetilmesi hala önemini korumaktadır. Hatta literatür ve bilgi artışı, değişen tutumlar ve hayvan refahına yönelik artan duyarlılık, veteriner hekimlik uygulamalarında ağrıya karşı duyarlılığı ve onu tedavi etme isteğini artırmıştır. Ayrıca, cerrahi girişimin büyüklüğünün veya yan etki oranının önemi olmadan, operasyon sonrası ağrı yönetiminin/tedavisinin, daha iyi ve daha tatmin edici bir iyileşme ile sonuçlandığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, ağrının zararlı fizyolojik etkilerinin üstesinden gelmek, insani ve etik kaygıları gidermek için, cerrahi işlemlere tabi tutulan tüm hayvanlarda ameliyat sonrası ağrının giderilmesi gerekir (Dzikiti et al., 2006).

Bu nedenlerle, veteriner hekimlikte pelvis ve arka ekstremite operasyonlarında EAA lokal anesteziğin ve opioidlerin epidural uygulamaları yaygın olarak kullanılmaktadır (Troncy et al., 2002). Ancak yaptığımız araştırmaya göre bu kombinasyonun köpek arka ekstremite kırıklarında denendiği çalışmalarda, bazı intraoperatif monitörizasyon parametreleri ile ağrı skalaları kullanılarak ya da bazı stres belirteçleri kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Stres belirteçlerinin, kan gazı analizlerinin, klinik gözlem ve monitörizasyonların dahil olduğu morfin ve fentanilin karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışma köpeklerde henüz yapılmamıştır ve arka ekstremite kırıklarında EAA amacıyla yapılan lokal anestezi+opid kombinasyonunun sistemik etkisi değerlendirilmemiştir.

Bu nedenle, sunulan tez çalışmasında köpeklerde arka ekstremite kırık operasyonlarında, bupivakainin iki farklı opioid (morfin ve fentanil) ile kombine edilerek epidural uygulanması ile sağlanan analjezi/anestezi etkinliğinin; 1) serum

kortizol, 2) arteriyel kan gazları, 3) intra-operatif monitörizasyon, 4) UMPS ve VAS puanı ve son olarak 5) yan etki/komplikasyon kriterleri düzeylerinde araştırılması amaçlanmıştır.

Serum Kortizol Düzeyleri

Kortizol kardiovasküler, metabolik, immunolojik ve hemostatik fonksiyonlara sahip olan ana glukokortikoid (Anderson, 1998) olarak fizyolojik uyarılara ve strese yanıt olarak adrenal bezlerden sentezlenen ve salınan steroid yapılı hormonlardır (Miller and Auchus, 2011). Sirkadiyen ritim şeklinde gerçekleşen kortizol salınımı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini tarafından düzenlenir. Suprakiazmatik çekirdekte gelen uyarılar, hipotalamusun para-ventriküler çekirdeğini kortikotropin salgılayan hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP) salgılaması için uyarır. Anılan hormonlar ise hipofiz ön lobunu etkileyerek kortikotrof hücreleri harekete geçirir ve adrenokortikotropin hormonu (ACTH) salgılatır. Sistemik dolaşıma giren ACTH, adrenal korteks üzerinde etki göstererek kortizol sentezini ve salınmasını uyarır (Webster et al., 2002). Kortizolün önceden sentezlenmesi ve depolanması söz konusu değildir, gerektiğinde ACTH etkisi ile hızla sentezlenerek sistemik dolaşıma katılır (John and Buckingham, 2003). Normalde, sirkadian ritminde salgılanan kortizol sabah saatlerinde kanda en yüksek gece saatlerinde ise en düşük düzeyindedir (Lee, 2015) ancak stres durumlarında hemen salgılanır. Stres 'bir organizmanın homeostazisine yönelik tehditler veya tehditlerin öngörülmesi' olarak anılmaktadır (Karatsoreos and McEwen, 2011). Dolayısıyla stres olayları, çevreye uyum için homeostazda değişikliklere neden olan herhangi bir uyarı olarak anlaşılabilir. Homeostazdaki bu değişikliklere 'allostasis' adı verilir; bu durum, kalp hızının veya kan basıncının artması ve sistemik metabolizmanın artmasıyla örneklenebilir (McEwen,1998). Burada HPA eksenini, homeostazi korumaya/yeniden sağlamaya çalışan, stres yanıtının adaptasyon bileşeninden sorumlu olan merkezi stres yanıt sistemi olarak görev yapar ve stres tepkisi olarak isimlendirilen bu süreç birçok patolojik süreç ve hastalıkta şekillenir (Ramamoorthy and Cidlowski, 2016). Bu nedenle allostatik yükün biyobelirteçleri yaklaşımakta olan hastalıkların kümülatif biyolojik risklerini ölçmek ve tahmin etmek için kullanılabilir ve bunlar, hastalıkların 'ön evresini' tespit etmek için ideal göstergelerdir (Staufenbiel et al., 2013). Allostasisde katekolaminler gibi otonom sinir sistemi, metabolik hormonlar ve çeşitli sitokinler devreye girer (Karatsoreos and

McEwen, 2011; McEwen,1998). Bunlar arasında ‘glukokortikoid çağlayanı hipotezi’ kavramından hareketle üzerinde en çok durulan konu kortizoldür (Sapolsky et al., 2002). Bu hipotez, aşırı stres durumunda kortizolün nasıl ve neden patofizyolojiyle ilişkilendirilebileceğini açıklamak için kullanılmaktadır. Psikolojik ve fiziksel stresler dolaşımdaki kortizol düzeylerini artırır. Akut durumda artan kortizol, vücuda daha fazla enerji sağlamak için katabolik süreçleri artırarak adaptif tepkileri tetikler ve geri tepkime ile mekanizması devreye girerek kortizolü bazal seviyeye düşürür (Mizoguchi et al., 2003). Kronik stres durumunda ise sürekli salgılanan kortizol geri tepki mekanizmasını başlatan hipokampal ve kortikal nöronlarda hasara yol açtığı için kortizol düzeyleri yüksek seviyelerde seyredebilir (Sapolsky et al., 2002). Diğer yandan kronik ağrı varlığında glukokortikoidin uzun süreli salgılanmasının oluşturduğu negatif geri bildirim nedeniyle serum kortizol düzeyinde bir azalma görülür (Sharma et al, 2019; Alekseeva et al., 2020). Ayrıca hayvanlar kan alınma protokollerine uyum sağlayabilmektedir ve bu daha sonraki örneklemelerde psikojenik stresin serum kortizol seviyesini etkilememesine yol açarak serum kortizol düzeylerinin daha düşük çıkmasına neden olabilir (Srithunyarat, 2017; Yuki et al., 2019). Bu nedenle serum kortizol düzeyleri kronik ağrıdan daha ziyade akut ağrı için kullanışlı bir biyobelirteç olabilir (Markovszky,2020).

Bununla birlikte moleküler ağırlığının düşük olması ve lipofilik doğası nedeniyle kortizol pasif diffüzyon ile hücreye girer ve bu özelliği nedeniyle birçok vücut sıvısından kortizol ölçülebilir (Miller, 2008). Örneğin salya/tükürükte bulunan kortizol kandaki biyolojik olarak aktif serbest kortizol ile bir denge halinde bulunur, kandaki konsantrasyonun artması diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarının da artmasına sebep olur (Meunier, 2021). Bu özellikleri nedeniyle kortizol özellikle kronik stres olmak üzere akut stresin ve ağrının biyobelirteci olarak beşerî ve veteriner hekimlikte kullanılabilir (Kona-Boun et al., 2006).

Ağrı “zararlı uyaranları takiben nosiseptif yolların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan duygusal ve duyusal algıların bir toplamı” olarak ifade edilmektedir (Melzack, 1999) bu yönü ile stres her ne kadar ağrıdan farklı olsa da ve ağrı ile çok keskin bir şekilde bağlantılı olan bir olgudur (Abdallah and Geha, 2017; Sibille et al., 2012).

Hastalığın/travmanın kendisi, operasyonun kendisi ve oluşan ağrı, analjezi ve anestezinin neden olduğu huzursuzluk, insan teması/muamelesi ve hospitalizasyon süreci gibi çeşitli etkenler cerrahi prosedürün doğasında vardır ve bu etkenlerin her biri hayvanlar için önemli bir stres kaynağıdır (Jirkof et al., 2013; Hekman et al., 2014; Stuart and Robinson, 2015). Birçok çalışmada yukarıdaki sürecin strese yol açtığı kanıtlanmıştır (Nenadović et al., 2017). Bu çalışmalarda kortizol düzeylerinin post-operatif dönemde pre-operatif döneme göre önemli oranda arttığı belirlenmiştir (Hansen et al., 1997; Devitt et al., 2005; Fantoni et al., 2015; Fox et al., 1998). Benzer şekilde Kona-Boun et al., (2006)'da ağrı bulguları olan köpeklerde serum kortizol düzeylerinde yükselme şekillendiğini belirlemiştir.

Kang et al., (2022) ciddi yumuşak doku ve ortopedik cerrahi genişim yapılan köpeklerde serum kortizol düzeylerini değerlendirdiklerinde; operasyon sonrası verilen sabit doz infüzyon (remifentanil hidroklorür 0,1–0,3 mcg/kg/dak IV veya tramadol-lidokain-ketamin IV; tramadol 0,1–1,3 mg/kg/saat; köpeğin ağrı şiddetine göre lidokain 0,6–3,0 mg/kg/saat; ketamin 0,12–1,2 mg/kg/saat) veya bolus butorfanol (0,1–0,2 mg/kg IV) uygulamalarının serum kortizol düzeylerinde önemli oranda düşüş sağladığını belirlemiştir.

Bir çalışmada değişik ırk, yaş, vücut ağırlığındaki köpeklerden oluşan ve 14 travmatik kemik kırıklı (arka ekstremite ve pelvis) köpek ile 30 elektif ovariohisterektomi yapılan sağlıklı köpek kullanılmıştır. Bu çalışmada serum kortizol düzeyinin travmatik kırıkları olan hastalarda sağlıklı olanlara göre istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğu ayrıca çalışmaya dahil edilmeden önce herhangi bir analjezik ilaç uygulanmayan köpeklerin serum kortizol düzeyinin uygulanan köpeklere göre önemli oranda yüksek olduğu belirlenmiştir. (Srithunyarat, 2017). Bunun nedeninin ise kırığı olan köpeklerde uzun süren ağrının yol açtığı HPA eksenindeki down regülasyon olabileceği belirtilmiştir. Benzer veri kronik ağrı ve stres bozuklukları ile ilgili başka çalışmalarda da ortaya koyulmuştur (Rijnberk and Kooistra, 2010; Tennant, 2013; Muhtz et al., 2013).

Davila ve ark. (2013) tek taraflı çapraz bağ hastalığı olan 30 yetişkin köpeği osteotomi sonrası akut ağrılarını değerlendirmek üzere tramadol, firocoxib, ve tramadol-firocoxib kombinasyonu uyguladıkları üç gruba ayırmışlar ve serum kortizol değerleri arasında istatistiksel fark olmadığını bulmuşlardır. Benzer şekilde elektif ovariohisterektominin yapıldığı başka çalışmada da operasyon sonrası

kortizol düzeyleri yüksek olmasına rağmen olguların serum kortizol düzeyleri arasında istatistiksel farklılık olmadığı belirlenmiştir (Merema et al., 2017).

Serum kortizol düzeyinin eşik değerleri ile ağrı arasında bir korelasyon bulunmaya çalışıldığında; eklem ağrısı olan köpeklerde 1,6 µg/ dl veya daha yüksek düzeydeki değerlerin köpeklerin ıstırap çektiğine dair bir gösterge olabileceği ancak yanlış pozitif sonuçların da görülebileceği belirlenmiştir ve eklem ağrısı ile ilişkili olma ihtimalinin düşük olduğu belirlenmiştir (Feldsien et al., 2010). Akut gastiritisli köpeklerde 5,59 µg/dl civarında olan serum kortizol düzeyi sağlıklı köpeklerde ortalama 0,25 µg/dl düzeyinde seyretmektedir (Dixit et al., 2018). Yuki et al. (2019) ise köpeklerde ağrı belirteci olarak 6,6 µg/dl kortizol düzeyinin eşik değer olduğunu bildirmiştir.

Sunulan çalışmada ise tüm gruplarda ve tüm örnekleme saatleri arasında istatistiksel yönden önemli bir fark çıkmamış ve tüm gruplar için serum kortizol düzeyleri 163,5 ng/ml (16,35 µg/dl) ile 241,6 ng/ml (24,16 µg/dl) arasında seyretmiştir. Yukarıdaki literatür ışığında elde ettiğimiz serum kortizol düzeyleri Yuki et al. (2019'un bildirildiği eşik değer üzerinde. Anestezi ve cerrahiye takiben yüksek serum kortizol düzeyinin, tipik nörohumoral stres tepkisinin bir parçası olduğu (Hansen et al., 1997; Sibanda et al., 2006) göz önüne alındığında yüksek serum kortizol düzeyimiz normal kabul edilebilir.

Grupların serum kortizol düzeylerinin epidural anındaki (0. dk) başlangıç düzeyleri arasında fark olması önceki çalışmalarda da (Rijnberk and Kooistra, 2010; Tennant, 2013; Muhtz et al., 2013) belirtildiği gibi kronik ağrının bir göstergesi olarak HPA aksinin duyarsızlaşmasından kaynaklanmış olabilir. Postoperatif herhangi bir analjezi yapılmayan köpeklerde serum kortizol düzeyinin yapılanlara göre daha yüksek olduğu (Kang et al., 2022) dikkate alındığında ise postoperatif 6. ve 24. saatte de serum kortizol düzeylerimizin başlangıç düzeyleri ile arasında bir fark olmaması EAA uygulamamızın başarılı olduğunu düşündürmektedir; ancak kesin bir yorum yapmaz zordur çünkü kortizol salınmasını etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Çalışmanın kırık olgularında yapılması nedeniyle ağrının kronik olması yanında kortizolün çok spesifik olmayan bir hormon olması ve seviyesinin ağrıya bağlı stresin yanı sıra korku, soğuk ve hatta anestezinin kendisine bağlı olarak değişebilmesi bu faktörler arasındadır (Nenadović et al., 2017). Ayrıca sempatik sinir sisteminin her uyarımı kortizol düzeyinin yükselmesine neden olabilir

(Markovszky,2020). Bu tez çalışmasında köpekler operasyondan 24 saat önce ve 24 saat sonra olmak üzere 48 saat hospitalize edilmiştir. Bunun yanında öngörülemeyen/belirlenmeyen etkiler ya da çok önemli bir faktör olarak bireysel özellikler ve/veya hayvanın önceki deneyimleri (Nenadović et al., 2017) veya her ne kadar köpeklerde henüz varlığı net olarak ortaya koyulmamış olsa da kortizolün sirkadiyen salınım özelliği (Kemppainen and Sartin, 1984; Giannetto et al., 2014 sonucumuzu etkilemiş olabilir.

Kortizol sonuçlarımızı değerlendirecek olursak; kortizol düzeylerini etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bu konuda sirkadiyen ritim olasılığı, hospitalizasyon gibi yukarıda bahsedilen faktörlerin dikkate alınarak planlandığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte elde ettiğimiz ortalama serum kortizol düzeyi bulgularımız EAA uygulamalarında BP grubuna yapılan morfin veya fentanil desteğinin serum kortizol düzeyinde istatistiksel bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Yukarıda açıklanan faktörler ve sonucumuz birlikte değerlendirildiğinde önceki çalışmaların da (Srithunyarat, 2017) ifade ettiği üzere serum kortizol düzeyinin ağrı varlığını tek başına gösteren ana bir kriter olamayacağını sadece bir belirteç olabileceğini ve diğer belirteçler ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Arteriyel Kan Gazları

Arteriyel kan gazı analizi, veteriner hekimlikte çeşitli klinik bozukluklar, cerrahi girişimler ve yoğun bakım sırasında hastanın oksijenlenme ve asit-baz durumunu belirlemenin ve yönetmenin önemli bir bileşenidir (Atalan ve ark., 2008; Sımeonova, 2004). Asit-baz dengesinin vücutta çeşitli enzim sistemlerinin optimum düzeyde çalışmasını sağlamak için gerekli olan dar pH aralığını korumada kritik önemi bulunmaktadır (Kellum, 2000). Kan pH düzeyindeki normalden küçük sapmalar bile vücuttaki enzim aktivitesinde ve kimyasal reaksiyonlarda belirgin değişikliklere neden olabilir (Cunningham, 2002). Şekillenen akut değişiklikler hücre, organ ve organizma düzeyinde güçlü düzenleyici etkileri başlatabilir (Kellum, 2000). Kan pH dengesini korumak için tampon sistemleri devreye girer, bunlar; bikarbonat, fosfatlar ve proteinlerdir. Buna ek olarak akciğer ve böbrekler de asit-baz homeostazisinde önemli bir rol oynar (Cunningham, 2002).

Hayvanlarda asit-baz dengesinin bozulması genellikle asıl hastalık sürecinin sonucunda şekillenmektedir. Başka bir ifade ile ana hastalığın bulgularından birisidir. Ancak bazı durumlarda asit-baz dengesindeki bir bozukluk asıl sorun olabilir. İster bir bulgu isterse ana neden olsun, asit-baz anormallikleri sinir sistemi fonksiyonunu, kalp debisini ve elektrolit düzeylerini doğrudan etkileyebilir (Kuleš et al., 2015).

Kan asit-baz düzeyi ölçümleri pH, pCO₂, pO₂ ve HCO₃⁻'e odaklanılır. Bu dört faktör asit-baz dengesini sağlayan karmaşık bir sistemin aşırı basitleştirilmiş bileşenleridir (Kuleš et al., 2015). Ancak kan gazı profilinin yorumlanması, elektrolit düzeyleri dikkate alınmadan eksik kalmaktadır çünkü elektrolit anormallikleri genellikle asit-baz bozukluğunun ilk belirtisidir (McGrotty and Bilbrough, 2013). Dolayısıyla yukarıda belirtilen asit-baz değerlerinin, Na⁺, K⁺, Cl⁻ gibi elektrolit düzeyleri ile beraber belirlenmesi asit-baz bozukluklarının çoğunun değerlendirilmesine (Carlson, 1997) ve müdahale edilmesine olanak sağlar (McGrotty and Bilbrough, 2013). Elektrolit düzeyinde belirlenen bir dengesizlik, yapılan sıvı tedavisinin o eksiklik için özelleştirilmesini sağlayabilir ve örneğin K⁺ gibi potansiyel olarak hayat kurtarıcı elektrolit içeren katkı maddelerinin sıvı tedavisine eklenmesine imkân sağlar (McGrotty and Bilbrough, 2013).

Kanda asit-baz dengesi ve elektrolit düzeyi sadece hastalıklardan etkilenmemektedir. Anestezi neden olduğu hipotansiyon ve hipotermi ile oksijen ve sıvı elektrolit metabolizmasını da etkilemektedir. Üstelik tek etki şeklide bu değildir; anestezik maddelerinin kendisi de hipoksi ve asidozise yol açabilir ve bu değişiklikler anestezi sonrasında iyileşmeyi etkileyebilir (Wilson, 1992). Dolayısıyla anesteziye alınmış hayvanlarda kan gazlarının takip edilmesi anestezi ve operasyonun seyrini izlemek için hekime yol gösterir (Skarada et al., 1995).

Bu nedenle sunulan doktora tez çalışmasında arteriyel kan gazlarından hem asit-baz düzeyi hem de elektrolit düzeyi, tekrarlayan örneklemeler ile takip edilmiş ve EAA amacıyla uyguladığımız ilaçların bu parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Kanın ya da başka bir sıvının asidik veya alkalik olduğu pH ile belirlenir, yani pH kanda bulunan hidrojen iyon sayısını gösterir. Vücudun hidrojen iyonlarının çoğu karbonhidrat ve protein metabolizması sonucunda elde edilir (Yap and Aw, 2011). Köpeklerde normal kan pH'sı 7.36 ± 0.005 düzeyindedir (Sarıtaş ve Göksel, 2006)

ancak anestezi esnasında kan pH düzeyleri 7,36-7,46 arasında değişebilir (Sager and McKune,2022). Metabolizma pH'yı bu aralıkta tutmak için üç farklı mekanizmayı kullanır: tampon mekanizması saniyeler içinde devreye girer, CO₂ dakikalar içinde solunum sistemini dengeler ve son olarak saatler içinde (bazen günleri bulabilir) hidrojen iyonunun atıldığı ve HCO₃'ün geri kazanıldığı böbrek sistemi gelir (Yap and Aw, 2011).

Bu çalışmada tüm grupların ortalama kan gazı pH düzeyleri 7,13 – 7,48 arasında değişmektedir ki bu sonucumuz Sager and McKune, (2022) tarafından belirtilen pH aralığının hafif dışında gözükmektedir. Ancak tüm gruplarda arteriyel pH düzeyleri birbirlerine paralel seyretmiştir ve gruplar arasında önemli bir değişiklik olmamıştır. Ancak, tüm gruplarda epidural enjeksiyondan bir saat sonra pH düzeyinde gruptaki en düşük değerlerine ulaşmış sonra yükselmeye başlamış, ikinci saatte başlangıç düzeylerini yakalamış ve altıncı saatte üzerine çıkmıştır, bu dalgalanma grupların kendi içinde önem arz etmektedir. Bu verimiz Almeida et al., (2007)'un köpekler OHE öncesinde epidural BP, BP+F ve BP+ sülfentanil uyguladıkları çalışmada her üç grupta da 60. dakikada pH düzeyindeki önemli düşüş gözledikleri çalışmaya benzerdir. Wunsch et al. (2010) bir opioid olan hidromorfonun iki farklı formunun arteriyel pH düzeylerini düşürdüklerini belirlemiştir. Ancak bu noktada pH düzeyinin düşmesini sadece EAA'ya bağlamak doğru olmayacaktır. Hayvanların genel anestezi altında olduğu ve pH düzeyini bu faktörün de etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Simeonova (2004) yaptığı çalışmada anestezik olarak halotan ve pancuronium bromide kullanıldığında ikinci saatte pH düzeyinde önemli düşüşler şekillendiğini bildirmiştir. Ayrıca, propofolün de kardiyovasküler sistem üzerine olan depresif etkisi nedeniyle kan basıncının düşmesine yol açabileceği ve bu durumun da etkili olabileceği unutulmamalıdır (Hall, 2001). Propofolün yarılanma ömrü $56,6 \pm 13,1$ dk'dır (Silva et al., 2011). Bu veri bizim çalışmamızdaki 1. saatteki pH düşüşünün nedenini açıklayabilir.

Çalışmamızda arteriyel kan pCO₂ düzeyinin seyrine bakıldığında ise pH seyrinin tam zıttının şekillendiğini görülmektedir. Burada 1. saatte pCO₂ düzeyinde önemli bir yükselme söz konusudur ve pH ile birlikte değerlendirildiğinde; bu yükselmenin metabolizmanın pH'yı korumak için literatür kaynakta (Yap and Aw, 2011) bildirildiği gibi ilk iki tampon sistemini devreye soktuğu düşünülmektedir.

Sonuçlarımızın HCO_3^- düzeylerinin neredeyse stabil seyrettiğini göstermesi nedeniyle çalışma süresince üçüncü tampon sistemin devreye girmediği kanısı oluşmuştur.

Kan pCO_2 ve HCO_3^- verilerimizi pH ile birlikte değerlendirdiğimizde, belirlemiş olduğunuz değişiklikler propofolün neden olduğu solunum depresyonuna da işaret edebilir. Bu görüşümüz Almedia ve ark. (2007)'nin çalışması tarafından da desteklenmektedir.

Normal pCO_2 aralığı kanda çözünen CO_2 miktarını yansıtır. Karbondioksit, hücrelerin iç solunumuyla üretilir ve akciğerler yoluyla (dış solunumla) vücuttan atılır (Yap and Aw, 2011). Bu nedenle hastanın solunumunu değerlendirmede kullanılır, normal düzeyinin yaklaşık 40 mmHg düzeyinde olması istenmektedir. Bu değer 35 mmHg'nın altına düşmesi hiperventilasyon, 45 mmHg üzerine çıkması ise hipoventilasyon olarak kabul edilir. Arteriyel pCO_2 düzeyinin 60 mmHg'nın üzerinde olması solunum asidozunu, 20 mmHg'nın altında olması solunum alkalozunu ifade etmektedir (Saritaş ve Göksel, 2006).

Sunulan çalışmada tüm grupların 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki ölçümlerde arteriyel pCO_2 düzeyleri arasında bir fark belirlenmemiştir. Ancak tüm grupların kendi içlerinde epidural anından 6. saate kadar olan ölçümlerde önemli oranlarda farklılıklar şekillenmiştir. Başka bir ifade ile yapılan EAA uygulamalarının arteriyel pCO_2 'yi etkilemeleri arasında fark yoktur. Ancak üç grubun da 1. saat örnekleri incelendiğinde değerlerin 38,1 mmHg ile 74,7 mmHg arasında seyrettiği görülmektedir ki bu hayvanlarda hipoventilasyon şekillendiğinin bir göstergesidir. Elde ettiğimiz sonucumuz Almeida et al., (2007)'nin yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Anılan araştırmacılar pCO_2 düzeyinde postepidural 60. dakikada önemli yükseliş olduğunu ve 360. dakikada azaldığını belirlemiştir (Almeida et al., 2007). Benzer şekilde normal ve uzatılmış etkili hidromorfon kullanan Wunsch et al. (2010) hidromorfonun her iki formunun da kontrol grubuna göre pCO_2 düzeyini 10. dk'dan itibaren artırdığını ve 360. dk'ya kadar bu şekilde devam ettikten sonra kontrol grubuna yaklaşacak şekilde azalmaya başladığını belirlemiştir.

Arteriyel pO_2 , akciğerlerin oksijeni kan dolaşımına ne kadar iyi aktarabildiğini yani oksijenizasyonu göstermektedir (Haskins, 2004). Normal pO_2 değeri 90-100 mmHg arasındadır. Bu değer 60 mmHg'nın altına düşmesi hipoksemi olarak

adlandırılır. Hipoksemi, akciğerlerin yeterince oksijen sağlayamaması veya kanın oksijeni yeterince kullanamaması sonucu ortaya çıkabilir. Hipoksemi, hipoventilasyona bağlı olarak da gelişebilir. Hipoventilasyon, akciğerlerin yeterince hava almaması durumudur (Haskins, 1996). Hipoventilasyona bağlı hipoksemi durumunda, solunumun desteklenmesi veya düzeltilmesi ile hipoksemi ortadan kaldırılabılır. Akciğerler, normal fonksiyonlarıyla alveolar-arteriyel oksijen değişimini düzenleyerek kan pO_2 'sinin normal sınırlarda kalmasını sağlarlar (Haskins, 1996).

Sunulan doktora tez çalışmasında BP ve BP+F grubunda pO_2 düzeyleri paralel seyretmiştir. Buna göre her iki grupta da EAA 0. saatten 1. saate kadar PO_2 de yükselme görülmüş, daha sonra EAA 2. saate kadar bir düşüş belirlenmiştir. Ancak morfinle kombine edilen grupta EAA 0. saatten EAA 6. saate kadar pO_2 -de sürekli bir azalma olduğu belirlenmiştir.

Yukarıda da bahsedildiği üzere HCO_3^- çok önemli bir tampon sistemidir ve böbrekler aracılığıyla devreye girerek kanda H^+ düzeyini dolayısıyla da kan pH düzeyini dengede tutmaya yardımcı olur. Özellikle pH değeri ile birlikte metabolik asidoz veya alkaloz tanısının konulmasında önemli rolü vardır. Köpeklerde normal HCO_3^- değeri $21,82 \pm 0,30$ mmol/l'dir (Skarada et al., 1995).

Almeida et al., (2007) çalışmalarında HCO_3^- düzeyinin fentanil, sulfentanil ve bupivakain uygulamından etkilenmediğini göstermiştir. Benzer sonuç Simenova (2004)'nın çalışmasında da gösterilmiştir. Bu çalışmada tüm gruplarda HCO_3^- düzeyleri 17,0 mmol/L ile 29,7 mmol/L arasında değişmiş ancak gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark oluşturmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlarımız arteriyel kan HCO_3^- düzeyinin EAA uygulamamızdan etkilenmediğini göstermektedir. Bunun yanında 1. saatte pH'nın düşüp pCO_2 'nin yükselmesi ile aynı saatte HCO_3^- düzeylerinin tüm gruplarda sayısal bir artış göstermesi birlikte düşünüldüğünde; HCO_3^- tampon sisteminin tam olmayan bir uyarımla karşılaştığını, pCO_2 'nin yükselmesinin yeterli tampon etkiyi sağladığı için HCO_3^- 'ün 2. ve 6. saatlerde artış göstermediğini düşünmekteyiz.

Opioid ilaçların kullanımında elektrolit seviyelerinin değiştiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar göstermektedir. Bunun yanısıra farklı opioid türevlerinin elektrolit seviyelerini farklı düzeylerde değiştirdikleri

belirtmiştir (Quintavalla et al., 2022). Yapılan tez çalışmasında BP+F grubunda Na⁺ düzeyleri grup içinde değişiklik göstermiştir. Bunun nedeninin hastalardaki bireysel farklar veya fentanilin emilim ve dağılım mekanizmasındaki varyasyonlar olabileceği düşünülmüştür. Çalışmadaki Cl⁻ düzeyleri opioid kullanılan gruplarda ilk iki saat istatistiksel anlamlı değişiklik göstermiştir. Bulgular arasında belirgin değişiklik olmaması ancak opioid kullanılan hastalarda elektrolit düzeylerinin belirlenebilir düzeyde değişmesi opioid kullanılan protokollerde asit-baz dengesinin daha dikkatli ve kısa aralıklarla monitörize edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Monitörizasyon

Ne kadar profesyonel ya da eğitilmiş olunursa olunsun anestezi süreci her zaman risklidir. Bu riskler anestezideki hayvanın nabız sayısı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısısı gibi parametrelerinin takip edilerek yaklaşan problemi önceden belirleyip önlem almakla en aza indirilebilir. Günümüzde bunun için hasta başı monitörleri başarı ile kullanılmaktadır.

Anesteziklerin kardiyovasküler etkisi nedeniyle nabız, solunum ve kan basınç düzeyleri sıklıkla kontrol edilmelidir. Hall, (2001) 5 ile 20 dakika arasında anılan parametrelerin kontrol edilmesini önermektedir. Bu tez çalışmasında intraoperatif süreçte 15 dakikada bir postoperatif süreçte ise daha uzun aralıklara kayıtlar alınmıştır.

Kardiyovasküler sistem olarak nabız ve kan basınç düzeyinin takibi önemlidir. Bu sayede hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi, taşikardi ve bradikardi gibi durumlar belirlenerek operasyon sırasında önleyici/terapötik uygulamalar yapılabilir. Sunulan çalışmada epidural öncesi başlayan ölçümlerde ortalama nabız sayılarında epidural anına kadar önemli bir düşüş olmamakla birlikte azalma şekillenmiş ve EAA uygulamasından 15 dakika sonra operasyon bitene kadar grupların nabız değerleri arasında neredeyse fark olmayacak şekilde devam etmiştir. Grupların kendi içlerinde değerlendirilmesinde ise tüm gruplarda başlangıç seviyesine göre özellikle 30. dk'dan sonra ortaya çıkan belirgin bir azalma şekillenmiştir. Benzer bulgu Almeida et al., (2007) ile Karlı ve ark. (2021) tarafından da bildirilmiştir.

Anestezi sırasında sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisi olan hipotansiyon sistolik kan basıncının <80-90 mmHg, ortalama kan basıncının <60-70 mmHg ve diyastolik kan basıncının <40 mmHg olması ile belirlenir (Grubb et al., 2020).

Burada hipotansiyon ya da hipertansiyon durumunun belirlenmesinde ortalama kan basıncının değerlendirilmesinin daha uygun olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (Hall, 2001).

Hipertansiyon inhalant anesteziğin kardiyovasküler sisteme olumsuz etkileri nedeniyle, primer hipertansiyonlu hastalar olsa dahi anestezi iyi uygulandıysa nadiren görülür. Ortalama kan basıncın >120-140 mmHg veya sistolik kan basıncın >160-180 mmHg olmasıyla tanı koyulur. Sürekli hipertansiyonu olan hastaya ek opioid gibi analjezikler sağlanmalıdır (Grubb et al., 2020).

Çalışmada elde edilen intraoperatif sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında EAA uygulamalarımız sonucunda azalma şekillenmiştir. Ancak bu azalma sistolik kan basıncında BP+F grubunda önemli iken diğer gruplarda önemsiz; diyastolik kan basıncında tüm gruplarda önemsiz, ortalama kan basıncında ise yine sadece BP+F grubunda önemli bulunmuştur. Bu sonuçlarımız fentanilin kullanıldığı bir çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Anılan çalışmada fentanil uygulamasından 30, 60 ve 90. dk sonrasında tüm kan basınç parametrelerinde önemli oranda azalma belirlenmiştir (Almeida et al., 2007). Her ne kadar yaptığımız EAA uygulamalarında kan basıncı düzeylerinde değişiklik şekillenmiş olsa hipotansiyon veya hipertansiyona neden olmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada grupların intraoperatif solunum sayıları arasında sadece 45. dk'da Morfin grubundan kaynaklanan bir fark görülmüştür. Tüm gruplarda anestezinin başlangıcından 90. dk'ya kadar solunum sayıları azalmıştır. Bu verilerimiz Almeida et al., (2007)'nin sonuçları ile de uyumludur.

Hipoventilasyon ve hipoksemi anestezi sırasında karşılaşılabilecek solunum sistemi komplikasyonlarıdır. Hipoventilasyon, önce hiperkarbiye ardından solunum asidozuna ve hipoksemiye neden olabilir (Grubb et al., 2020). Ancak sadece solunum sayısının takibi ile belirlenemeyebilir. Bu nedenle End-tidal CO₂ düzeyin mutlaka takip edilmesi gerekir. Uyanık hastalarda bu oran yaklaşık 35-45 mmHg iken uygun anestezi yapılan hastalarda yaklaşık 40-50 mmHg (55'e kadar çıkabilir) dir. Elde ettiğimiz veriler EAA uygulamaların End-tidal CO₂ düzeylerini etkilemediğini göstermektedir.

Pulsoksimetrede SpO₂ değerinin %90 olması Ciddi, <%95 olması ise hafif hipoksemiye gösterir ancak entübe edilen hastada %100 oksijen solunması sağlanırsa

hipoksemi nadiren görülür (Grubb et al., 2020). SpO₂ %90'ın altına inmedikçe hasta hipoksik sayılmaz, siyanoz ise %85'in altına inmedikçe şekillenmez.

Çalışmamızda elde ettiğimiz SpO₂ düzeyleri arasında istatistik bir fark belirlenemedi. Tüm köpeklerde operasyon boyunca SpO₂ düzeyleri %95 ile %100 arasında seyretti. Bu verimiz EAA uygulamalarımızın SpO₂ düzeyleri üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermektedir.

Vücutta birçok sistemin optimum düzeyde çalışması için beden ısısının dengede olması gerekir. Beden ısısındaki azalma sistemlerin çalışmasını etkiler; buna örnek olarak hipotermi durumunda sempatik sinir sistemi uyarılması verilebilir (Höglund et al., 2011; Höglund et al., 2012) Operasyon sırasında termoregülasyon sistemi aksar (Höglund et al., 2012) ve hastalar hipotermiye girer. Burada anestezinin vazokonstriksiyon etkisi (Hall, 2001) anestezik ajanlar, ilaçlar, sıvı ve kan kaybı, operasyon bölgesinden şekillenen evaporasyon gibi çok sayıda faktör vardır (Höglund et al., 2012).

Sağlıklı köpeklerde vücut ısısı 37,7-39,2 °C arasında seyreder. Bu değer 32-35 °C ise hafif hipotermi, 32-28 °C ise orta derece hipotermi <28 °C ise ciddi derecede hipotermi olarak değerlendirilir (Armstrong et al., 2005). Redondo et al., (2012) köpeklerin %83,6'sında operasyon sırasında beden ısısının <36,5°C olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda operasyon başlangıcından sonuna kadar beden ısısında önemli azalmalar şekillenmiş ve Redondo ve ark., (2012) bildirildiği üzere <36,5°C'in altına inmiştir.

Sonuç olarak monitörizasyonda hastanın önemli parametrelerindeki değişiklikleri belli aralıklarla ölçme işlemi yapılmalı ve kaydedilmelidir. Ancak unutulmamalıdır ki monitör sadece ikaz edebilir. Burada önemli olan hekimin bu verileri diğer bulgular ile birlikte değerlendirmesi gerektiğini bilmesidir. Elde ettiğimiz sonuçların topluca değerlendirilmesi sonucunda yaptığımız EAA uygulamaların arteriyel kan gazlarında ve monitörizasyon değerlerinde birbirinden çok farklı değişikliklere yol açmadığı, operasyonun ve genel anestezinin doğasından kaynaklanan değişikliklere katkı yapmadığını göstermiştir. Buna göre morfin ve fentanilin bupivakain ile kombine EAA amacıyla kullanılmasının güvenli olduğu kanaatindeyiz.

UMPS ve VAS

Veteriner hekimler bazı durumlarda (özellikle şırurjikal girişimlerde) hastalarının doğal durumunu ve davranışlarını bozmak durumunda kalmaktadırlar. Ancak bu durumu mümkün olan en kısa sürede normale döndürmekle yükümlüdür (Bloor and Allan, 2017). Bu nedenle ağrıyı tanımak ya da yol açtıkları doğal durum ve davranış değışikliklerinin farkında olup düzeltmek yükümlülükleri arasındadır.

Dünya Küçük Hayvan Veterinerleri Birliğı (WSAVA) ağrıyı dördüncü yaşamsal belirti olarak belirlemiş ve ağrı tanımını “duyusal ve duygusal bileşenleri içeren karmaşık, çok boyutlu bir deneyim” olarak yapmıştır (Mathews et al., 2014). Başka bir deyişle, ağrı sadece hastaya nasıl hissettirdiğıyle değil aynı zamanda hekime de nasıl hissettirdiğıyle ilgilidir ve ağrıyla ilişkilendirdiğimiz acıya neden olan bu hoş olmayan duygulardır. Bu tanıma dayanarak, hayvanların ağrısını ve yerini veya onlara nasıl hissettirdiğini sözlü olarak ifade edememeleri nedeniyle, bir veteriner hekimin hastasındaki ağrıyı ölçmesiyle ilgili zorlukların ortaya çıkması normaldir (Bloor and Allan, 2017). Diğer yandan ağrının niceliğini belirlemek bu duyumun fizyolojik algısının çok boyutlu bir süreç olması nedeniyle de zor bir iştir. Bu nedenle hayvanlarda ağrının tanımlanması türler, davranışlar ve ortamlar arasındaki farklılıklar nedeniyle karmaşıktır (Grimm et al., 2005) Bu zorluk insan hekimliğinde bulunan profesyonellerin sözlü iletişim yeteneğı sınırlı olan veya aslında hiç olmayan (dil öncesi) yeni doğan ve bebeklerde ağrıyı tanımaya, değerlendirmeye ve ölçmeye çalıştığında karşılaştıkları soruna benzer. Hekimlerin konuşamayan hastalarda bir dizi fiziksel ve davranışsal ipucunu gözlemediğini, ölçtüğünü ve kaydettikleri yanıtların, ağrı seviyeleri ve analjezik planın değıştirilmesinin gerekip gerekmediğı durumları, fizyolojik göstergeler, biyolojik belirteçler, tür, çevre, ağrı konumu, önceki koşullanma, mizaç ve eşzamanlı hastalıkları içermektedir (Bellieni, 2012). Daha kısa bir ifade ile veteriner hekimlikte evcil hayvanlarda ağrı değerlendirmesi için kullanılan puanlama yöntemleri, insanlar için geliştirilen ölçeklerin uyarlanmış biçimleridir (Morton et al., 2005).

Bu amaçla kullanılan ya da geliştirilecek olan ölçekler ağrı varlığını, şiddetini, lokalizasyonunu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ölçebilmeli ve dahası visseral, somatik ve nöropatik ağrı arasındaki farklılıklar ile yaş ve türe bağılı şekillenen değışiklikleri de hesaba katmalıdır (Bloor and Allan, 2017). Ağrının anlaşılması için klasik bulguların yanında, hastanın kendi başına beklerken gösterdiği davranışlar ve

aktivite ve buna ek olarak ağrıyı değerlendiren kişi ile interaksyonu sonucunda ortaya çıkan davranışların da değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun yanında Mathews ve arkadaşları (2014) ile Epstein ve arkadaşları (2015), ağrının varlığı ve derecesinin ölçülmesinin uygun tedaviye yanıtın belirlenmesinde altın standart olarak kabul edildiğini vurgulamıştır.

Günümüzde veteriner hekimlik girişimlerinde onaylanmış birkaç ağrı skor sistemi kullanılmaktadır. Dahası ağrının daha iyi tanınmasını sağlayarak güncel tedavi kılavuzlarını oluşturmak amacıyla yeni ağrı puanlama sistemleri tasarlanmaya yönelik girişimler devam etmektedir. Bu skorların geliştirilmesindeki amaç elbette analjezik müdahalelerle skoru mümkün olduğu kadar normale yakın bir düzeye indirmektir (Bloor and Allan, 2017).

Bu noktada kullanılacak olan herhangi bir ölçeğin güvenilirliğinin, hassasiyetinin ve geçerliliğinin olması gerekir. Burada güvenilirlik; benzer düzeyde ağrıya sahip çok sayıda hastada kullanıldığında veya aynı hasta çok sayıda hekim tarafından gözlemlendiğinde aynı puanı vermesi gerektiğini; hassasiyet, hastada şekillenen ufak değişikliklerin tespit edebilmesinin gerektiğini; geçerlilik ise; ölçeğin sadece yapması gerekeni puanladığını, başka hiçbir konuyu ölçmemesi gerektiğini ifade eder (Mathews ve ark., 2014).

Ağrı değerlendirme ölçeklerinin tüm sağlık çalışanları tarafından kolaylıkla uygulanabilmesi için anlaşılır ve kullanışlı olması gerekir. Günümüze kadar denenmiş ölçekler ağrının şiddeti, cerrahi girişimin türü, fizyolojik parametreler ve hasta davranışları gibi farklı faktörleri dikkate almaktadır dolayısıyla değişkenliği fazladır. Bu nedenle, gözlemci değişkenliğini en aza indirmek için, hastanın/ların düzenli ve mümkünse aynı kişi tarafından değerlendirilmesi gereklidir (Bloor and Allan, 2017).

Geliştirilen ağrı ölçekleri: öznel veya tek boyutlu ölçekler içerisinde önleyici puanlama sistemleri, basit tanımlayıcı ölçekler (SDS), sayısal derecelendirme ölçekleri (NRS) ve görsel analog ölçek (VAS); objektif veya çok boyutlu ölçekler içerisinde UMPS yanında Glasgow Bileşik Ölçme Ağrı Ölçeği (CMPS), Colorado Eyalet Üniversitesi Kedi ve Köpek Akut Ağrı Ölçeği ve Botucatu Üniversitesi Ağrı Ölçeği (Botucatu-MCPS) bulunmaktadır (Hernandez-Avalos, 2019).

Tek boyutlu ağrı ölçeklerinden VAS'da, genellikle 100 mm uzunluğunda bir çizgi kullanır; burada bir ucu hiç ağrı olmadığını, diğer ucu ise olabilecek en kötü

ağrıyı temsil eder. Gözlemci, değerlendirilen ağrı düzeyine karşılık gelecek şekilde çizgi üzerinde bir noktayı işaretler. Çizgi sayısal olarak işaretlenmediğinden gözlemciye hiçbir ipucu sağlanmaz ve sistem, belirli bir prosedür veya durum için en uç noktayı en kötü ağrı olarak nitelendirerek daha uygun hale getirilebilir (Crompton, 2010). Bazı çalışmalarda yöntemin aşırı yorumlamaya imkân verebilmesi dezavantaj olarak gösterilmektedir. Bir diğer nokta VAS'ın başarılı kullanılması için eğitim ve deneyime ihtiyaç duyulmasıdır (Tranquilli et al., 2004; Grant, 2006). Bu sorun değerlendirmeye başlamadan önce gözlemcinin puanlama sistemine aşina olmasına/alışmasına izin verilerek giderilebilir. Konuyla ilgili yapılan bir değerlendirmede ağrı puanlamasının bir gözlemci tarafından yapıldığında, VAS çizgisine işaret koymada yaşanan zorlukların bir sorun olmayacağı belirlenmiştir (Stanway et al., 2002).

Çok boyutlu/bileşik ağrı ölçeklerinden biri olan UMPS postoperatif ağrıyı değerlendirmek için kullanılan kapsamlı bir ölçektir (Grisneaux et al., 1999). Bu ölçek VAS sisteminin basitliğini geliştirmeyi amaçlayarak değerlendirme kriterleri içine davranışsal ve fizyolojik faktörleri katarak oluşturulmuştur (Hansen, 2003). Bu nedenle UMPS'de hayvanın genel görünüşü, iştahı, salivasyon durumu, sıızlanması, operasyon yeri hassasiyeti, nabız ve solunum hızı, mental durumu ve beden ısısı değerlendirilir. Değerlendirilen faktörlerin korku, stres, endişe, çevre ve iklimten etkilenmesi ağrı derecelendirilmesini zorlaştırabilir ya da değiştirebilir (Grisneaux et al., 1999; Karsli ve ark., 2020). Hansen, (2003)'e göre UMPS köpekte operasyon sonrası uygulandığında ölçek doğru bilgiyi yakalayamamakta ve olduğundan daha düşük bir ağrı puanı vermektedir. Eğitimli iki gözlemcinin OHE yapılan köpeklerdeki UMPS ortalaması sekiz puan olmuştur ki bu değer OHE'nin orta derecede ağrıya neden olduğu bilgisi ile tutarlı olmakla birlikte çalışmanın yöntemi farklı bir konuya dikkat çekmektedir. Çalışmadaki iki gözlemci köpekleri aynı anda izlememiştir. Bir gözlemci doğrudan köpek üzerinde, ikinci gözlemci ise ilk gözlemci ile köpeklerin arasındaki etkileşimlerin videodaki görüntüleri üzerinde değerlendirme yapmıştır. Bu şekilde bir gözlemde bir gözlemci köpek hareketsiz ve sessizken, diğer gözlemci köpek huzursuz ve inliyorken puan verebilir ki UMPS'de bu iki gözlemci arasında 4,5 puanlık yaratmaktadır. Bu sonuç, UMPS ölçeğinin yorumlanmasındaki zorluğun ve canlı değerlendirmeler ile video kayıt üzerindeki değerlendirme farklılığının altını çizmektedir (Hansen, 2003). Benzer şekilde

Crompton, (2010) bir köpeğin ekstremitte amputasyonu sonrası sessizce yatıp, hareket etmede isteksiz olabileceğini mama yiyemeyebileceğini, aşırı depresif görünebileceğini ve böyle özellikleri olan bir hastanın UMPS'de 27 puan üzerinden dört puan alabileceğini belirtmektedir.

Diğer yandan UMPS'nin köpeklerde klinik ağrı değerlendirilmesinde güvenilir bir ölçek olduğunu; birçok tanımlayıcı ve sayısal derecelendirme ölçeğinden daha hassas ve daha doğru sonuç verdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Firth and Haldane, 1999; Grant, 2006; Mich and Hellyer, 2008). Grant, (2006)'a göre OHE yapılan köpeklerde farklı gözlemcilerin UMPS puanları arasında iyi bir uyum söz konusudur. Saberi Afshar et al., (2017) OHE'li köpeklerde yaptığı ağrı değerlendirilmesinde UMPS yönteminin VAS'a göre daha güvenilir olduğunu belirlemiştir.

Daha önce de değindiğimiz üzere opioidler postoperatif ağrının etkili bir şekilde kontrol edilmesinde temel bir rol oynamakta ve epidural uygulandıklarında parenteral yola göre daha uzun süreli etki sağlamaktadırlar. Buna ek olarak lokal anesteziklerle kombine edilerek analjezinin etkinliğini artırılabilir ve süresi uzatılabilir (Kona-Boun et al., 2006). Sunulan tez çalışması da bu bilgiye uygun olarak planlanmıştır; preoperatif dönemde bupivakain ve bupivakainin morfin ve fentanil ile kombine epidural uygulamalarının postoperatif dönemdeki etkileri değerlendirilmiştir.

Buna göre; sunulan bu tez çalışmasında tüm grupların preoperatif UMPS ve VAS değerlerinde hastaların ekstübe edildiği (post-op 0. saat) ana kadar keskin bir düşüş şekillenmiştir ki bu sürecin operasyon anına denk gelmesi nedeniyle anılan düşüşün normal olduğunu düşünmekteyiz. Tekrarlayan kontrollerimizde ise tüm grupların UMPS ve VAS değerlerinde post-operatif saatin ilerleyişi ile birlikte istatistiksel düzeyde önemli artış şekillendiği görülmüştür. Grupların ölçüm yapılan saatlerdeki düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında hem UMPS hem de VAS değerleri arasında sadece 8. ve 12. saatlerde istatistiksel önem belirlenmiştir. Belirlenen fark bu saatlerde BP grubunun UMPS ve VAS değerlerinin diğerlerinden daha çok yükselmesinden kaynaklanmaktadır. Bu noktada hem ilaçların tek başına etki sürelerinin birbirinden farklı olması hem de kombine uygulamalarında ilaçların birbirlerinin etkisini artırmasının söz konusu olduğunu düşünmekteyiz. Hem UMPS hem de VAS değerleri karşılaştırıldığında, her ne kadar 8. ve 12. saatler dışında

istatistiksel bir önem bulunamamış olsa da fentanil ile kombine edilen grubun değerlerinin diğer gruplara göre daha yavaş bir artma eğiliminde olduğu görülmektedir. Yine istatistiksel fark olan saatlerde de fentanil uygulanan grubun değerleri morfin uygulananndan sayısal olarak düşük seyretmiş hatta fentanil grubunun VAS değeri morfin grubuna göre de 8. saatte istatistiksel yönden önemli oranda düşük bulunmuştur. Buna göre UMPS ve VAS değerlendirmesinde morfin ve fentanil desteği bupivakainin tek başına uygulanmasından daha etkilidir. Morfin ve fentanil arasında bir değerlendirme yapmak gerekirse iki grup arasındaki sayısal farklılıklar fentanilin morfinden daha etkili olabileceğine dair bir öngörü oluşturmamıza destek vermektedir. Bu noktada morfinin lipofilik etkisi nedeniyle sistemik dolaşıma katılarak sedasyon yapma özelliğinin (Jones, 2001) tartışmanın başında verilen literatürlerden de etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Mathews et al., (2014) ortopedik cerrahi girişimlerinin orta ile şiddetli postoperatif ağrıya neden olabildiğini belirtmişlerdir. Bu yüzden cerrahi sonrası ağrıyı önlemek ve kontrol altına almak amacıyla preoperatif dönemden başlayan ve operasyon öncesi ve sonrasında devam eden, kısaca tüm perioperatif süreci kapsayan agresif analjezi uygulanmasının yapılması gerekmektedir. Analjezi ise önleyici ve multimodal bir yaklaşımla sağlanmalı, sık sık yapılmalı ve ağrı kontrol altına alınamadığında alternatif veya ek analjezikler veya analjezik teknikler kullanılmalıdır (Mathews et al., 2014). Tez sonuçlarımız değerlendirildiğinde tüm gruplarda yapılan uygulamaların ağrı kontrolünde etkili olduğu gözükmemektedir ve post-operatif süreçte ek bir analjeziye gerek duyulmamıştır.

Ağrı çalışması amacıyla OHE yapılacak köpeklere preoperatif tramadol ve butorfanol uygulanmış ve son grup ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Tüm grupların preoperatif ile postoperatif UMPS değerleri arasında önemli oranda fark olduğu belirlenmiştir. Çalışmada kontrol grubu UMPS değerinin potoperatif 1. saatte 10 puana kadar keskin bir şekilde yükselirken tramadol ve butorfanol gruplarında ise ağrı skorundaki yükselişin gözlem sonuna kadar daha yavaş olarak şekillendiği kaydedilmiştir (Engti et al., 2020).

Karslı ve ark., (2020) elde ettikleri sonuçlarda bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Anılan çalışmada da bupivakain, butorfanol ve morfin uygulamaları ağrı şiddeti UMPS ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada hayvanın sızlanması, aşırı tükürük salgılaması, zihinsel ve fiziksel durum intra ve

postoperatif dönemlerde belirli aralıklarla kaydedilmiştir. Sonuç olarak, ağrı şiddetinin ikinci saate göre anlamlı bir farklılık göstermediği ancak BP+M grubundaki hayvanların operasyon sonrası ikinci saatte ağrı şiddetinin daha az olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada ağrı şiddetinin postoperatif 8. ve 12. saatlerde butorfanol ve morfin kombinasyon gruplarında bupivakain grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Karslı ve ark., 2020).

Çalışmalarında bupivakain ve morfin kullanan Odette and Smith, (2013) köpek pelvis ortopedi girişimlerinde epidural BP+M kombinasyonunun tek başına BP uygulamasına göre daha etkili bir analjezi oluşturduğunu ve bu etkinin postoperatif 1. saatte istatistiksel önem gösterdiğini bildirmiştir (Odette and Smith, 2013).

OHE yapılan hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, köpeklerle preoperatif olarak epidural yolla bupivakain, bupivakain+fentanil ve bupivakain+sülfentanil uygulamalarının postoperatif gözlem süresince VAS değerlerinde anlamlı bir değişiklik yapmamasına rağmen bupivakain+sülfentanil grubunun daha düşük değerlere sahip olduğu ve bu düşüklüğün epidural enjeksiyondan 360 dk sonra bupivakain grubuna göre önemli düzeyde düşük seyrettiği belirlenmiştir (Almeida et al., 2007).

Özet olarak, UMPS ve VAS değerlendirmelerini etkileyen çok sayıda faktör olmasına rağmen yaptığımız çalışmanın bir örnek olması, hastaların 24 saat önceden hospitalize edilmeye ve gözlenmeye başlamasının köpeklerin mizaçlarına az da olsa aşına olunmasının sağlanması, gözlemlerin eğitimi ve deneyimi olan tek bir kişi (tez sahibi) tarafından tekrarlayan aralıklarla yapılması nedeniyle yukarıda bahsedilen olumsuzlukların bir kısmının bu çalışma için söz konusu olmadığı, UMPS ve VAS sonuçlarımızın birbirini desteklemesi nedeniyle de sonuçlarımızın büyük oranda gerçekçi olduğunu ve çalışmada uyguladığımız EAA'nın ağrı yönetiminde başarı sağladığını ve UMPS ve VAS değerleri için morfin ve özellikle fentanil grubunda daha yüksek bir başarı sağlandığını düşünmekteyiz.

Komplikasyonlar ve Yan Etkiler

Epidural analjezi/anestezi minimal invazif bir teknik olarak değerlendirilmesine rağmen yine de bazı komplikasyonlara veya yan etkilere yol açabilir. En yaygın karşılaşılan komplikasyonlardan birisi istenilen analjeziyi sağlayamamaktır ve köpeklerde bu komplikasyon ile %15-32 oranında

karşılaşılabildiği belirtilmiştir (Cerasoli et al., 2017). Sunulan çalışmada tüm köpeklerde istenilen analjezinin sağlanmasında herhangi bir problem ile karşılaşılmamıştır.

Diğer bir komplikasyon ise yanlış ilacın epidural uygulanmasıdır. O'Kell ve Ambros (2010), yanlışlıkla epidural yolla tiyopentali uyguladıklarını bildirmiştir. Bu tür operatör hataları doğru şırınga etiketlemesi ve "zaman aşımı" tekniğinin uygulanması ile önlenabilir. Bu tez çalışmasında ise asılı damla tekniği uygulanmış bunun için serum fizyolojik çekilmiş bir enjektör ve epidural verilecek kombinasyonun çekildiği enjektörler hem etiketlenerek hem de birbirinden ayrı tutularak anılan komplikasyona benzer bir durum yaşanması önlenmiştir.

Doku travmasını en aza indirmek için EAA sırasında uygun teknik ve ekipman kullanılmalıdır. Fenol, formaldehit, benzetonyum klorür, klorbütanol, disodyum EDTA, metilparaben, sodyum metabisülfid ve sodyum bisülfid içeren formülasyonların nörotoksik etkileri olduğu belirtilmesine rağmen bunları destekleyen kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bu konuda güncel araştırmalar eksiktir. Ancak yine de önlem olarak koruyucu madde içermeyen, "epidural kullanım için" onay almış maddelerin kullanılmasının doğru bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (Otero and Campoy, 2013). Bu çalışmada kullanılan tüm ilaç ve kimyasallar onaylı olmakla birlikte uzun süredir kliniklerde kullanılan ve güvenli olarak görülen ilaçlardır.

Uygulama sırasında aseptik tekniklere uyulması çok önemlidir çünkü hastadan, hekimin cildinden veya kontamine ekipman/ilaçtan bakterilerin bulaşması söz konusu olabilir. Ekstradural anestezi sırasında kan damarlarının delinerek lokal kanama ve hematoma oluşması mümkündür. Beşeri literatürde, bu kanama alanlarının, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, hematojen yayılımında bakterilerin çoğalması için ideal bir besi yeri olduğu bildirilmektedir. (Grewal et al., 2006). Veteriner literatürde ise MacFarlane ve Iff (2011) tarafından epidural anestezi girişiminden sonra bir köpekte diskospondilit şekillendiği rapor edilmiştir. Remedios ve arkadaşları (1996) ise EAA ile ilişkili epidural apse olgusu sunmuştur. Bu çalışmada asepsi kurallarına dikkat edilmiştir. Postoperatif 24 saat içinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmadığı gibi hastanın yapılan ortopedik girişim sonrası kontrollerine getirildiğinde bir komplikasyon ya da yan etki şekillenmediği belirlenmiştir.

Epidural enjeksiyonlarda, hayvanın hareket etmesi ilacın epidural boşluğun dışına, spinal boşluğa veya damarlara enjekte edilmesine yol açabilir. Bu nedenle, köpeklerde epidural enjeksiyonların derin sedasyon veya genel anestezi altında yapılması önemlidir. Bu sayede enjeksiyon doğru ve güvenli bir şekilde yapılabilir (Torske and Dyson, 2000; Jones, 2001). Literatürlerde belirtildiği üzere bu tez çalışmasında epidural enjeksiyonun güvenli ve etkili bir şekilde yapılabilmesi için bütün hayvanlar genel anestezi altına alındı. Tuhi iğnesinin yerleştirilmesi sırasında sadece bir olguda (%4,8) iğnenin ucundan kan geldiği gözlemlendi. Bu olgularda kanama durduktan sonra iğne başka bir noktadan tekrar yerleştirilerek ilacın epidural boşluğa verilmesi gerçekleştirildi.

Hastada EAA için bölge tıraş edilmelidir. Ancak çok nadir olarak karşılaşılsa da tıraş edilen alanda kıl uzamasında gecikme şekillenebilmektedir (Valverde et al., 1989; Herperger 1998). Diğer yandan, epidural verilen ilaçlar ile kıl uzamasında gecikme ve pruritus arasında doğrudan bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (Kalchofner et al., 2009). Sunulan bu tez çalışmasında BP+F grubunda bir olguda, (%14,3; 1/7) postoperatif 75. günde epidural bölgesinde kıl uzamasının geciktiği görüldü ancak bunun EAA kökenli olup olmadığı araştırılmadı.

Veteriner literatürde opioidlerin epidural uygulanmasının spesifik yan etkilerine ilişkin çeşitli raporlar bulunmaktadır. Bu yan etkiler arasında kaşıntı (Corley and Burford, 2006; Haitjema and Gibson, 2001), idrar retansiyonu (Herperger, 1998; Kona-Boun et al., 2003), mide bulantısı ve kusma (Mathis and Alibhai, 2011) bulunmaktadır. Önerilen doz ve aralıklarla kullanılan opioidlerin uygulanmasını takiben solunum depresyonunun sık görülen bir komplikasyon olduğunu belirten herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Bu komplikasyon, hayvanlardan çok insanlarda endişe verici görünmektedir. İdrar retansiyonu ile ilgili olarak sistometrik çalışmalar, epidural morfin enjeksiyonundan sonra köpekte detrüsr kasının gevşediğini ve mesane kapasitesinin arttığını göstermektedir. Bu etkilerin muhtemel mekanizması sakral parasempatik çıkışın kesintiye uğraması ile ilgilidir (Rawal ve ark. 1983). Bazı köpekler nöroaksiyel morfin uygulamasını takiben üretral kateterizasyona veya aralıklı manuel mesane boşaltımına ihtiyaç duyabilir (Rawal et al., 1983). Epidural morfini takiben tüm köpekler ilk 24-48 saat

boyunca izlenmeli ve gerektiğinde semptomatik olarak tedavi edilmelidir (Otero and Campoy, 2013).

Sunulan bu tez çalışmasında operasyona giren tüm hayvanlar operasyon öncesi 12 saat aç bırakılarak herhangi bir gıda alımı olmadığından emin olundu. Bu sayede morfinin yan etkisi olan kusmanın önüne geçildi. Postoperatif 24 saat tüm köpeklerin takibi yapıldı. Postoperatif 12 saatten sonra tüm hayvanlar açık havada ve toprak zeminde gezdirilerek idrar ve dışkı çıkışları gözlemlendi ve yukarıda bahsedilen yan etkilerden hiçbiri ile karşılaşılmadı.

Sonuç

Sunulan doktora tez çalışmasında EAA uygulamalarımız;

- Kortizol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu sonucumuz akut stres belirteçlerinden olan kortizolü baskıladığını göstermektedir.

- Arteriyel kan gazı pH düzeyinde aynı saatlerde gruplar arasında fark yaratmamış ancak 0. saatten 24. saate kadar tüm grupların pH düzeylerinde istatistiksel önem şekillendirmiştir.

- Arteriyel kan gazı pCO₂ düzeylerinde aynı saatlerde gruplar arasında fark yaratmamış ancak 0. saatten 24. saate kadar tüm grupların pH düzeylerinde istatistiksel önem şekillendirmiştir.

- Arteriyel kan gazı pO₂ düzeylerinde aynı saatlerde gruplar arasında sadece 6. saatte BP grubundan kaynaklanan bir fark yaratmamıştır (P =0,011). Ayrıca 0. saatten 6. saatte kadar sadece BP+F grubunun pO₂ düzeylerinde istatistiksel önem şekillendirmiştir (P =0,002).

- Arteriyel kan gazı Na⁺, K⁺, ve Cl⁻ düzeylerinde etkileşimlere neden olmuştur. Grupların 2. saat Na⁺ düzeyleri arasında istatistiksel fark (p =0,004) şekillendirmiştir. Ayrıca 0. saatten 6. saatte kadar sadece BP+F grubunun Na⁺ düzeyinde istatistiksel önem belirlenmiştir (p =0,036). Grupların saatlere göre K⁺ düzeyleri arasında fark şekillenmiştir ancak BP grubunda 0. saatten 6. saatte kadar önemli değişikliğe neden olmuştur (p =0,039). Grupların saatlere göre Cl⁻ düzeylerinde 0. ve 1. saatlerde önemli olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p =0,03 ve p =0,05). Grupların 0. saatten 6. saatte kadar olan değişimlerinde ise BP+M ve BP+F gruplarında istatistiksel fark şekillendirmiştir (sırasıyla p =0,026 ve p =0,016).

• İntaroperatif nabız sayılarının gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistik önem belirlenmemiştir. Ancak tüm grupların nabız sayılarının operasyon sırasında önemli oranda değiştiği görülmüştür (Sırasıyla $p = 0,003$; $p = 0,008$ ve $p < 0,001$).

• İntaroperatif solunum sayılarının gruplar arasında karşılaştırılmasında 45. dakikada BP+M grubundan kaynaklanan istatistik önem belirlenmiştir ($p = 0,038$). Tüm grupların nabız sayılarının operasyon sırasında önemli oranda değiştiği görülmüştür (Sırasıyla $p = 0,004$; $p < 0,001$ ve $p < 0,001$).

• İntaroperatif beden ısılarının gruplar arasında karşılaştırılmasında 75. ve 90. dakikada istatistik önem belirlenmiştir (sırasıyla $p = 0,021$ ve $p = 0,048$). Tüm grupların beden ısılarının operasyon sırasında önemli oranda değiştiği görülmüştür (Sırasıyla $p < 0,001$).

• İntaroperatif sistolik kan basınç düzeylerinde sadece epidural anında önem belirlenmiştir ($P = 0,010$). Grup içi karşılaştırmada ise sadece BP+F grubunda önemli değişiklik şekillendiği görülmüştür ($p < 0,001$).

• İntaroperatif diyastolik kan basınç düzeylerinde gruplar arasında 60. ve 90. dakikada önemli fark şekillenmiştir (sırasıyla $p = 0,021$ ve $p = 0,024$). Grup içi karşılaştırmada ise fark şekillenmemiştir.

• İntaroperatif ortalama kan basınç düzeylerinde gruplar arasında 60. ve 90. dakikada önemli fark şekillenmiştir (sırasıyla $p = 0,021$ ve $p = 0,024$). Grup içi karşılaştırmada sadece BP+F grubunda istatistiksel önem olduğu görülmüştür ($p < 0,001$).

• İntaroperatif SpO₂ değerleri arasında fark bulunamamakla birlikte tüm değerlerin %95-100 arasında seyrettiği belirlenmiştir.

• İzofluran tüketimi değerleri arasında ise gruplar arasında herhangi bir fark bulunamamıştır.

• UMPS değerlendirilmesinde postoperatif 8. ve 12. saatler arasında gruplar arasında fark şekillenmiştir (sırasıyla $p = 0,017$ ve $p = 0,012$).

• VAS değerlendirmesinde de UMPS'ye benzer bulgu elde edilmiştir.

• Komplikasyon olarak %4,8 ile epidural kanüle kan dolması ve %4,8 ile kıl uzamasında gecikme olarak karşılaşılmıştır.

Ağrı değerlendirmek amacıyla kullanılan yöntemlerin hiçbiri tek başına değerlendirme için yeterli görülmemektedir. Değerlendirme sırasında mümkün olan çok sayıda veri ve gözleme ihtiyaç duyulduğu bu tez ęalıřması tarafından da gösterilmiştir.

Sonuçlarımızı genel olarak değerlendirdiğimizde; opioid ile kombine edilen grupların analjezi/anestezi etkisinin daha yüksek ve bupivakainin hem morfin hem de fentanil kombinasyonlarının EAA sağlamada güvenli olduğunu söyleyebiliriz. İki grup arasında ise her ne kadar istatistiksel olarak gösterilmemiş olsa da sayısal değerlendirmelerimiz fentanil grubunun morfin grubuna göre daha tercih edilebilir olduğu yönünde bir eğilim oluşturmamıza neden olmuştur.



KAYNAKLAR

- Aarnes, T. K. (2016). Epidurals and spinals. *Handbook of Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia Techniques*, 75-82.
- Abdallah, C. G., and Geha, P. (2017). Chronic pain and chronic stress: two sides of the same coin?. *Chronic Stress*, 1, 2470547017704763.
- Adetunji, A., Ajadi, R. A., and Aladesawe, T. A. (2001). A comparison of epidural anaesthesia with lignocaine, bupivacaine and lignocaine/bupivacaine mixture in dogs. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 56(3), 85-89.
- Alekseeva, G. S., Loshchagina, J. A., Erofeeva, M. N., Naidenko, S. V. (2020). Stressed by maternity: Changes of cortisol level in lactating domestic cats. *Animals*, 10(5), 903.
- Almeida, T. F., Fantoni, D. T., Mastrocinque, S., Tatarunas, A. C., and Imagawa, V. H. (2007). Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(1), 45-51.
- Anderson, N. B. (1998). Levels of analysis in health science: A framework for integrating sociobehavioral and biomedical research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840(1), 563-576.
- Armstrong, S. R., Roberts, B. K., Aronsohn, M. (2005). Perioperative hypothermia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(1), 32-37.
- Atalan, G., Gunes, V., Uzlu, E., Yapar, K., Atalan, G. (2008). Comparison of arterial and venous blood gas values in conscious dogs and dogs under anaesthesia induced by ketamine. *Revue de médecine vétérinaire*, 159(5), 288.
- Basser, D. S. (2012). Chronic pain: a neuroscientific understanding. *Medical hypotheses*, 78(1), 79-85.
- Bauquier, S. H. (2012). Hypotension and pruritus induced by neuraxial anaesthesia in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 90(10), 402-403.
- Bellieni, C. V. (2012). Pain assessment in human fetus and infants. *The AAPS journal*, 14, 456-461.
- Bloor, C., and Allan, L. (2017). Pain scoring systems in the canine and feline patient. *The Veterinary Nurse*, 8(5), 252-258.
- Bosmans, T., Schauvliege, S., Gasthuys, F., Marcilla, M. G., and Polis, I. (2009). Transient unilateral Horner's syndrome after epidural ropivacaine in a dog. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 36(4), 401-406.
- Bragg, P. A. U. L., Zwass, M. S., Lau, M. A. R. I. E., and Fisher, D. M. (1995). Opioid pharmacodynamics in neonatal dogs: differences between morphine and fentanyl. *Journal of Applied Physiology*, 79(5), 1519-1524.
- Bromage, P. R. (1962). Exaggerated spread of epidural analgesia in arteriosclerotic patients. Dosage in relation to biological and chronological ageing. *British Medical Journal*, 2(5320), 1634-1638.
- Campoy, L., and Read, M. R. (Eds). (2013). *Small animal regional anesthesia and analgesia*. John Wiley and Sons.
- Carlson, G. P. (1997). Fluid, electrolyte, and acid-base balance. In *Clinical biochemistry of domestic animals* (pp. 485-516). Academic Press.

- Carroll, G. L. (1999). Analgesics and pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(3), 701-717.
- Cerasoli, I., Tutunaru, A., Cenani, A., Ramirez, J., Detilleux, J., Balligand, M., and Sandersen, C. (2017). Comparison of clinical effects of epidural levobupivacaine morphine versus bupivacaine morphine in dogs undergoing elective pelvic limb surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 44(2), 337-345.
- Chen, H. C., Sinclair, M. D., and Dyson, D. H. (2007). Use of ephedrine and dopamine in dogs for the management of hypotension in routine clinical cases under isoflurane anesthesia. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 34(5), 301-311.
- Clark, L. (2014). Pre-emptive or preventive analgesia—lessons from the human literature? *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 41(2), 109-112.
- Clarke, K.W., Hall, L. W., and Trim, C. M. (2001). General principles of local Analgesia. *Veterinary anaesthesia*. 10th Ed., London, W.B Saunders, 225-245.
- Clarke, K. W., and Trim, C. M. (2013). *Veterinary anaesthesia e-book*. Elsevier Health Sciences.
- Corley, K. T., and Burford, J. H. (2006). Morphine-associated pruritus after single extradural administration in a horse. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 33(3), 193-198.
- Crompton, S. (2010). Pain assessment and pain scoring models: a review. *The Veterinary Nurse*, 1(1), 22-27.
- da Cunha, A. F., Carter, J. E., Grafinger, M., Montgomery, H., Marks, S. L., Posner, L. P., and Burns, P. (2007). Intrathecal morphine overdose in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(11), 1665-1668.
- Cunningham, A. (2002). The pen and the sword: recovering the disciplinary identity of physiology and anatomy before 1800: I: Old physiology—the pen. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 33(4), 631-665.
- Davila, D., Keeshen, T. P., Evans, R. B., Conzemius, M. G. (2013). Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(2), 225-231.
- Devitt, C. M., Cox, R. E., Hailey, J. J. (2005). Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), 921-927.
- Dixit, S. K., Rana, A., Dimri, U., Yadav, S. (2018). A study on serum gastrin-17 and cortisol levels in canine gastritis. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(1), 1601-1604.
- Duce, B. R., Zelechowski, K., Camougis, G., and Smith, E. R. (1969). Experimental epidural anaesthesia in the cat with lignocaine and amethocaine. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 41(7), 579-587.
- Duke, T., Cox, A. M. K., Remedios, A. M., Cribb, P. H. (1994). The analgesic effects of administering fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of cats. *Veterinary Surgery*, 23(2), 143-148.
- Duke, T., Caulkett, N. A., Ball, S. D., and Remedios, A. M. (2000). Comparative analgesic and cardiopulmonary effects of epidural bupivacaine and ropivacaine in conscious dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 27(2), 102-103.

- Dyce, K. M., Sack, W. O., and Wensing, C. J. G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy*. Saunder Elsevier. 4th Ed.
- Dzikiti, T. B., Joubert, K. E., Venter, L. J., Dzikiti, L. N. (2006). Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the South African Veterinary Association*, 77(3), 120-126.
- Egger, C. M., Love, L., and Doherty, T. (Eds). (2013). *Pain management in veterinary practice*. John Wiley and Sons.
- Engti, S., Nath, P. J., Sarma, K. K., Nath, N. C., Sarma, J. (2020). Tramadol and Butorphanol in post-surgical pain management in canine. *International Journal of Chemical Studies*. SP-8(5): 151-153.
- Epstein, M. E., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadrlík, J., Petty, M. C., Robertson, S. A., & Simpson, W. (2015). 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(3), 251-272.
- Fantoni, D. T., Ida, K. K., de Almeida, T. I., Ambrósio, A. M. (2015). A comparison of pre and post-operative vedaprofen with ketoprofen for pain control in dogs. *BMC veterinary Research*, 11, 1-8.
- Faust, A., Fournier, R., Van Gessel, E., Weber, A., Hoffmeyer, P., and Gamulin, Z. (2003). Isobaric versus hypobaric spinal bupivacaine for total hip arthroplasty in the lateral position. *Anesthesia and Analgesia*, 97(2), 589-594.
- Feldman, H. S., and Covino, B. G. (1988). Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. *Anesthesia and analgesia*, 67(11), 1047-1052.
- Feldsien, J. D., Wilke, V. L., Evans, R. B., Conzemius, M. G. (2010). Serum cortisol concentration and force plate analysis in the assessment of pain associated with sodium urate-induced acute synovitis in dogs. *American journal of veterinary research*, 71(8), 940-945.
- Ferreira, J. P. (2018). Epidural anaesthesia–analgesia in the dog and cat: considerations, technique and complications. *Companion Animal*, 23(11), 628-636.
- Firth, A. M., and Haldane, S. L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(5), 651-659.
- Flecknell, P. (2008). Analgesia from a veterinary perspective. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 121-124.
- Fletcher, T. F. (2013). *Spinal Cord and Meninges*. Ed(s): Evans HE, Lahunta A, Miller's *Anatomy of the Dog*, 4th edition, Elsevier, Missouri, p: 598-608.
- Fox, S. M. (2013). *Pain management in small animal medicine*. CRC Press.
- Fox, S. M., Mellor, D. J., Lawoko, C. R. O., Hodge, H., Firth, E. C. (1998). Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. *Research in veterinary science*, 65(2), 125-133.
- Freire, C. D., Torres, M. L., Fantoni, D. T., Cavalcanti, R. L., and Noel-Morgan, J. (2010). Bupivacaine 0.25% and methylene blue spread with epidural anesthesia in dog. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 37(1), 63-69.
- Garcia, E. R. (2015). Local anesthetics. *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*, 332-354.

- Garcia-Pereira, F. L., Hauptman, J., Shih, A. C., Laird, S. E., and Pease, A. (2010). Evaluation of electric neurostimulation to confirm correct placement of lumbosacral epidural injections in dogs. *American journal of veterinary research*, 71(2), 157-160.
- Gaynor, J. S., and Muir, W. W. (2014). Handbook of veterinary pain management. Elsevier Health Sciences.
- Gaynor, J. S., and Muir, W. W. (2009). Veterinary pain management. Mosby Elsevier.
- Giannetto, C., Fazio, F., Assenza, A., Alberghina, D., Panzera, M., Piccione, G. (2014). Parallelism of circadian rhythmicity of salivary and serum cortisol concentration in normal dogs. *journal of applied biomedicine*, 12(4), 229-233.
- Gorgi, A. A., Hofmeister, E. H., Higginbotham, M. J., and Kent, M. (2006). Effect of body position on cranial migration of epidurally injected methylene blue in recumbent dogs. *American journal of veterinary research*, 67(2), 219-221.
- Gourlay, G. K., Cherry, D. A., Plummer, J. L., Armstrong, P. J., Cousins, M. J. (1987). The influence of drug polarity on the absorption of opioid drugs into CSF and subsequent cephalad migration following lumbar epidural administration: application to morphine and pethidine. *Pain*, 31(3), 297-305.
- Grant, D. (2006). Methods of pain scoring in animals. *Pain Management in Small Animal*, 71-104.
- Grewal, S., Hocking, G., Wildsmith, J. A. W. (2006). Epidural abscesses. *British journal of anaesthesia*, 96(3), 292-302.
- Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Gross, D. R., Sisson, D. D., Bulmer, B. J., Benson, G. J., Martin-Jimenez, T. (2005). Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *American journal of veterinary research*, 66(7), 1222-1226.
- Grisneaux, E., Pibarot, P., Dupuis, J., and Blais, D. (1999). Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(8), 1105-1110.
- Grubb, T., Sager, J., Gaynor, J. S., Montgomery, E., Parker, J. A., Shafford, H., Tearney, C. (2020). 2020 AAHA anesthesia and monitoring guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 56(2), 59-82.
- Haitjema, H., and Gibson, K. T. (2001). Severe pruritus associated with epidural morphine and detomidine in a horse. *Australian veterinary journal*, 79(4), 248-250.
- Hall, L.W. (2001). Patient monitoring and clinical measurement. *Veterinary anesthesia*, 29-59.
- Hansen, B. D., Hardie, E. M., Carroll, G. S. (1997). Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal?. *Applied Animal Behaviour Science*, 51(1-2), 101-109.
- Hansen, B. D. (2003) Assessment of pain in dogs. *Veterinary Clinical Studies* 44(3): 197–204.
- Haskins S. C. (1996). Monitoring The Anaesthetized Patients. Chapter 15: *Lump and Jones' Veterinary Anesthesia*. Third Ed.: THURMON ve ark. Williams and Wilkins Co. U.S.A. p.: 409-424.
- Haskins, S. C. (2004). Interpretation of blood gas measurements. In *Textbook of respiratory disease in dogs and cats* (pp. 181-193). WB Saunders.

- Hekman, J. P., Karas, A. Z., Sharp, C. R. (2014). Psychogenic stress in hospitalized dogs: cross species comparisons, implications for health care, and the challenges of evaluation. *Animals*, 4(2), 331-347.
- Hellyer, P. W., and Falls, A.D. (2003). Pain management for the surgical patient. Textbook of *Small Animal Surgery*. Ed. Slatter, D. p.2503-2515.
- Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E., and Robertson, S. A. (2007). AAHA/AAFP Pain Management Guidelines Task Force Members, AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 9(6), 466-480.
- Hendrix, P. K., Raffae, M. R., Robinson, E. P., Felice, L. J., and Randall, D. A. (1996). Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(3), 598-607.
- Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., Olmos-Hernandez, A. (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 7(1), 43-54.
- Herperger, L. J. (1998). Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. *The Canadian Veterinary Journal*, 39(10), 650.
- Höglund, O. V., Olsson, K., Hagman, R., Öhlund, M., Olsson, U., Lagerstedt, A. S. (2011). Comparison of haemodynamic changes during two surgical methods for neutering female dogs. *Research in veterinary science*, 91(1), 159-163.
- Höglund, K., Hanås, S., Carnabuci, C., Ljungvall, I., Tidholm, A., Häggström, J. (2012). Blood pressure, heart rate, and urinary catecholamines in healthy dogs subjected to different clinical settings. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(6), 1300-1308.
- Horta, R. S., Figueiredo, M. S., Lavallo, G. E., Costa, M. P., Cunha, R. M., Araújo, R. B. (2015). Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta veterinaria scandinavica*, 57, 1-10.
- Iff I., Moens Y., and Schatzmann, U. (2007). Use of pressure waves to confirm the correct placement of epidural needles in dogs. *Veterinary Record*, 161(1), 22-25.
- Iff I., Valeskini, K., and Mosing, M. (2012). Severe pruritus and myoclonus following intrathecal morphine administration in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 53(9), 983.
- Iseri, T., Nishimura, R., Nagahama, S., Mochizuki, M., Nakagawa, T., Fujimoto, Y., Zhang, D., and Sasaki, N. (2010). Epidural spread of iohexol following the use of air or saline in the 'loss of resistance' test. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 37(6), 526-530.
- Jirkof, P., Cesarovic, N., Rettich, A., Arras, M. (2013). Housing of female mice in a new environment and its influence on post-surgical behaviour and recovery. *Applied Animal Behaviour Science*, 148(3-4), 209-217.
- John, C. D., Buckingham, J. C. (2003). Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Current opinion in pharmacology*, 3(1), 78-84.
- Johnson, R. A., Lopez, M. J., Hendrickson, D. A., and Kruse-Elliott, K. T. (1996). Cephalad distribution of three differing volumes of new methylene blue injected into the epidural space in adult goats. *Veterinary Surgery*, 25(5), 448-451.
- Jones, R. S. (2001). Epidural analgesia in the dog and cat. *The Veterinary Journal*, 161(2), 123-131.

- Kalchofner, K. S., Schweizer, M., Ringer, S. K. (2009). Incidence of delayed hair growth and pruritus after epidural anaesthesia in dogs. *In Proceedings of the 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia Glasgow (Scotland)* (Vol. 124).
- Kang, E. H., Park, S. H., Oh, Y. I., Seo, K. W. (2022). Assessment of salivary alpha-amylase and cortisol as a pain related stress biomarker in dogs pre-and post-operation. *BMC veterinary research*, 18(1), 1-9.
- Karatsoreos, I. N., and McEwen, B. S. (2011). Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends in cognitive sciences*, 15(12), 576-584.
- Karsli, B., Pekcan, Z., Kumandaş, A., Kürüm, B., and Cinar, M. (2021). Effects of epidural bupivacaine, bupivacaine-butorphanol and bupivacaine-morphine on postoperative analgesia for hind limb and pelvic orthopedic operations in dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8(1), 27-32.
- Kellum, J. A. (2000). Determinants of blood pH in health and disease. *Critical care*, 4, 1-9.
- Kempainen, R. J., and Sartin, J. L. (1984). Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs. *Journal of Endocrinology*, 103(2), 219-226.
- Kona-Boun, J. J., Cuvelliez, S., and Troncy, E. (2006). Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(7), 1103-1112.
- Kona-Boun, J. J., Pibarot, P., Quesnel, A. (2003). Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 30(4), 257-264.
- KuKanich, B., and Wiese, A. J. (2015). Opioids. *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*, 207-226.
- Kuleš, J., Brkljačić, M., Crnogaj, M., Potočnjak, D., Grden, D., Torti, M., Rafaj, R. B. (2015). Arterial blood acid-base and electrolyte values in dogs: Conventional and “strong ion” approach. *Veterinarski Arhiv*, 85(5), 533-545.
- LdoVet, M. M., Murison, P. J., and Murrell, J. (2014). Possible delayed respiratory depression following intrathecal injection of morphine and bupivacaine in an alpaca. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(4), 450-454.
- Lee, D. Y., Kim, E., Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB reports*, 48(4), 209.
- Lee, I., Yamagishi, N., Oboshi, K., and Yamada, H. (2004). Distribution of new methylene blue injected into the lumbosacral epidural space in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(3), 190-194.
- Lee, I., Yamagishi, N., Oboshi, K., and Yamada, H. (2004). Eliminating the effect of epidural fat during dorsolumbar epidural analgesia in cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(2), 86-89.
- Liotta A, Busoni V, Carrozzo MV, Sandersen C, Gabriel A, Bolen G. (2015). Feasibility of ultrasound-guided epidural access at the lumbo-sacral space in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 56:220–8. doi:10.1111/vru.12207
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., and Kent, M. (2011). *Handbook of Veterinary Neurology* 5th edition. Elsevier, Missouri, p: 2-36.
- Lundblad, M., Lonnqvist, P. A., Eksborg, S., and Marhofer, P. (2011). Segmental distribution of high-volume caudal anesthesia in neonates, infants, and toddlers as assessed by ultrasonography. *Pediatric Anaesthesia*, 21(2), 121-127.

- MacFarlane, P. D., and Iff, I. (2011). Discospondylitis in a dog after attempted extradural injection. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(3), 272-273.
- Markovszky, A. K., Weber, C., Biksi, O., Danes, M., Dumitrescu, E., Muselin, F., Cristina, R. T. (2020). Is ECLIA serum cortisol concentration measurement, an accurate indicator of pain severity in dogs with locomotor pain?. *Animals*, 10(11), 2036.
- Martin-Flores, M. (2019). Epidural and Spinal Anesthesia. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(6), 1095-1108.
- Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *Journal of Small Animal Practice*, 55(6), E10-E68.
- Mathis, A., Lee, K., and Alibhai, H. I. (2011). The use of maropitant to prevent vomiting induced by epidural administration of preservative free morphine through an epidural catheter in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(5), 516-517.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England journal of medicine*, 338(3), 171-179.
- McFadzean, W. J., and Holopherne-Doran, D. (2018). Myoclonus and hypersensitivity of the tail following intrathecal administration of morphine and bupivacaine in a cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(2), 238-239.
- McGrotty, Y. and Bilbrough, G. (2013). Blood gases, electrolytes and interpretation 2. Electrolytes. *In Practice*, 35(3), 115-121.
- McKune, C. M., Murrell, J. C., Nolan, A. M., White, K. L., and Wright, B. D. (2015). Nociception and pain. *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*, 584-623.
- Melzack, R. (1999). Pain and stress: *A new perspective*.
- Merema, D. K., Schoenrock, E. K., Le Boedec, K., McMichael, M. A. (2017). Effects of a transdermal lidocaine patch on indicators of postoperative pain in dogs undergoing midline ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(10), 1140-1147.
- Mesarcova, L., Kottferova, J., Skurkova, L., Leskova, L., and Kmecova, N. (2017). Analysis of cortisol in dog hair-a potential biomarker of chronic stress: a review. *Veterinárni medicína*, 62(7), 363-376.
- Meunier, S., Groessl, M., Reusch, C., Boretti, F., Sieber-Ruckstuhl, N. (2021). Salivary cortisol in healthy dogs: a randomized cross-over study to evaluate different saliva stimulation methods and their effects on saliva volume and cortisol concentration. *BMC veterinary research*, 17(1), 194.
- Mich, P. M., and Hellyer, P. (2008). Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. Gaynor JS, Muir III WW. *Veterinary pain management*. 2nd edition. Mosby Elsevier, St. Louis, 78-109.
- Miller, W. L. (2008). Steroidogenic enzymes. *Disorders of the human adrenal cortex*, 13, 1-18.
- Miller, W. L. and Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*, 32(1), 81-151.
- Mizoguchi, K., Ishige, A., Aburada, M., Tabira, T. (2003). Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*, 119(3), 887-897.

- Molony, V., and Kent, J. E. (1997). Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of animal science*, 75(1), 266-272.
- Morton, C. M., Reid, J., Scott, E. M., Holton, L. L., Nolan, A. M. (2005). Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *American journal of veterinary research*, 66(12), 2154-2166.
- Muhtz, C., Rodriguez-Raecke, R., Hinkelmann, K., Moeller-Bertram, T., Kiefer, F., Wiedemann, K., Otte, C. (2013). Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression. *Pain Medicine*, 14(4), 498-503.
- Muir III, W. W., and Woolf, C. J. (2001). Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(10), 1346-1356.
- Naganobu, K., Maeda, N., Miyamoto, T., Hagio, M., Nakamura, T., and Takasaki, M. (2004). Cardiorespiratory effects of epidural administration of morphine and fentanyl in dogs anesthetized with sevoflurane. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(1), 67-70.
- Nenadović, K., Vučinić, M., Radenković-Damnjanović, B., Janković, L., Teodorović, R., Voslarova, E., Becskei, Z. (2017). Cortisol concentration, pain and sedation scale in free roaming dogs treated with carprofen after ovariohysterectomy. *Veterinary World*, 10(8), 888.
- Noyan A. (2006). *Fizyoloji Ders Kitabı*, 16.Baskı, Meteksan, Ankara.
- Odette, O., Smith, L. J. (2013). A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine+ morphine, or bupivacaine+ dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(5), 527-536.
- O’Kell, A. L., and Ambros, B. (2010). Accidental epidural injection of thiopental in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(3), 305.
- Otero, P., Tarragona, L., and Waxman, S. (2007). Effects of epidurally administered ropivacaine at three different concentrations in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 3469.
- Otero, P. E., and Campoy, L. (2013). Epidural and spinal anesthesia. *Small animal regional anesthesia and analgesia*, 227-259.
- Otero, P. E., Verdier, N., Zaccagnini, A. S., Fuensalida, S. E., Sclocco, M., Portela, D. A., and Waxman, S. (2016). Sonographic evaluation of epidural and intrathecal injections in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(6), 652-661.
- Pacharinsak, C., Greene, S. A., Keegan, R. D., and Kalivas, P. W. (2003). Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 26(1), 71-77.
- Park, W. Y., Massengale, M., Kim, S. I., Poon, K. C., and Macnamara, T. E. (1980). Age and the spread of local anesthetic solutions in the epidural space. *Anesthesia and Analgesia*, 59(10), 768-771.
- Pascoe, P. J. (2000). Opioid analgesics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30(4), 757-772.
- Pasternak, G. W., and Pan, Y. X. (2013). Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacological reviews*, 65(4), 1257-1317.

- Pekcan, Z., and Koc, B. (2010). The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(6), 557-565.
- Pekcan, Z. (2005). Köpeklerde epidural morfin ile fentanil bantın postoperatif analjezi üzerine etkileri.
- Peterson, N. W., Buote, N. J., and Bergman, P. (2014). Effect of epidural analgesia with opioids on the prevalence of urinary retention in dogs undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(8), 940-943.
- Quintavalla, F., Spindler, K. P., Aldigeri, R., Fidanzio, F. (2022). The Effect of Different Opioids on Acid-Base Balance and Blood Gas Analysis in Hospitalized Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 802186.
- Ramamoorthy, S., and Cidlowski, J. A. (2016). Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheumatic Disease Clinics*, 42(1), 15-31.
- Rawal, N., Möllefors, K., Axelsson, K., Lingårdh, G., and Widman, B. (1983). An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesthesia and Analgesia*, 62(7), 641-647.
- Redondo, J. I., Suesta, P., Serra, I., Soler, C., Soler, G., Gil, L., Gómez-Villamandos, R. J. (2012). Retrospective study of the prevalence of postanaesthetic hypothermia in dogs. *Veterinary Record*, 171(15), 374-374.
- Remedios, A. M., Wagner, R., Caulkett, N. A., and Duke, T. (1996). Epidural abscess and discospondylitis in a dog after administration of a lumbosacral epidural analgesic. *The Canadian Veterinary Journal*, 37(2), 106.
- Rijnberk, A., and Kooistra, H. S. (Eds.). (2010). *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text*. Schlütersche.
- Saberi Afshar, F., Shekarian, M., Baniadam, A., Avizeh, R., Najafzadeh, H., Pourmehdi, M. (2017). Comparison of different tools for pain assessment following ovariohysterectomy in bitches. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*, 11(3), 255-265.
- Sager, J., and McKune, C. M. (2022). Anesthesia equipment and monitoring. *Small Animal Anesthesia Techniques*, 28-51.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., McEwen, B. S. (2002). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2002(38), cp21-cp21.
- Sarıtaş, Z. K. ve Göksel, B. A. (2013). Küçük Hayvanlarda Monitörizasyon. *Kocatepe Veterinary Journal*, 6(2), 45-55.
- de Segura, I. A. G., Menafro, A., Garcia-Fernandez, P., Murillo, S., and Parodi, E. M. (2009). Analgesic and motor-blocking action of epidurally administered levobupivacaine or bupivacaine in the conscious dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(5), 485-494.
- Shantha, T. R., Evans, J. A., Hershey, S. (1972). The relationship of epidural anesthesia to neural membranes and arachnoid villi. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 37(5), 543-557.
- Sharma, A., Umopathy, G., Kumar, V., Phillips, C. J. (2019). Hair cortisol in sheltered cows and its association with other welfare indicators. *Animals*, 9(5), 248.
- Sibanda, S., Hughes, J. L., Pawson, P. E., Kelly, G., Bellenger, C. R. (2006). The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs

- undergoing femoro-tibial joint surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(4), 246-257.
- Sibille, K. T., Langae, T., Burkley, B., Gong, Y., Glover, T. L., King, C., Fillingim, R. B. (2012). Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Molecular pain*, 8, 1744-8069.
- Simeonova, G. P. (2004). Acid-base status and blood gas analysis in three different anaesthesia schemes in dogs. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 28(4), 769-774.
- Silva, A., Ribeiro, L. M., Bressan, N., Oliveira, P., Ferreira, D. A., Antunes, L. M. (2011). Dogs mean arterial pressure and heart rate responses during high propofol plasma concentrations estimated by a pharmacokinetic model. *Research in Veterinary Science*, 91(2), 278-280.
- Skarada R.T, Bednarsky R.M, Muir WW, Hubbel JAE, (1995). Patient Monitoring During Anesthesia. *Handbook of Veterinary Anesthesia*, Philadelphia, London, Madrid, p.: 227 – 260.
- Skarda, R. T., and Tranquilli, W. J. (1996). Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*, 434-447.
- Skarda R.T., Tranquilli W.J. (2007). Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, eds. *Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Publishing, 561–593.
- Smith, E. S. J., and Lewin, G. R. (2009). Nociceptors: a phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology A*, 195, 1089-1106.
- Spreull, J. S. A. (1958). Accidents associated with anaesthesia. *Veterinary Record*, 70, 981.
- Strithunyarat, T. (2017). Chromogranin a epitopes catestatin and vasostatin. *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae*, (2017: 17).
- Stanway, G.W., Taylor P.M., Brodbelt D.C. (2002). A preliminary investigation comparing preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Vet Anaesth Analg* 29: 29–35.
- Staufenbiel, S. M., Penninx, B. W., Spijker, A. T., Elzinga, B. M., van Rossum, E. F. (2013). Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1220-1235.
- Steagall P.V.M., Simon B.T., Teixeira Neto F.J., Luna S.P.L., (2017). An update on drugs used for lumbosacral epidural anesthesia and analgesia in dogs. *Front Vet Sci*. 4:68. doi:10.3389/fvets.2017.00068.
- Stuart, S. A., and Robinson, E. S. (2015). Reducing the stress of drug administration: implications for the 3Rs. *Scientific reports*, 5(1), 14288.
- Tennant, F. (2013). The physiologic effects of pain on the endocrine system. *Pain and therapy*, 2(2), 75-86.
- Topal, A. (2005). Lokal anestezi maddeleri ve lokal anestezi yöntemleri. *Veteriner Anestezi*. 1th Ed., İstanbul. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 295-307.
- Torske, K. E., and Dyson, D. H. (2000). Epidural analgesia and anesthesia. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30(4), 859-874.
- Tranquilli, W.J., Grimm K.A., Lamont L.A. (2004) Pain Management for the Small Animal Practitioner. Teton Newmedia, USA.
- Troncy, E., Junot, S., Keroack, S., Sammut, V., Pibarot, P., Genevois, J. P., and Cuvelliez, S. (2002). Results of preemptive epidural administration of morphine with or without

- bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(5), 666-672.
- Valverde, A. (2008). Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(6), 1205-1230.
- Valverde, A., Dyson, D. H., and McDonell, W. N. (1989). Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Canadian journal of anaesthesia*, 36, 629-632.
- Visser, W. A., Lee, R. A., and Gielen, M. J. (2008). Factors affecting the distribution of neural blockade by local anesthetics in epidural anesthesia and a comparison of lumbar versus thoracic epidural anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 107(2), 708-721.
- Wall, P. D., Melzack, R., McMahon, S. B., Koltzenburg, M., Tracey, I., and Turk, D. C. (2006). Wall and Melzack's textbook of pain.
- Webster, J. I., Tonelli, L., Sternberg, E. M. (2002). Neuroendocrine regulation of immunity. *Annual review of immunology*, 20(1), 125-163.
- Westlund, K. (2005). Neurophysiology of nociception in The neurological basis of pain. Papagallo M.
- Wilson, D. V. (1992). Anesthesia for patients with diaphragmatic hernia and severe dyspnea. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 22(2), 456-459.
- Wunsch, L. A., Schmidt, B. K., Krugner-Higby, L. A., Smith, L. J. (2010). A comparison of the effects of hydromorphone HCl and a novel extended release hydromorphone on arterial blood gas values in conscious healthy dogs. *Research in veterinary science*, 88(1), 154-158.
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., and Basir, R. (2018). General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2164.
- Yap, C. Y. and Aw, T. C. (2011). Arterial blood gases. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 20(3), 227-235.
- Yuki, M., Aoyama, R., Hirano, T., Tawada, R., Ogawa, M., Naitoh, E., Nagata, N. (2019). Investigation of serum cortisol concentration as a potential prognostic marker in hospitalized dogs: a prospective observational study in a primary care animal hospital. *BMC veterinary research*, 15(1), 1-9.

ÖZGEÇMİŞ

Elif BAĞATIR KURBAN, Amasya Anadolu Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 07.06.2017 tarihinde mezun oldu. 2017 yılında OMÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı Doktora programına girdi. 12.03.2019 tarihinden bu yana Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır, orta derecede İngilizce bilmektedir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-0141-864X

Yayınlar:

1. Özbakır BD, **Bağatır E**, Yardımcı C. Urethral Obstruction Due to Os Penis Fracture In a Dog. 2nd International Veterinary Surgery Congress of Turkey, p:292-293, September 20-23, North Cyprus, 2018.
2. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Juvenil kedi ve köpeklerde nadir gözlenen ortopedik hastalıklar, Petinfo Cerrahi Köşesi, Kasım, 2018.
3. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Ön çapraz bağ kopuklarında kolay tanı, Petinfo Cerrahi Köşesi, Aralık 2018.
4. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Böbrek ve ureterlerin kontrast radyografi ile incelenmesi (Ekskretorik ürografi, IVU, IVP), Petinfo Cerrahi Köşesi, Ocak 2019.
5. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedi ve köpeklerde megakolon, Petinfo Cerrahi Köşesi, Şubat 2019.
6. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Brahiyosefalik solunum yolu sendromu, Petinfo Cerrahi Köşesi, Mart 2019.
7. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedi ve köpeklerde ortopedik cerrahilerde anestezi ve analjezi, Petinfo Cerrahi Köşesi, Nisan 2019.
8. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Okuler acil durumlar, Petinfo Cerrahi Köşesi, Mayıs 2019.

9. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Vasküler ring anomalisi, Petinfo Cerrahi Köşesi, Haziran 2019.
10. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Spinal travmalarda acil, Petinfo Cerrahi Köşesi, Temmuz 2019.
11. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedi ve köpeklerde vestibüler sendrom, Petinfo Cerrahi Köşesi, Ağustos 2019.
12. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedi ve köpeklerde genel ortopedik muayene, Petinfo Cerrahi Köşesi, Kasım 2019.
13. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedi ve köpeklerde pediatrik anestezi, Petinfo Cerrahi Köşesi, Aralık 2019.
14. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Pisi pisi otu kâbusu, Petinfo Cerrahi Köşesi, Ocak 2020.
15. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Köpeklerde bisipital tendosinovitis, Petinfo Cerrahi Köşesi, Şubat 2020.
16. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Geriatrik anestezi (Bölüm 1), Petinfo Cerrahi Köşesi, Mart 2020.
17. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Geriatrik anestezi (Bölüm 2), Petinfo Cerrahi Köşesi, Nisan 2020.
18. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedi ve köpeklerde ısırık yaraları, Petinfo Cerrahi Köşesi, Mayıs 2020.
19. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedi ve köpeklerde ateşli silah yaralanmaları, Petinfo Cerrahi Köşesi, Haziran 2020.
20. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Köpeklerde immun aracılı poliartritis, Petinfo Cerrahi Köşesi, Temmuz 2020.
21. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Köpeklerde panosteitis, Petinfo Cerrahi Köşesi, Ağustos 2020.
22. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedilerin pelvis kırıkları, Petinfo Cerrahi Köşesi, Eylül 2020.
23. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Scottish fold osteokondrodizplazi, Petinfo Cerrahi Köşesi, Ekim 2020.

24. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Kedilerin Kalça Displazisi, Petinfo Cerrahi Köşesi, Kasım 2020.
25. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S: Pannus, Petinfo Cerrahi Köşesi, Aralık 2020.
26. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S, Semerci Z, Acaroğlu M: Patellar luksasyon ırk predispozisyonları, Petinfo Cerrahi Köşesi, Ocak 2021.
27. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S, Semerci Z, Acaroğlu M: Kedilerde mandibula kırıkları, Petinfo Cerrahi Köşesi, Şubat 2021.
28. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S, Semerci Z, Acaroğlu M: Kedi ve Köpeklerde Görülen “Beyaz Göz” Hastalıklarında Doğru Tanı, Petinfo Cerrahi Köşesi, Mart 2021.
29. Yardımcı C, İnal KS, Özbakır BD, Göl M, **Bağatır E**, Yılmaz MS, Abadan S, Semerci Z, Acaroğlu M: Temporomandibular luksasyon, Petinfo Cerrahi Köşesi, Nisan 2021.
30. Özbakır BD, **Bağatır E**, Abadan S, Semerci Z, Şen TÜ, Altın Y, Nisbet HÖ: Kedi ve Köpeklerde Oküler Ultrasonografi. 4.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 493-499, 8-10 Nisan, Burdur, 2021.
31. **Bağatır E**, Yılmaz MS, Adıyaman O, Erol D, Altın Y, Nisbet HÖ: Kedi ve Köpeklerde Epidural Anestezi ve Analjezi. 4.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 8 Nisan, Burdur, 2021.
32. **Bağatır E**, Yılmaz MS, Adıyaman O, Altın Y, Nacar C, Erol D: Bir Kedide Korpus Mandibula Kırığının Akrilik Eksternal Fiksator ile Stabilizasyonu. 4.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 8-10 Nisan, Burdur, 2021.
33. İnal KS, Yılmaz MS, **Bağatır E**, Adıyaman O, Abadan S, Ersoy BD: Gelişim Dönemindeki Kedi ve Köpeklerde Epifiz Kırıkları (45 Olgu). 4.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 415, 8 Nisan, Burdur, 2021.
34. İnal KS, Yılmaz MS, **Bağatır E**, Adıyaman O, Abadan S, Ersoy BD: Bir Köpekte Meydana Gelen Hiperekstensiyon Deformitesinin Pankarpal Artrodez Yöntemi ile Tedavisi. 4.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 418, 8 Nisan, Burdur, 2021.

35. Semerci Z, İnal KS, Göl M, **Bağatır E**, Şen TÜ, Nacar C: Bir Kedide İnatçı Tibia Kırığı ve Sağaltımı. 4.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 622-628, 10 Nisan, Burdur, 2021.
36. Yılmaz MS, İnal KS, **Bağatır E**, Abadan S, Semerci Z, Nacar C: Kedi ve Köpeklerde Eksternal Fiksasyon Komplikasyonları. 4.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 322-329, 10 Nisan, Burdur, 2021.
37. İnal S., **Bağatır E.**, Kuruca Şahbazoğlu N., Sezener M. G., İnal K. S., Fındık A., Güvenç T., 2021. Septicemia and Multiple Abscesses Associated with *Pantoea agglomerans* in a Dog. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, cilt.27, sa.3, ss.403-407.
38. Abadan S, Özbakır BD, **Bağatır E**, Nacar C: Travma hastası bir köpekte trakeal ruptur ve tedavisi. Çukurova 8. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi, 15-17 Nisan, Adana 2022.
39. Abadan S, Özbakır BD, **Bağatır E**, Önyay T: Bir kedide travmatik femoral herni olgusu. 4. Uluslararası Bilimsel Araştırma ve İnovasyon Kongresi, 24-25 Aralık, İstanbul, 2022.
40. **Bağatır Kurban E**, Başkaya B, Önder F, Erol D: Bir Köpekte Perineal Fıtık ile Birlikte Seyreden İdrar Kesesinin Retrofleksiyonu Olgusu. 6. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 400-405, 2-5 Mart, Burdur, 2023.
41. Sağlam K., Göl M., Önyay T., İnal K. S., Özbakır B. D., **Bağatır E.**, Özak A., 2023. Congenital Anomaly Cases İn Calves. Medycyna Weterynaryjna- Veterinary Medicine- Science And Practice, Cilt.79, Sa.2, Ss.77-82.
42. İnal KS, Nacar C, **Bağatır Kurban E**: Comparison of intraoperative outcomes in excision arthroplasty with or without partial tenotomy of deep gluteal muscle in dogs. 6th International Health Sciences and Life Congress of Turkey, p:716, March 2-5, Burdur, 2023.