

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LAPAROSKOPİK VE AÇIK OVERİEKTOMİ YAPILAN
KÖPEKLERDE OPERASYON SIRASI VE SONRASINDAKİ
DEĞİŞİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Damla Tuğçe OKUR

DOKTORA TEZİ

I. DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent POLAT

II. DANIŞMAN
Prof. Dr. Cihan KAÇAR

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

2021-KARS

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**LAPAROSKOPİK VE AÇIK OVERİEKTOMİ YAPILAN
KÖPEKLERDE OPERASYON SIRASI VE SONRASINDAKİ
DEĞİŞİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Damla Tuğçe OKUR

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**I. DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent POLAT**

**II. DANIŞMAN
Prof. Dr. Cihan KAÇAR**

2021-KARS

Bu çalışma ATA BAP Koordinatörlüğü (Proje No: TDK-2020-8355) tarafından desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Köpeklerde üreme fonksiyonları, çeşitli nedenlerle (neoplastik oluşumlar ve hastalıklardan korunma, yavru istememe, proöstrus kanamasının istenmemesi, agresif davranışları engelleme vb.) dönüşümsüz olarak engellenmektedir. Kalıcı sterilite sağlayarak üreme fonksiyonlarının tamamen ortadan kalkmasını sağlayan operatif yöntemler, üremenin denetlenmesinde radikal bir çözüm olarak değerlendirilmektedir. Dişi köpeklerde kısırlaştırma, açık (ovaryohisterektomi, ovariektomi, prepubertal gonadektomi, salpingektomi, histerektomi) ya da kapalı (laparoskopik ovariektomi, laparoskopik ovaryohisterektomi) cerrahi yöntemler olarak ayrılmaktadır.

Laparoskopi, veteriner jinekoloji alanında tanı ve tedavi amacıyla kullanılan endoskopik bir tekniktir. Beşeri hekimlikte rutin olarak kullanılan laparoskopik cerrahi tekniği, veteriner hekimlikte henüz yeterince yaygınlaşmamış olmakla birlikte; artan toplum bilinci ve insanların pet hayvanlarına olan ilgisinden dolayı veteriner hekimlerden talep edilmektedir. Laparoskopi, veteriner jinekoloji alanında köpeklerin ovaryohisterektomi ve ovariektomi gibi cerrahi sterilizasyonu amacıyla kullanılmaktadır.

Laparoskopik cerrahi, açık (geleneksel) ovariektomi ve ovaryohisterektomi ile karşılaştırıldığında; operasyon süresi, perioperatif stres, komplikasyonların görülme oranı ve postoperatif bakım süresinin kısa olması gibi birçok avantaja sahiptir. Laparoskopi ekipmanlarının pahalı olması, öğrenme süresinin uzun olması ve operatörün algı duyusunun kısıtlanması gibi dezavantajlarının bulunması, kullanım alanını sınırlandıran en önemli etkenlerdir. Fakat belirtilen dezavantajlarına rağmen geleneksel ovariektomiye göre laparoskopik ovariektomi günümüzde daha modern ve etkili bir yöntemdir.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen, doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten saygıdeğer danışmanlarım Prof. Dr. Bülent POLAT ve Prof. Dr. Cihan KAÇAR'a ve tez izleme komitesi üyesi Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, Prof. Dr. Armağan ÇOLAK ve Doç. Dr. Mehmet CENGİZ'e teşekkür ederim. Tez bulgularının değerlendirilmesi aşamasında bilimsel tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ömer ÇOBAN'a teşekkür ederim. Laparoskopik cerrahi deneyimlerini bizimle paylaşan Prof. Dr. Yakup KUMTEPE'ye teşekkür ederim. Doktora öğrenimim boyunca bana destek olan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. "Laparoskopik ve açık ovariektomi yapılan köpeklerde operasyon sırası ve sonrasındaki değişimlerin karşılaştırılması" başlıklı, TDK-2020-8355 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, annem Kader BOYACI'ya, babam Ercan BOYACI'ya ve ablam Gözde DURUER'e çok teşekkür ederim. Varlığı ve desteği ile yanımda olan eşim, Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
RESİMLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIV
ÖZET	XVI
SUMMARY	XVII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dişi Köpeklerde Genital Organların Lokalizasyonu.....	4
2.1.1. İç Üreme Organları	4
2.1.2. Dış Üreme Organları	6
2.2. Dişi Köpeklerde Üreme Fizyolojisi	6
2.2.1. Pubertas	6
2.2.2. Dişi Köpeklerin Üreme Özellikleri	6
2.2.3. Dişi Köpeklerde Östrus Siklusu ve Evreleri	7
2.3. Dişi Köpeklerde Kontrasepsiyon Yöntemleri	10
2.3.1. Medikal Kontrasepsiyon Yöntemleri	12
2.3.1.1. Hormonal Yöntemler	12
2.3.1.2. Hormonal Olmayan Yöntemler.....	13

2.3.2. Cerrahi Kontrasepsiyon Yöntemleri	14
2.3.2.1. Açık Cerrahi Yöntemler	15
2.3.2.2. Kapalı Cerrahi Yöntemler	16
2.4. Laparoskopik Cerrahi.....	17
2.4.1. Laparoskopik Cerrahinin Tanımı ve Tarihçesi	17
2.4.2. Laparoskopik Cerrahide Kullanılan Ekipmanlar	18
2.4.2.1. Laparoskopik Görüntüleme Sistemi.....	18
2.4.2.2. İnsüflasyon Sistemi.....	20
2.4.2.3. Giriş Ekipmanları	21
2.4.2.4. Enerji Kaynakları, Damar Mühürleme Sistemleri ve Hemostazda Kullanılan Sistemler.....	24
2.4.2.5. Diğer Ekipmanlar	25
2.4.3. Dişi Köpeklerde Laparoskopinin Kullanım Alanları	26
2.4.4. Laparoskopik Kısırlaştırma Teknikleri	26
2.4.4.1. Bir Port Tekniği	27
2.4.4.2. İki Port Tekniği	27
2.4.4.3. Üç Port Tekniği	28
2.4.5. Laparoskopik Kısırlaştırma Tekniklerinin Avantajları	29
2.4.6. Laparoskopik Kısırlaştırma Tekniklerinin Dezavantajları.....	29
2.5. Cerrahi Ağrı	30
2.5.1. Cerrahi Ağrının Belirlenmesi.....	30

2.6. Cerrahi Stres.....	31
2.6.1. Cerrahi Stresin Belirlenmesi	32
2.6.1.1. Kortizol	32
2.6.1.2. Akut Faz Yanıtı ve Akut Faz Proteinleri.....	33
2.6.1.3. Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz 14 (MapK14).....	35
2.6.1.4. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (İNOS)	35
2.7. D-dimer	36
3. MATERYAL ve METOT.....	37
3.1. Materyal	37
3.1.1. Hayvan Materyali.....	37
3.2. Metot	37
3.2.1. Sağlıklı Dişi Köpeklerin Belirlenmesi	37
3.2.1.1. Genel Muayene	37
3.2.1.2. Tam Kan Sayımı ve Serum Biyokimya Değerleri	37
3.2.1.3. Vajinal Sitoloji	38
3.2.1.4. Abdominal Ultrasonografi	38
3.2.2. Preoperatif Hazırlık.....	38
3.2.2.1. Anestezi Protokolü.....	38
3.2.3. Cerrahi Uygulama	40
3.2.3.1. Cerrahi Hazırlık.....	40
3.2.3.2. Geleneksel Ovariyektomi Operasyonu	42

3.2.3.3. Laparoskopik Ovariektomi Operasyonu	44
3.2.4. Postoperatif Süreç	50
3.2.4.1. Ağrının Değerlendirilmesi	51
3.2.4.2. Cerrahi Stresin Değerlendirilmesi	51
3.2.4.3. D-Dimer Ölçümü	52
3.2.5. İstatiksel Analizler	53
4. BULGULAR	54
4.1. Cerrahi Süre Bulguları	54
4.2. Cerrahi Ağrı Bulguları	54
4.3. Cerrahi Stres Bulguları	56
4.3.1. Metabolik Yanıt Bulguları	56
4.3.1.1. Kortizol	56
4.3.2. Akut Faz Yanıt Bulguları	57
4.3.2.1. Tümör Nekrozis Faktör	57
4.3.2.2. İnterleukin-6	58
4.3.2.3. Haptoglobin	60
4.3.2.4. C-Reaktif Protein	61
4.3.3. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz	62
4.3.4. Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz- 14	64
4.4. Kalp Frekansı	65
4.5. Oksijen Saturasyonu	66

4.6. D-Dimer	67
4.7. Parametreler Arasındaki Korrelasyon Değerleri	68
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



KISALTMALAR LİSTESİ

AFP	: Akut faz proteini
AFY	: Akut faz yanıtı
cm	: Santimetre
CO₂	: Karbondioksit
CRP	: C-reaktif protein
CRF	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
dk	: Dakika
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
g	: Gram
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GOVE	: Geleneksel ovariektomi
Hp	: Haptogloblin
IL-6	: Interleukin-6
IM	: Kas içi
IV	: Damar içi
kg	: Kilogram
LH	: Lüteinleştirici hormon
LOVE	: Laparoskopik ovariektomi
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre civa
NaCl	: Sodyum klorür
O₂	: Oksijen
OVE	: Ovariektomi
OVH	: Ovariohisterektomi
s	: Saniye
°C	: Santigrat derece

TNF-α	: Tumor nekroz faktör alfa
UMPS	: Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası
vb	: Ve benzeri
%	: Yüzde
°	: Derece
α	: Alfa
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dişi köpeklerde seksüel siklus	10
Şekil 2. TNF- α reseptörünün yapısı ve sinyal oluşumu.....	34
Şekil 3. Melbourn ağrı skoru	51
Şekil 4. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde postoperatif ağrı skorlarının karşılaştırılması	55
Şekil 5. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum kortizol (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması.....	57
Şekil 6. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum TNF- α (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması	58
Şekil 7. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum IL-6 (pg/ml) düzeyleri.....	59
Şekil 8. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum Hp (μ g/ml) düzeyleri.....	61
Şekil 9. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum CRP (mg/l) düzeyleri.....	62
Şekil 10. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum İNOS (ng/ml) seviyeleri	63
Şekil 11. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum MAPK14 (ng/ml) seviyeleri.....	65
Şekil 12. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif kalp frekansı ölçümleri.....	66
Şekil 13. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif SpO ₂ (%) ölçümlerinin karşılaştırılması.....	67

Şekil 14. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif D-Dimer düzeyleri 68



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Dişi köpekte genital organların yerleşimi	5
Resim 2. Değişik açılara sahip teleskoplar	20
Resim 3. Pnömoreperitoneum oluşturmak için kullanılan Veress iğnesi	22
Resim 4. Farklı çap ve tipte trokarlar	23
Resim 5. Farklı laparoskopik forseps uçları.	24
Resim 6. Bir port laparoskopi tekniğinde portların yerleşim yeri	27
Resim 7. İki port laparoskopi tekniğinde portların yerleşim yerleri.....	28
Resim 8. Üç port tekniğinde portların yerleşim yerleri	29
Resim 9. İntravenöz propofol induksiyonu.	39
Resim 10. İnhalasyon anestezi öncesi entübasyon uygulaması.....	39
Resim 11. Anestezi cihazı ve hasta başı monitörü	40
Resim 12. Araştırma sırasında kullanılan ve operasyon sırasında yapılan gözlemlerin kayıt edildiği vaka takip formu.	41
Resim 13. Yapışkanlı serviyet uygulaması.....	42
Resim 14. Geleneksel ovariektomi yönteminde deri ensizyonu.....	42
Resim 15. Kasların küt diseksiyonu	43
Resim 16. Ovaryumun ekstirpasyonu.....	43
Resim 17. Veress iğnesinin yerleştirilmesi	44
Resim 18. İnsüflasyon işlemi.....	44
Resim 19. Laparoskopik kameranın yerleştirileceği trokar.....	45

Resim 20. İkinci portun yerleştirileceği ensizyon hattı	45
Resim 21. İkinci trokarın yerleştirilmesi	45
Resim 22. Üçüncü portun yerleştirileceği ensizyon hattı	46
Resim 23. Üçüncü trokarın yerleştirilmesi	46
Resim 24. Ovaryumun yerinin belirlenmesi	46
Resim 25. Ovaryumun yakalama forsepsi ile tutulması	47
Resim 26. Ovaryumun mühürleme forsepsi ile koterizasyonu.....	47
Resim 27. Ovaryumun mühürleme forsepsi ile koterize edilmesi.....	48
Resim 28. Yakalama forsepsi ile ekstirpe edilen ovaryumun tutulması.....	48
Resim 29. Ovaryumun trokar aracılığıyla dışarı alınması	48
Resim 30. Ovaryumun trokardan çıkartılması	49
Resim 31. Ekstirpe edilen ovaryum.....	49
Resim 32. Ekstirpe edilen sağ ve sol ovaryumun ölçeklendirilmesi	49
Resim 33. Tüm portlar çıkarıldıktan sonra ensizyon hattı.....	50
Resim 34. Ensizyon hatlarının dikişi.....	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Köpeklerde östrus siklusu evrelerinin süreleri ve klinik belirtileri	9
Tablo 2. Dişi köpeklerde kontrasepsiyon yöntemlerinin sınıflandırılması	11
Tablo 3. Proinflamatuvar sitokinlerin fonksiyonları	34
Tablo 4. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi operasyonlarının ortalama cerrahi sürelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 5. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde postoperatif ağrı skorlarının karşılaştırılması	55
Tablo 6. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum kortizol (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 7. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum TNF- α (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması	58
Tablo 8. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum IL-6 (pg/ml) seviyelerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 9. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum Hp (μ g/ml) düzeylerinin karşılatırılması.....	60
Tablo 10. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum CRP (mg/l) seviyelerinin karşılaştırılması	62
Tablo 11. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum İNOS (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılması	63
Tablo 12. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum MAPK14 (ng/ml) düzeylerinin karşılatırılması.....	64
Tablo 13. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif kalp frekansı ölçümlerinin karşılaştırılması	65

Tablo 14. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif SpO ₂ (%) ölçümlerinin karşılaştırılması.....	66
Tablo 15. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 16. Tümör nekrozis faktör- α /İNOS, TNF- α /MAPK14 ve IL-6/CRP arasındaki korrelasyon ilişkisi	68



ÖZET

Laparoskopik ve Açık Ovariektomi Yapılan Köpeklerde Operasyon Sırası ve Sonrasındaki Değişimlerin Karşılaştırılması

Bu çalışmada otuz altı sağlıklı dişi köpekte laparoskopik ovariektomi (LOVE) ve geleneksel açık ovariektomi (GOVE) yöntemlerinin erken dönemdeki cerrahi stres parametreleri [proenflamatuvar sitokinler (TNF- α ve IL-6), akut faz proteinleri (CRP, Hp), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (İNOS) mitojen ile aktive edilen protein kinase (MAPK14) ve kortizol], ağrı skoru, oksijen saturasyonu, kalp frekansı ve D-Dimer seviyeleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada GOVE grubunda rutin ovariektomi yöntemi yapılırken, LOVE grubuna 3 portlu laparoskopik ovariektomi yöntemi uygulandı. Pre (0. saat) ve postoperatif (1, 3, 6. saat ve 7. gün) dönemde cerrahi stres parametreleri değerlendirildi. Postoperatif (1, 3, 6. saat ve 7. gün) dönemde ağrı skorları Melbourne Üniversitesi Ağrı Skoru (UMPS) testi ile değerlendirildi. Pıhtılaşma oranlarını karşılaştırmak amacıyla 0-1. saatte D-Dimer (DD) analizleri yapıldı. Postoperatif erken dönemde LOVE grubunda GOVE grubuna göre operasyon süresi, cerrahi stres, ağrı skoru ve D-Dimer seviyeleri düşük bulundu ($P<0,05$). Postoperatif 7. günde gruplar arasında cerrahi stres ve ağrı skoru yönünden fark bulunmadı. Sonuç olarak; minimal invazif bir yöntem olan LOVE'nin GOVE'ye göre daha az cerrahi stres, operasyon süresi ve postoperatif ağrıya neden olduğu, hastanın preoperatif aktivitelerine daha kısa sürede döndüğü saptandı. Bu nedenle üç portlu LOVE'nin, GOVE'ye göre hem daha güvenli hem de hasta konforu açısından daha avantajlı bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Akut faz yanıtı, Dişi köpek, D-Dimer, Laparoskopik ovariektomi, Postoperatif ağrı.

SUMMARY**Comparison of Changes During and After Operations in Bitches Undergoing Laparoscopic and Open Ovariectomy**

The aim of this study is to determine the effects of laparoscopic ovariectomy (LOVE) and conventional open ovariectomy (GOVE) methods on early-stage surgical stress parameters [proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6), acute phase proteins (CRP, Hp), inducible nitric oxide synthase (iNOS), mitogen-activated protein kinase (MAPK14) and cortisol], pain scores, oxygen saturation, heart rate and D-Dimer levels in 36 healthy bitches. Three-port laparoscopic ovariectomy was performed on the LOVE group, while routine ovariectomy was performed on the GOVE group. Surgical stress parameters were assessed during the pre- (0 hour) and postoperative periods (1st, 3rd, 6th hour and 7 days). Pain scores in the postoperative period (1, 3, 6 hours, and 7 days) were evaluated with the University of Melbourne Pain Score (UMPS) test. D-Dimer (DD) analyses were performed at 0-1 hour to compare coagulation rates. At the early postoperative stage, operation time, surgical stress, pain scores and DD levels were lower ($P < 0.05$) in the LOVE group compared to the GOVE group. No differences were found in terms of surgical stress and pain scores between the groups on day 7 post-operation. As a result, we found that LOVE, a minimal invasive method, caused less surgical stress and post-operative pain as well as a shorter operation period compared to GOVE, and the patients returned to their preoperative activities in a shorter time. Therefore, it was concluded that the three-port LOVE was more advantageous than GOVE in terms of safety and patient comfort.

Keywords: Acute phase response, Bitches, D-Dimer, Laparoscopic ovariectomy, Postoperative pain.

1. GİRİŞ

Toplumlar için önemli bir role sahip olan köpekler; arkadaşlık sağlamaları, avcılık, diğer hayvanları yönetmek ve koruma gibi çeşitli aktiviteler için kullanılmaktadırlar. Bu nedenle köpekler insanlarla yakın temas halinde yaşamaktadırlar. Bununla birlikte birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de sağlıklı ortamlarda yaşamak zorunda kalan ve aşılammış köpeklerin sayısı kontrolsüz bir şekilde artmaktadır (Fao 2014).

Bir dişi köpek yılda bir veya iki kez östrus göstermekte ve çiftleşmektedir. Bir köpeğin her gebelikte ortalama 6-10 adet yavru olması durumunda, 6 yıl içerisinde yaklaşık olarak 67,000 köpek dünyaya gelebilmektedir (Kiremitçi 2013). Bu durum kentsel ve kırsal yaşam alanlarında insan ve hayvan sağlığının yanı sıra hayvan refahına yönelik endişelere yol açabilmektedir (Fao 2014). Köpekler ayrıca diğer köpeklere, insanlara ve çiftlik hayvanlarına parvovirüs, distemper, leptospirozis ve kuduz gibi hastalıkların yayılmasında konakçı görevi görebilmektedirler. Her yıl yaklaşık 55,000 kişi kuduzdan ölmekte ve bu vakaların yaklaşık %95'i kuduz bir köpeğin ısırmasıyla ortaya çıkmaktadır (Fao 2014).

Bunlara ek olarak;

- Köpek sahiplerinin proöstrus kanamalarından rahatsızlık duymaları,
- Östrus dönemindeki dişi köpeklerin çiftleşme isteklerinin artmasına bağlı olarak kaçma eğilimi göstermeleri,
- Bir batında birden fazla yavru doğurmaları ve köpek sahiplerinin yavruların sorumluluğunu almak istememeleri,
- Dişi köpeklerde gözlenen bazı hastalıkların (meme neoplazileri, prolapsus vajina veya uteri, yalancı gebelik, piyometra, metritis ve diabetes mellitus vb) profilaktik olarak önlenmesi ve tedavisinde meydana gelebilecek ekonomik kayıpların giderilmesi nedeniyle sahipleri köpeklerde üremenin kontrolünü talep etmektedir (Fao 2014).

Bu nedenle dişi köpeklere üremenin denetlenmesi amacıyla ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon süreçlerine müdahale edilebilmektedir (Tez 2016).

Kontrasepsiyon, hem cerrahi hem de medikal yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Sahipli köpeklerden ileride yavru almak istenmesi halinde östrusları baskılamak ya da ileri dönemde oluşacak östrus belirtilerini ertelemek amacıyla medikal yöntemler kullanılabilir. Bu amaçla gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), zona pellusida ve lüteinleştirici hormon (LH) aşıları gibi immunokontrasepsiyon yöntemleri; progesterinler, androjenler, GnRH agonist veya antagonistleri gibi hormonal tedaviler ile intravajinal ve intrauterin araçlar kullanılmaktadır (Kutzler ve Wood 2006, Vieira ve ark. 2012).

Dişi köpeklerde, medikal yöntemlerle östruslar geçici olarak baskılanarak gebelik oluşumu engellenebileceği gibi, nüfus kontrolünü sağlamak, olası hastalıkların önüne geçmek ve yavru istenmemesi durumunda ise cerrahi kontrasepsiyon yöntemleri uygulanabilir. Cerrahi kontrasepsiyon yöntemleri; açık (ovaryohisterektomi, ovariektomi, prepubertal gonadektomi, salpingektomi ve histerektomi) ve kapalı cerrahi yöntemler (laparoskopik ovariektomi, laparoskopik ovaryohisterektomi) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Howe 2006).

Dişi hayvanların kısırlaştırılmasında kullanılan en yaygın iki yöntem ovariektomi ve ovaryohisterektomidir (Van Goethem ve ark. 2006). Fakat yapılan çalışmalarda ovariektomi/ovaryohisterektomi operasyonlarında doku travması, organların manipülasyonu, enfeksiyon, postoperatif ağrı/iyileşme ve mortalite riskinin oldukça fazla olduğu bildirilmiştir (Lemke ve ark. 2002). Bu nedenle küçük hayvan cerrahisinde minimal invaziv tekniklerden biri olan köpeklerde laparoskopik ovariektomi yöntemi yaygınlaşmaya başlanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde köpek sahipleri, geleneksel ovariektomiden ziyade daha az düzeyde ağrılı müdahale, hızlı iyileşme ve normal aktiviteye hızlı dönüş gibi avantajlara sahip olan laparoskopik ovariektomiye tercih etmektedirler (Gower ve Mayhew 2008).

Bu çalışmada; dişi köpeklerde rutin olarak uygulanan açık ovariektomi yöntemi ile veteriner jinekoloji alanında lk kez yapılacak olan üç portlu laparoskopik ovariektomi tekniğinin, hasta konforu ve iyileşme sürecine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Laparoskopik ovariektominin, geleneksel ovariektomiye göre avantajlı bulunması halinde veteriner jinekoloji alanında kullanıma girmesine katkıda bulunulacaktır. Ayrıca son dönemlerde hayvanlarının kısırlaştırma operasyonlarında laparoskopik tekniğin kullanılmasını isteyen hasta sahiplerinin de bu talepleri gerçekleştirilmiş olacaktır. Hasta ve hekim açısından oldukça konforlu olan bu yöntemin, başta veteriner jinekoloji olmak üzere endikasyonu olan tüm veteriner hekimlik alanlarında kullanılmasına katkıda bulunulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişi Köpeklerde Genital Organların Lokalizasyonu

Kontrasepsiyon amaçlı uygulanan operasyonların (ovaryohistektomi, ovariektomi, prepubertal gonadektomi, salpingektomi, histerektomi) başarılı bir şekilde yapılabilmesi, öncelikle operasyon yapılacak alanın anatomisinin iyi bir şekilde bilinmesine bağlıdır (Sontaş 2005). Dişi üreme organları, iç (ovaryum, tuba uterina, uterus, vajina) ve dış (vulva, klitoris) üreme organları olmak üzere iki grupta incelenir (Resim 1). Vajina hariç köpeklerde dişi genital sistemi karın boşluğu içerisinde yer alır (Sontaş 2005, Hermanson ve ark. 2018).

2.1.1. İç Üreme Organları

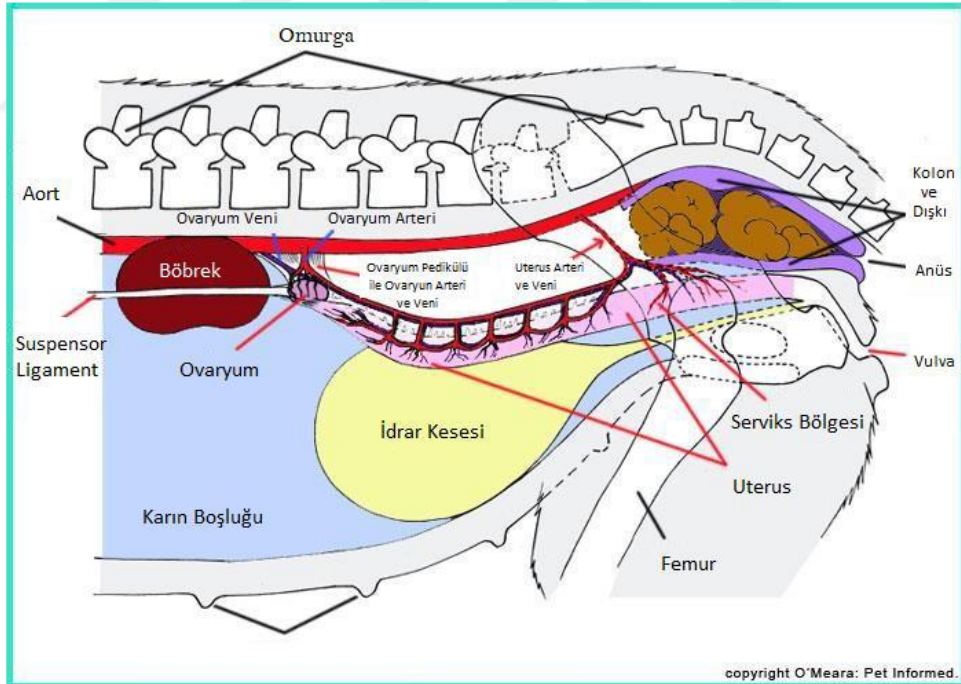
Vajina: Uterus ile vulva arasında, pelvis boşluğunda yer alan kassel ve zarsel bir organdır. Vajina yan taraflarında pelvis duvarı ile ilişkili olan çiftleşme organıdır. Doğum sırasında genişleyerek yavrunun çıkmasına olanak sağlar (Deveci 2001, Sontaş 2005). Vajinanın kranial ucu serviks uteriye uzanır (Sontaş 2005). Vajina, üretral deliğin hemen önünde son bulur ve vestibulum vajinadan mukozal bir bağ ile ayrılır (Hermanson ve ark. 2018).

Ovaryum: Abdominal boşlukta böbreklerin kaudal kısmında, peritondan gelen bağlarla (ligamentum suspensorium ovari, mezovaryum) sağlı, sollu asılı olarak bulunan bir çift oval organdır (Deveci 2001, Sontaş 2005). Ovaryumlar bursa ovarika adı verilen ince duvarlı peritoneal bir kese içerisinde bulunur (Fossum 2018). Erişkin dişi bir köpekte sol ovaryum, abdominal duvar ile sol kolon arasında yer alan 13. kostanın orta hizasının yaklaşık 12 cm ve sol böbreğin yaklaşık 2 cm kaudalinde bulunur. Sağ ovaryum ise, son kostanın yaklaşık 10 cm kaudalinde yer alır. Gebelik sayısına bağlı olarak sağ ve sol ovaryum kaudale ve ventrale doğru yönlenmektedir (Hermanson ve ark. 2018). Sağ ovaryum, sol ovaryuma göre daha kranialde yer alır (Fossum 2018). Ovaryumların beslenmesini sağlayan ovaryan arter, aorttan köken alır. Sağ ovaryum, vena kava kaudalise; sol ovaryum ise vena renalise açılmaktadır (Hermanson ve ark. 2018).

Tuba Uterina: Kornu uteri ile ovaryumlar arasında yer alan yapıdır (Deveci 2001). Her bir tuba uterina, mesosalpinksin peritoneal katmanları arasında bulunur (Hermanson ve ark. 2018). Oositin, uterusu naklini sağlayan ince duvarlı ve küçük çaplı bir çift borudur (Deveci 2001).

Uterus: Peritondan uzanan ligamentum latum uteri ile sublumbal bölgeye asılı olan uterus, “Y” şeklinde bir organdır. Önünde tuba uterina arkasında vajina ile birleşiktir (Deveci 2001, Sontaş 2005, Hermanson ve ark. 2018). Boyutları gebelik sayısı, yaş ve östrus siklusundaki dönemlere göre değişebilmektedir (Hermanson ve ark. 2018). Uterus, kranialden kaudale doğru kornu uteri, korpus uteri ve serviks uteriden oluşmaktadır. Kornu uteri, sağ ve sol olmak üzere iki adettir (Sontaş 2005).

Ligamentum latum uteri: Abdominal boşluğun dorsolateral duvarına ve pelvik boşluğun lateral duvarına, sağ ve sol ovaryum, ovidukt ve uterusu bağlayan beyazımsı bir doku bandıdır (Fossum 2018). Sağlı ve sollu olmak üzere, peritonun bir çift katı ile bağlanmışlardır (Hermanson ve ark. 2018).



Resim 1. Dişi köpekte genital organların yerleşimi (Altop 2018).

2.1.2. Dış Üreme Organları

Vulva: Dişi genital sistemin dışarı açılan kısmını oluşturur (Evans ve De Lahunta 2013).

Klitoris: Geniş, yassı, vasküler, yağ ile gizlenmiş olup vulvanın yakınında vestibulumunun tabanında yer alır (Fossum 2018).

2.2. Dişi Köpeklerde Üreme Fizyolojisi

2.2.1. Pubertas

Pubertas, reproduktif kapasitenin kazanıldığı periyottur. Pubertas sanıldığı kadar aksine seksüel olgunluk değil, seksüel aktivitenin başlangıç evresidir (Noakes ve ark. 2018). Dişi köpeklerde pubertas, proöstrus belirtilerinin başlaması ile belirlenir (Johnston ve ark. 2001).

Dişi köpeklerde ilk östrus belirtilerinin görülmesinde ırk, genetik, barınma şartları, stres, hastalıklar, bakım ve beslenme oldukça önemlidir. Özellikle köpeklerde ırk özelliklerine bağlı olarak vücut ağırlıklarının farklı olması, pubertasa erişme yaşını etkileyen en önemli faktördür. Küçük ırk köpekler ilk östruslarını 6-10 aylık yaşta gösterirken, büyük ırklarda bu süre 18-20 aya kadar uzamaktadır. Genel olarak dişi köpekler, ergin boy ve vücut ağırlığına eriştikten birkaç ay sonra ilk östruslarını göstermektedirler. Dişi köpeklerde pubertas yaşı ırka bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte 6 ile 20 ay arasında değişebilmektedir (Johnston ve ark. 2001).

2.2.2. Dişi Köpeklerin Üreme Özellikleri

Dişi köpekler monoöstrik hayvanlardır. Mevsime bağlı olmadan yılda bir veya iki kez östrus gösterirler (Eldredge ve ark. 2007). Kısırak, inek ve kedi gibi birçok evcil hayvan türü gebe kalmadıkları sürece kendi türlerine uygun süre ve aralıklarla çiftleşme isteği gösterirler. Köpeklerde diğer hayvan türlerinden farklı olarak; östrus siklus süreci ve siklusta yer alan dönemlerin oldukça uzun olması hem de poliöstrik hayvanlara kıyasla araya giren anöstrus döneminden dolayı oldukça uzundur (Simpson ve ark. 1998, Alaçam 2002, Feldman ve ark. 2014).

2.2.3. Dişi Köpeklerde Östrus Siklusu ve Evreleri

Östrus siklusu, memeli hayvanlarda dişi gametlerin üretimi, fertilizasyonu ve oluşan zigotun intrauterin gelişimini sağlamak için ovaryum, uterus, vajina ve davranışsal değişikliklerin birbiriyle ilişkili olduğu bir dizi fizyolojik sürecin şekillendiği dönemi ifade etmektedir (Tablo 1, Şekil 1) (Simpson ve ark. 1998, Alaçam 2002, Feldman ve ark. 2014).

Köpeklerde östrus siklusu proöstrus, östrus, diöstrus ve anöstrus olmak üzere 4 dönemde incelenmektedir (Goodman 2001, Feldman ve ark. 2014, Noakes ve ark. 2018). Özellikle davranış değişikliklerine göre yapılan bu klasik sınıflandırma yanında, yeni bir sınıflandırma da geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre dişi köpeklerde östrus siklusu; foliküler, preovulatör lutenizasyon ve ovulasyon, luteal ve anöstrus evresi olmak üzere dört bölümde ele alınmaktadır (Butinar ve ark. 2004).

Proöstrus: Östrus öncesi yüksek foliküler aktivitenin olduğu dönemdir. Klinik olarak östrus siklusunun başladığını bildirir (Goodman 2001, Johnston ve ark. 2001). Serosanguinözden hemorajik görüntüye yakın, uterus kaynaklı vulvar akıntının geldiği ilk gün başlar, dişinin erkeğin çiftleşme isteğini kabul etmesiyle son bulur (Johnston ve ark. 2001). Proöstrus belirtilerinin gözlenmesi ile, ilk çiftleşmeye kadar geçen süre ortalama 9 gün olmakla beraber, bu süre 6-11 gün arasında değişebilmektedir. Ancak normal kabul edilebilecek sınırlar içindeki varyasyonlar oldukça fazladır ve yaklaşık 2 ile 25 gün arasında olabileceği de bildirilmektedir (Simpson ve ark. 1998, Alaçam 2002, Feldman ve ark. 2014).

Bu evrede, dişi köpekte 3 farklı seksüel refleks görülmektedir. Bunlar, vulvanın dorsaline dokunulduğunda seyirmesi, arka bacakların vulvaya doğru çekilmesi ve kuyruğun deviasyonudur. Bu seksüel refleksler anöstrusta gözlenmezken, proöstrus döneminde artar ve östrusun ortalarında en yüksek düzeye ulaşır (Johnston ve ark. 2001). Proöstrusun en önemli belirtisi; vulvanın ödemli olması ve dişi köpeğin erkeğe ilgi göstermesi fakat çiftleşmeyi kabul etmemesidir (Goodman 2001, Johnston ve ark. 2001).

Köpeklerde proöstrus, östrojenin baskın olduğu dönemdir. Bu dönemde serum östradiol 17- β konsantrasyonu yükselir (Johnston ve ark. 2001). Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve LH, preovülatör aşamaya kadar düşüktür (Vieira ve ark. 2012). Geç proöstrusta östrojen bazal anöstrik seviyelerden (2-10 pg/mL) pik seviyelere ulaşırken (50-100 pg/mL), progesteron bazal seviyelerde kalır (<1 ng/mL) (Johnston ve ark. 2001).

Östrus: Östrus, dişinin çiftleşmeyi kabul etmesiyle başlar ve erkeği red etmesiyle sonlanır. Östrus süresi genellikle 5- 9 gün arasında değişmektedir. Ancak proöstrusa benzer biçimde bu fazın uzunluğu daırka göre çeşitlilik gösterebilir. Östrus en az 1-2 gün sürebildiği gibi 18-21 güne kadar da uzayabilir (Simpson ve ark. 1998, Alaçam 2002, Feldman ve ark. 2014).

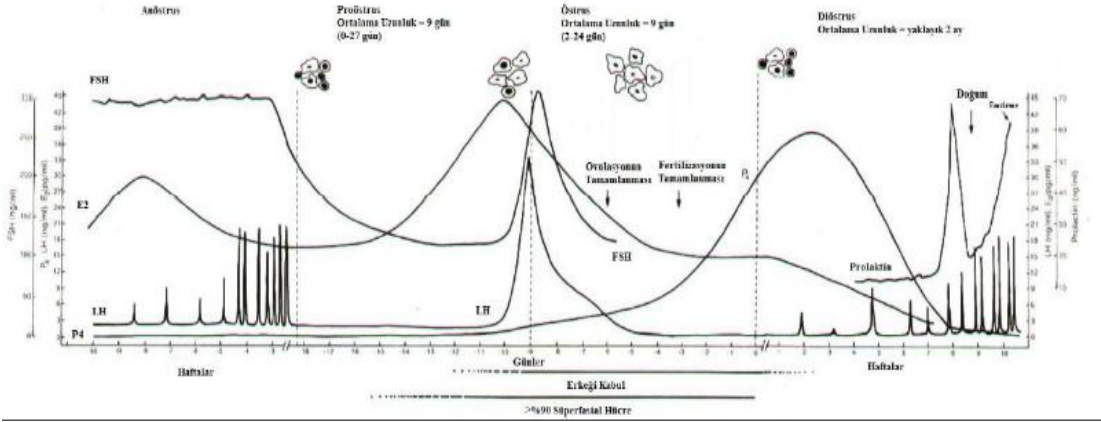
Östrusun başlamasından 1 ya da 2 gün önce plazma östrojen düzeyi pik yapar. Proöstrusun sonuna doğru ve östrusun başlamasını takiben, gelişen foliküllerde hücrelerin lüteinleşmesiyle birlikte östrojen miktarında düşme meydana gelir ve zaman ilerledikçe bu hücrelerden daha fazla miktarda progesteron salgılanır. Plazmadaki progesteron düzeyindeki artış ve östrojen miktarındaki düşüş iki önemli olaya neden olur. Bunlardan birincisi davranışsal değişikliklerdir; geç proöstrusta köpek çiftleşmeye pasif olarak karşı koyarken, östrusta aktif olarak çiftleşme isteği duymaktadır. İkincisi LH salınımını uyaran pozitif feedback mekanizmasının tetiklenmesidir. Lüteinleştirici hormonun pikiyle birlikte, ovulasyon 24-48 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Plazma progesteron miktarı ovulasyondan yaklaşık 24-48 saat önce 1,0 ng/ml'nin üstüne çıkar ve 2-4 ng/ml'ye kadar ulaşır (Simpson ve ark. 1998, Alaçam 2002, Feldman ve ark. 2014).

Tablo 1. Köpeklerde östrus siklusu evrelerinin süreleri ve klinik belirtileri (Johnston ve ark. 2001, Blendinger 2007, Kustritsz 2012)

EVRE (SÜRESİ)	FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER	DAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER	HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER
Proöstrus 5-20 gün	Vulvada şişme, Serohemorajik akıntı,	Erkeğe ilgi gösterir ancak çiftleşmeyi kabul etmez.	Foliküler gelişmeyi takiben östrojen, FSH, LH artar, proöstrusun sonuna doğru progesteron düzeyi artar.
Östrus 5-15 gün	Vulva yumuşar, Vulvadan kanlı akıntının yerine saman renkli akıntı gelir.	Erkeğe ilgisi artar. Çiftleşmeyi kabul eder.	Östrojen düzeyi düşerken, LH ve progesteron artar ve ovulasyon gerçekleşir.
Diöstrus 49-79 gün	Diöstrusun başlarında hafif sümüksü akıntı gelir.	Bu döneme özgü bir belirti yoktur.	Bu dönemde yüksek olan progesteron düzeyi dönemin sonuna doğru düşer.
Anöstrus 80-240 gün			FSH anöstrus döneminde nispeten yüksektir. LH ise östrojenden sonra geç dönemde artmaya başlar.

Diöstrus: Ovulasyonun östrus evresinde meydana gelmesi ve korpus luteumun bu dönemde şekillenmeye başlaması nedeniyle, östrus sonrası anöstruse kadar geçen bu dönem diöstrus olarak adlandırılmaktadır (Alaçam 2008). Diöstrus, östrusu takip eden, progesteronun baskın olduğu bir dönemdir. Diöstrus, dişinin erkeği reddetmesi ile başlar ve plazma progesteron miktarının bazal seviyeye (<1,0 ng/ml) inmesi ile sonlanır (Simpson ve ark. 1998, Alaçam 2002, Feldman ve ark. 2014). Diöstrus süresi ortalama 70 gündür (Butinar ve ark. 2004). Ovulasyon sonrasında foliküler kavite içerisinde korpus luteum gelişir ve gebelik periyodu boyunca progesteron sentezler. Korpus luteum kaynaklı progesteron sentezinin en fazla olduğu zaman, ovulasyondan 20 ile 30 gün sonrasıdır. Progesteron miktarındaki bu geçici yükselme 1-2 hafta daha devam eder. Bu dönemlerde progesteron miktarı bazal seviyeye göre çok daha

yüksektir ve genellikle 15-90 ng/ml aralığındadır (Simpson ve ark. 1998, Alaçam 2002, Feldman ve ark. 2014).



Şekil 1. Dişi köpeklerde seksüel siklus (Johnston ve ark. 2001)

Anöstrus: Luteal evrenin (diöstrus) sonundan foliküler evrenin (proöstrus) başlangıcına kadar geçen süredir (Goodman 2001). Dişi köpekler luteal evrenin sonlanması ile anöstrus dönemine girerler. Bu dönem reproduktif açıdan pasif ancak endokrinolojik açıdan oldukça aktif bir dönemdir. Bu dönemde reproduktif sistem kendini yeniler (Blendinger 2007). Anöstrus yaklaşık 1 ile 6 ay arasında değişebilen östrus siklusunun bir evresidir. Ovaryumlarda inaktivite, uterus involüsyonu ve endometriyal rejenerasyonu ile karakterizedir. Anöstrus döneminde olan köpeklerde erkeklere ilgi ve vajinal akıntı gözlenmezken ve vulva küçük haldedir (Johnston ve ark. 2001). Serum progesteron seviyesi anöstrusta bazal seviyededir. Plazma östrojen miktarı, proöstrusun başlangıcından önce azalır (Johnston ve ark. 2001).

2.3. Dişi Köpeklerde Kontrasepsiyon Yöntemleri

Üreme faaliyetlerinin (ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon) cerrahi ya da medikal yöntemlerle müdahale edilerek geçici bir süre için veya devamlı kısıtlanmasına ya da durdurulmasına kontrasepsiyon adı verilmektedir (Tez 2016).

Kontrasepsiyon yöntemleri;

- Gebelik oluşumunu engellemek,
- Oluşan gebeliği sonlandırmak,
- Östrusu geçici süreyle baskılamak,

- Gelecek östrusun ertelenmesi olarak sıralanmaktadır (Concannon ve Hon 2002).

Kontrasepsiyon yöntemleri; medikal ve cerrahi yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Dişi köpeklerde kontrasepsiyon yöntemlerinin sınıflandırılması

MEDİKAL YÖNTEMLER	CERRAHİ YÖNTEMLER
Hormonal Yöntemler; <ul style="list-style-type: none"> • Progesteron, • Androjen, • GnRH agonisti, • GnRH antagonisti 	Açık Yöntemler; <ul style="list-style-type: none"> • Ovaryohistektomi, • Ovariektomi, • Histerektomi, • Salpingektomi, • Prepubertal gonadektomi
Hormonal Olmayan Yöntemler; <ul style="list-style-type: none"> • İmmunokontrasepsiyon, • Dokuya özgü sitokinler 	Laparoskopik Cerrahi; <ul style="list-style-type: none"> • Laparoskopik ovariektomi • Laparoskopik ovaryohistektomi
Diğer Yöntemler; <ul style="list-style-type: none"> • İntravajinal gereç, • İntrauterin gereç 	

Dişi köpeklerde kontrasepsiyon;

1. Proöstrus döneminde vajinadan gelen kanlı akıntının oluşturacağı görüntü ve bulaşmadan dolayı köpek sahiplerinin rahatsız olması,
2. Dişi köpeğin östrus safhasında çiftleşme isteğinin artmasından dolayı evden uzaklaşma isteğinin artması ya da bulunduğu bölgeye erkek köpekleri çekmesi,
3. Bir batında birden fazla yavru doğuran bir tür olması ve köpek sahiplerinin doğacak yavruların sorumluluğunu almak istememesi,
4. İstenmeyen çiftleşmelerin önüne geçebilmek,
5. Özellikle başıboş sokak köpeklerinde karşılaşılan zoonoz hastalıkların eradikasyonu ve olası mücadelede oluşacak ekonomik kayıpların giderilmesi,
6. Dişi köpeklerde hormonal değişikliklere bağlı olarak diğer türlerden daha yatkın oldukları meme ya da üreme sistemine ilişkin patolojilerin engellenmesi amacıyla kontrasepsiyon yöntemleri uygulanmaktadır (Aslan ve Güngör 2015).

2.3.1. Medikal Kontrasepsiyon Yöntemleri

2.3.1.1. Hormonal Yöntemler

Down regülasyona neden olan bazı hormonlar hipofizden gonadotropin sentezini ve salınımını baskılayarak fertilitenin engellenmesine neden olur. Bunlar; progestagenler, androjenler, GnRH agonistleri ve antagonistleri gibi hormonların sentetik türevleridir (Kutzler ve Wood 2006).

Progestagenler: Progestagenler, progesterona yapısal olarak benzeyen ve etki şeklini taklit eden bileşiklerdir (Pinto 2011). Progestagenler, hipotalamusun üzerinde negatif feedback etki göstererek, folikül stimule edici hormon (FSH), LH ve östrojen salınımını baskılar ve östrus davranışlarının ortaya çıkması engeller (Kustritz 2012). Bu amaçla; proligeston (PRG), medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat gibi sentetik progesteron bileşenleri kullanılmaktadır (Ünal 2003).

Progestin uygulamaları kistik endometriyal hiperplazi, uterus enfeksiyonu, memelerin gelişimi ve tedavi sonrası laktasyon süresinin uzamasına neden olmaktadır. Progestin uygulamaları, doz ve uygulama süresinin artmasına bağlı olarak, akromegali, meme neoplazilerinin gelişimi, diabetes mellitus, karaciğerde büyüme, safra kesesi yangısı ve obeziteye neden olabilmektedir (Verstegen ve Onclin 2002, Olson ve Johnston 1993, Concannon 1995). Progestagen uygulamalarının yan etkilerinden dolayı, bu ilaçların kullanımına başlanmadan önce, ilacın farmakolojik yapısına, dozuna ve hayvanın seksüel siklusunun dönemine dikkat edilmelidir (Concannon 1995).

Androjenler: Köpeklerde östrusun uzun süreli baskılanması amacıyla androjen türevi olan miboleron kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, miboleronun proöstrus ve östrusu beş yıl süreyle engellediği gösterilmiştir. Androjen uygulamalarına, östrustan yaklaşık 30 gün önce başlanması gerekmektedir. Klitoriste büyüme, vajinal akıntı, alanin aminotransaminaz, aspartat aminotransaminaz enzimlerinin seviyelerinde artış ve dişi fütüslerde erkekleşme gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Dreier 2010).

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri: Gonadotropin salgılatıcı hormon, hipofizden LH ve FSH salınımını düzenlemesi nedeniyle ana üreme hormonu olarak bilinmektedir. Dişi köpeklerde foliküler gelişimi ve ovulasyon mekanizmasını uyarmak için LH ve FSH hormonları gereklidir. Dişi köpeklerin GnRH agonistleri ile sürekli maruz kalması durumunda, hipofizdeki gonadotropik hücrelerin üzerinde bulunan GnRH reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olur. İlk başta 'flare-up' etki olarak da bilinen FSH ve LH sekresyonunda artışa neden olur daha sonra doza ve uygulamanın süresine bağlı olarak hipofizdeki GnRH reseptörlerinde geri dönüşümlü down regülasyonu gerçekleşir. Buna bağlı olarak FSH ve LH salınımı azalarak reproduktif fonksiyonların baskılanmasına neden olur (Kutzler ve Wood 2006).

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistlerinin dezavantajı, uygulama başlangıcında FSH ve LH seviyelerinde geçici bir artışa neden olmasıdır (Lucas 2014). Bu nedenle bazı köpeklerde GnRH agonist implantlarının kullanılmasından sonra östrus uyarılabileceği için, hasta sahipleri bu konuda bilgilendirilmelidir. Ayrıca fertilitenin bir an önce baskılanması istenilen durumlarda etkisiz olabileceği unutulmamalıdır (Jung ve ark. 2005).

Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri: Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri, GnRH reseptörlerine bağlanmak için, doğal GnRH ile yarışa girer ve GnRH'nın etkisini azaltır veya engeller. Buna bağlı olarak LH ve FSH hormonlarının salgılanması aniden baskılanır ve ovaryum steroidlerinin salgılanmasını da azaltarak kontrasepsiyonu sağlar. Bu uygulama sonucunda, hayvan anöstrus dönemine girer (Ünal 2003, Kaçar 2015).

2.3.1.2. Hormonal Olmayan Yöntemler

İmmunokontrasepsiyon: İmmunokontrasepsiyon, reproduktif bir proteinin istenilen aralıklarda kullanılmasıyla hayvanlarda kontrasepsiyona sağlayacak humoral bir immün yanıtı oluşturmayı amaçlar. İmmunokontrasepsiyon yönteminde GnRH, LH ve zona pelusida aşılıları kullanılmaktadır (Kustritz 2011).

Dokuya özgü sitokinler: Gonadotropin salgılayıcı hipofiz hücrelerini seçici olarak yok eden ve GnRH'ya bağlanan sitotoksin uygulaması, kalıcı bir kontrasepsiyon sağlamaktadır (Olson ve Johnston 1993, Fayrer-Hosken ve ark. 2000).

Diğer yöntemler: Dişi köpeklerde gebeliği önlemek amacıyla vajinal veya intrauterin araçlar geliştirilmiştir. Vajina duvarında perforasyon, retensiyon, enfeksiyon ve yangısal reaksiyonlar gibi problemler ile serviksin vajinal yolla geçilmesinin zor olması nedeniyle intrauterin araçlar kullanılmamaktadır. Ayrıca dişi hayvanları östrus dönemlerinde kapalı ortamda tutmak ta fiziksel bir yöntemdir (Verstegen ve Onclin, Concannon 1995).

2.3.2. Cerrahi Kontrasepsiyon Yöntemleri

Veteriner jinekoloji alanında dişi köpeklere en yaygın uygulanan prosedürlerden biri cerrahi kontrasepsiyon yöntemleridir. Cerrahi kontrasepsiyon, açık (ovaryohistektomi, ovariektomi, prepubertal gonadektomi, salpingektomi, histerektomi) ve kapalı cerrahi yöntemler (laparoskopik ovariektomi, laparoskopik ovaryohistektomi) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Johnston ve ark. 2001, Howe 2006). Cerrahi kontrasepsiyon yöntemleri;

- Hızlı popülasyon artışı sorununa bir çözüm olabilmesi,
- Kızgınlık döneminde östrojen hormonuna bağlı olarak ortaya çıkan vajinal hiperplazi nüksünün önlenmesi,
- Kalıtsal hastalıkların aktarımının engellenmesi,
- Medikal tedavilerde yanıt alınamayan olgularda,
- Neoplazi, prolapsus, piyometra, kistik endometriyal hiperplazi, plasental alanların subinvölüsyonu, uterus torsiyonu ve rupturu gibi reproduktif patolojilerin tedavisinde,
- Kızgınlık dönemine bağlı olarak ortaya çıkan davranış problemlerinin ortadan kaldırılması gibi amaçlarla veteriner jinekoloji alanında en sık gerçekleştirilen cerrahi prosedürlerdir (Howe 2006, DeTora ve McCarthy 2011).

2.3.2.1. Açık Cerrahi Yöntemler

Ovaryohisterektomi: Veteriner hekimlikte yapılan en yaygın operasyonlardan biri olan ovaryohisterektomi, serviksin önünden korpus uteriyle beraber, kornu uterilerin ve ovaryumların cerrahi olarak uzaklaştırılmasıdır (Semacan 2000, Davidson ve Payton 2004). Köpeklerde ovaryohisterektomi operasyonu genital organlara ulaşım kolaylığı nedeniyle çoğunlukla mediyan hattan yapılmaktadır (Gültiken ve Fındık 2015).

a) Mediyan hattan yapılan geleneksel ovaryohisterektomi: Dişi köpeklerde, deri ensizyonu genellikle linea alba üzerinde, umbilikal bölgenin 1 cm kadar kaudalinden başlayarak, pubis kemiğinin 2-3 cm kadar önünde son bulacak şekilde ortalama 3-4 cm uzunluğunda yapılır (Slatter 2003, Fossum 2018). Ensizyon hattının uzunluğu, ligatürlerin kolay uygulanabileceği, serviks ve uterusun birleşimi olan bifurkasyo bölgesine kolay ulaşabilecek şekilde olmalıdır (Slatter 2003).

b) Lateral hattan yapılan ovaryohisterektomi: Bu yönteme özellikle köpeğin postoperatif bakımının zor yapılabileceği ya da memenin çok büyük olduğu durumlarda başvurulmaktadır (McGrath ve ark. 2004). Deri ensizyonu son kosta ile tuber koksa arasındaki mesafenin orta noktasından dorsoventral yönde yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda yapılır (Howe 2006, Aslan 2015).

Ovariektomi: Ovariektomi, sadece ovaryumların uzaklaştırıldığı kontrasepsiyon yöntemidir. Ovariektomi operasyonunda ensizyon hattının daha küçük olması, daha az travma oluşturması ve daha kısa sürede tamamlanması nedeniyle ovaryohisterektomiye alternatif bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ayrıca endojen progesteron kaynağı olan ovaryumlar uzaklaştırıldığı için uterus hastalıklarının görülme oranı azalmaktadır (Okkens ve ark. 1997). Ensizyon hattı, umbilikalisin kaudalinden linea alba üzerinden yapılmaktadır. Ovaryohisterektomi operasyonunda olduğu gibi ovaryumlar belirlenir, asıcı bağları ve kornu uterinin kranial ligatüre edildikten sonra uzaklaştırılır (Howe 2006).

Prepubertal gonadektomi: Gonadektomi yöntemiyle yapılan kontrasepsiyon genellikle üreme fonksiyonunun kalıcı olarak ortadan kaldırılmasına neden olan bir

girişimdir. Prepubertal ya da pediatrik ovaryohisterektomi operasyonu olarak da ifade edilen bu uygulama, köpekler henüz pubertasa ulaşmadan 6-14 haftalık yaşta iken yapılmalıdır. Yetişkinlerde uygulanan operasyona benzetmekle beraber genital organların infantil yapıda olmaları nedeniyle daha dikkatli bir yaklaşım gerektirir. Ensizyon, umbilikal bölgenin 2-3 cm kaudalinden pubise doğru uygulanır (Howe 2006).

Gonadların kemik gelişimi üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Erken yaşta yapılan gonadektomi sonrasında kemik büyüme oranları etkilenmemekle birlikte kemiklerdeki epifiziyal kapanma süreci gecikmekte ve buna bağlı olarak kırıkların ya da kalça displazisi olgularının şekillenebileceği belirtilmektedir (Howe 2006, Kustritz 2007, Aslan 2015).

Salpingektomi: Tuba uterinaların bağlanması ya da ligatüre edilerek kesilip uzaklaştırılmasıdır. Genellikle beşeri hekimlikte uygulanan bir tekniktir. Dişi köpeklerde nadir olarak yapılan bu teknikte, uterus ve meme patolojilerinin görülme riski değişmediğinden tercih edilmemektedir (Kiremitçi 2013).

Histerektomi: Uterusun tamamının ya da tek kornunun uzaklaştırılmasıdır. Bu teknikte ovaryumlar faaliyetlerine devam etmektedir. Bu nedenle dişi köpeklerde ovaryum kisti ve meme patolojilerinin görülme olasılığı yüksektir. Üreme hayatının devam etmesi istenilen köpeklerde tek taraflı histerektomi yapılabilir (İntaş ve ark. 2004).

2.3.2.2. Kapalı Cerrahi Yöntemler

Kapalı cerrahi yöntemler sayesinde abdominal ve torasik boşluğa minimal invaziv erişim sağlanabilmektedir. Bu yöntemler abdominal ve torasik boşlukta yer alan çeşitli organ ve dokuların tanısal değerlendirmesine olanak sağlar. Küçük port ensizyonları nedeniyle hastanın konforuna önemli katkıları vardır (Johnston ve Tobias 2017).

2.4. Laparoskopik Cerrahi

2.4.1. Laparoskopik Cerrahinin Tanımı ve Tarihçesi

Laparoskopi Yunanca karın anlamına gelen “*laparo*” ve görüntüleme aleti anlamına gelen “*scope*” sözcüklerinin birleşiminden oluşmuştur (Steffey 2016).

Veteriner hekimlikte ilk olarak Arap doktor Albulkasym tarafından ışık kaynağı yansıtılarak serviks incelenmiştir. Desarmeoux, açık bir tüp yardımıyla alkol ve petrol yağı kullanarak, mum ışığıyla endoskopi uygulaması yapmış fakat bu yaklaşımın organlarda termal travmaya neden olduğunu rapor etmiştir (Hendrickson 2000). Bilimin ilerlemesiyle bu dezavantajların önüne geçilmeye çalışılmış ve 1901’de George Kelling oksijeni steril pamuk aracılığıyla filtrelemiş ve sistoskop kullanarak canlı bir köpeğin peritoneal boşluğuna ilk olarak laparoskopi uygulamıştır (Hendrickson 2012). Abdominal boşluktaki organların daha net bir şekilde gözlemlenebilmesi için karın boşluğuna gaz (CO₂) verip pnömoperitoneum oluşturarak, termal komplikasyonların önüne geçilmeye çalışılmıştır (Yanmaz ve ark. 2007).

Laparoskopi 1960–1970’li yıllarda jinekoloji alanında önemli bir uygulama haline gelmiştir. Teknolojinin ilerlemesi ve insan kontrolünün yerini makinelerin almasıyla 1977’de Semm otomatik insuflatörü geliştirerek laparoskopik uygulamaların güvenilirliğini arttırmıştır (Yanmaz ve ark. 2007).

Veteriner hekimlik alanında bildirilen ilk jinekolojik laparoskopi, 1900’lü yılların başlarında dişi köpeklere uygulanmış olmasına rağmen, 1980’lerin ortalarına kadar dişi köpeklerde cerrahi kontrasepsiyon yöntemi olarak uygulanmamıştır. Bu yöntemde tuba uterinalar ligatüre edilerek cerrahi sterilizasyon sağlanmaktaydı (Wildt ve Lawler 1985). Bununla birlikte, üreme hormonlarının üretimi baskılanmadığından dolayı bu yöntem kullanım alanını kaybetmiştir. Bunun yerine modern küçük hayvan hekimliğinde laparoskopik ovaryohistektomi ve ovariektomi kullanılmaya başlanmıştır (Katić ve Dupré 2017).

2.4.2. Laparoskopik cerrahide kullanılan ekipmanlar

2.4.2.1. Laparoskopik Görüntüleme Sistemi

Görüntüleme sistemi; kamera başlığı, kamera sistem ünitesi, monitör, ışık kaynağı ve fiberoptik ışık kablosundan oluşmaktadır (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

a- Kamera başlığı ve kamera sistem ünitesi: Kamera başlığı laparoskopun lensine takılarak, elde edilen görüntünün kamera sistem ünitesine iletilmesini sağlar. Kamera sistem ünitesi parlaklık, keskinlik, odaklama ve kontrast ayarlarını gerçekleştirdikten sonra görüntüyü monitöre iletir. Görüntü netliğini sağlamak için dijital görüntüleme sistemleri kullanılmaktadır (Aslan ve ark. 1999). Charge- coupled-device lensin hemen altında bulunan ve görüntü kalitesini arttıran bir çiptir (Amory ve ark. 1993). Bu çip sayesinde kaliteli bir görüntünün monitöre iletilmesi lens sistemiyle değil kablolar aracılığıyla sağlanır. Son yıllarda, 3 çipli sistemlerin geliştirilmesiyle görüntü çözünürlüğü daha da yükselmiştir. Elektronik ortamda toplanan görüntüler, görüntüleme sisteminde yer alan kayıt ve baskı cihazlarıyla kaydedilebilmektedir (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

b- Monitör: Görüntü kalitesinde, monitörün yüksek çözünürlüğe sahip olması ekran boyutundan daha önemlidir. Sadece büyük görüntü almak için kalitesiz büyük monitörler kullanılması, görüntünün dağılmasına ve dolayısıyla kalitesinin azalmasına neden olur. İdeal medikal monitörler 19-22 inç boyutlarında olmalıdır. Son zamanlarda yaygın kullanım alanı bulan yüksek çözünürlüklü monitörlerden daha kaliteli görüntü alınmakla birlikte maliyetlerinin yüksek oluşu önemli dezavantajlarıdır (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

c- Işık kaynağı: İyi bir görüntü elde etmenin ilk şartı yeterli güç ve renkte ışıktır. Işık kaynağı olarak ksenon ışığı kullanılmasına rağmen, nadir de olsa tungsten ve halojen ışık kaynakları da laparoskopi için kullanılmaktadır (Tobias ve Johnston 2017). Doğal ışık kaynağı gibi işlev gören ksenon ışık, anatomik yapıların renklerini daha iyi görüntülemesi nedeniyle diğer ışık kaynaklarından ön plandadır. Bu ışık kaynakları 400–600 saat boyunca 400–700 nanometre dalga boyundaki ışığı fiber optik kablo girişine iletir. Operasyonun devamlılığını sağlamak amacıyla lambanın

patlama ihtimaline karşı üniteye ikinci bir lamba yerleştirilmektedir (Hendrickson 2000, Vecchio ve ark. 2000, Richter 2001, Gerges ve ark. 2006, Yanmaz ve ark. 2007).

d- Fiberoptik ışık kablosu: Işık kaynağı, laparoskop ve ışık kabloları ile bağlantılıdır. Elde edilen ışığın iletimi, fiberoptik sistemler vasıtasıyla gerçekleştirilir. Yapıldıkları malzemeye göre fiberoptik kablolar; cam lifleri ve kristal likit olarak ikiye ayrılır. Işık iletimi ve dayanıklılık bakımından diğer kablolarla kıyasla kristal likitten üretilen fiberoptik kablolar daha kalitelidir (Avcı ve Avtan 2000). Kablonun kalitesine bağlı olarak iletici kısımlar arasında yer alan dolgu maddesinin miktarı veya kablonun zamanla aşınması, jeneratörde üretilen ışığın önemli bir bölümünün endoskopun ucuna ulaşmadan kaybedilmesine neden olur. Işık kablolarından maksimum görüntüleme sağlanabilmesi için kablo çapının en az 6 mm olması gerekir. Küçük çaplı (4,5 mm) ışık kabloları ideal olmamasına rağmen doğrudan görüntüleme amacıyla kullanılabilir. Fiberoptik kablolar hassastır. Bu nedenle ışık kabloları kullanılırken dikkatli hareket edilmelidir. Fiberoptik kablolar kullanıldıkça kendiliğinden kırılabilir. Fiberoptik kablonun kırılması halinde değiştirilmesi gerekir (Richter 2001).

e- Teleskoplar (Laparoskoplar): Teleskop görsel görüntünün cerrahi bölgeden kameraya geçmesini sağlayan alettir (Kowaleski ve ark. 2012). Laparoskop, ışığı fiberoptik demetler yoluyla mercekteki odaklama lensine iletir. Laparoskopu girişimini yapan kişi (laparoskopist) video kamera bağlantısı veya mercek aracılığıyla direkt olarak abdomeni görebilir. Laparoskoplar uzunluk, çap ve görüş açılarına göre sınıflandırılmaktadır. Uzunlukları 13- 60 cm, dış çaplarının boyutları ise 2,7- 10 mm arasında değişmektedir. Daha parlak ve daha geniş görüntüler elde etmek için daha büyük laparoskopların kullanılması gerekir. Laparoskopların görüş açıları 0°-90° arasında değişmektedir (Resim 2). Laparoskopların 0° olanları daha sezgiseldir ve nesnelerin teleskopun önünde olmasından dolayı kullanımı kolaydır. Eğik açılı teleskopların tercih edilmesi durumunda, köşelerin görüntülenmesi veya karaciğerin dorso kraniyal görünümü gibi nispeten erişilmeyen bölgeleri görmek mümkündür. Eğik açılı teleskoplarla görüş alanı önemli ölçüde artırılabilir. Eğik açılı teleskoplar karmaşık olup, kullanımı tecrübe gerektirmektedir (Hendrickson 2000).



Resim 2. Değişik açılara sahip teleskoplar

2.4.2.2. İnsüflayon Sistemi

Trokarın güvenli bir şekilde yerleştirilmesi ve abdominal organların gözlenmesi için pnömoperitoneumun sağlanması gerekmektedir. Bu işlem insüflatörler sayesinde yapılır (Yanmaz ve ark. 2007, Hendrickson 2012, Toktaş ve ark. 2011). İnsüflatör, hastaya verilecek gaz miktarını belirleyerek intraabdominal basıncı kontrol eden cihazdır. Basıncı tüplerde olan gazı, kontrollü bir şekilde istenilen şekilde abdominal boşluğa gönderir. Cihazın üstünde bulunan göstergeler sayesinde intraabdominal basınç, gazın gönderilme hızı ve gönderilen toplam gaz miktarı kontrol edilebilmektedir (Gürpınar ve Haliloğlu 2010). İnsüflatör sistem, gaz ve otomatik sistem olmak üzere ikiye ayrılır. Gaz insüflatörler manuel olarak uygulanabilir. Fakat otomatik insüflatörler daha güvenlidir ve komplikasyonların meydana gelme olasılığı daha azdır. İntraabdominal basınç, gazın hacmine ve abdominal boşluktaki gaz miktarına bakılarak ölçülebilir. İntraabdominal gaz seviyesi laparoskopik uygulama için yeterli değilse, gaz girişi otomatik olarak yeniden gerçekleşir (Hendrickson 2000).

Abdominal insüflatörde en çok kullanılan gazlardan biri CO₂ gazıdır. Karbon dioksit gazının kanda yüksek çözünürlüğe sahip olması, akciğerlerden kolayca atılabilmesi ve gaz embolisi riskine neden olmamasından dolayı kullanımı daha

güvenlidir. Bu nedenle CO₂ gazı; azot oksit, oksijen ve oda havasına göre daha avantajlıdır. Pnömomperitoneum oluşturmak amacıyla yaygın olarak soğuk ve kuru CO₂ gazından yararlanılmaktadır. Ancak bu gazın hipotermiye yol açması nedeniyle bazı cihazlarda gazı nemlendirmek ve ısıtmak amacıyla kullanılan sistemler bulunmaktadır. Bu cihazın kullanıldığı hastalarda postoperatif ağrı ve hipotermi riski belirgin olarak daha azdır. Avantajlarına rağmen CO₂ ile sağlanan pnömoperitoneum aritmi, asidoz, hiperkapni, emboli gibi sistemik sorunlara sebep olabilmektedir (Duke ve ark. 1996) Pnömomperitoneum oluşturulurken artan intraabdominal basınç, tidal volümün düşmesi ve solunum yollarında direncin azalmasına neden olabileceğinden, intraabdominal basıncın 14 mmHg'yi aşmaması gerekmektedir (Giraldez ve Bowl 2013). Köpeklerde laparoskopi için 8-12 mmHg intraabdominal basıncın yeterli olduğu bildirilmiştir (Steffey 2016).

2.4.2.3. Giriş Ekipmanları

a- Veress iğnesi: Pnömomperitoneum oluşturmak için genellikle 14 gauge genişliğindeki Veress iğnesi kullanılmaktadır. Metal, çok kullanımlık, uç kısmı künt olan yaylı bir sistemdir (Resim 3). Bu özelliği sayesinde Veress iğnesi sert bir dokuya temas ettiğinde (fasiya vb) künt uç iğnenin içine girer ve sivri ucuyla sert dokunun perforasyonu sağlar. İntraabdominal boşluğa ulaşıldığında künt uç tekrar dışarı çıkar ve bu sayede sivri ucun abdominal organlara ve damarsal yapılara hasar verme riski azalır (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

Veress iğnesini yerleştirmek için, umbilikusun kraniyal kısmına, 2 mm'lik bir deri ensizyonu yapılır ve iç künt obturator serbestçe hareket edebilecek şekilde iğne sokulur. Abdominal boşluk insüfle edilmeden önce, Veress iğnesinin periton boşluğunda olduğunu doğrulamak amacıyla “asılı damla testi” yapılır. İğnenin

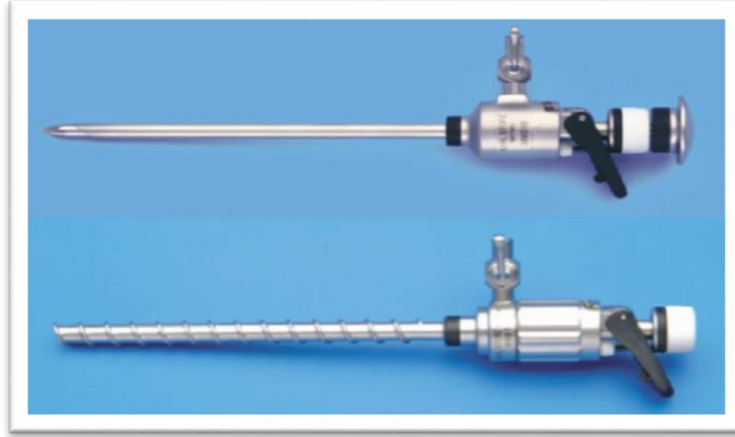
lümenine damla şeklinde izotonik solüsyon verilir; iğne periton boşluğunun içindeyse, negatif basınç nedeniyle izotonik solüsyon lümeden ilerler, iğnenin subkutan boşlukta olması veya bir organa temas etmesi durumunda basınç farkı olmayacağından izotonik solüsyon ilerlemeyecektir. Abdominal boşluğuna girildiğinden emin olduktan sonra, pnömoperitoneum oluşturmak için iğnenin musluğuna insüflatörün gaz hortumu bağlanır. Abdominal boşluk yaklaşık 8-12 mmHg şişirilip, pnömoperitoneum sağlandıktan sonra trokar-kanül düzeneği yerleştirilir (Steffey 2016).



Resim 3. Pnömoperitoneum oluşturmak için kullanılan Veress iğnesi

b- Hasson tekniği: Modifiye Hasson tekniği, keskin bir iğne veya kanülün periton boşluğuna kör girişini önlemek amacıyla geliştirilmiştir. Umbilikalise 1 cm'lik bir deri ensizyonu yapıldıktan sonra linea albaya künt diseksiyon uygulanır. Linea albada yaklaşık 4 mm'lik bir kesi yapılır ve periton boşluğuna bir trokar-kanül düzeneği yerleştirilir. Abdominal organlarının yaralanmasını önlemek için künt uçlu bir trokar kullanılmalıdır. İnsüflatör hattı kanüle bağlanarak pnömoperitoneum oluşumu sağlanır (Johnston ve Tobias 2017).

c- Trokarlar: Değişik çap ve tipte, tekrar kullanılabilen veya tek kullanımlık olmak üzere çeşitli tiplerde trokarlar mevcuttur (Resim 4). Abdominal duvarda daha fazla travmaya neden olabilen tek kullanımlık keskin ve konik uçlu modeller üretimden kaldırılmıştır. Bunların yerine daha az kuvvetle kullanılabilen künt ve ince uç tarzında olan modeller üretime girmiştir. Tekrar kullanılabilen trokarlar, tek kullanımlıklara göre daha az maliyetlidir. Tekrar kullanılabilen trokarın uçları keskindir ve kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekir. Bunun yanı sıra, sık kullanılması nedeniyle uçları bazen körelebilir ve bu durumda periyodik bakıma ihtiyaç duyulur (Vecchio ve ark. 2000, Gerges ve ark. 2006).



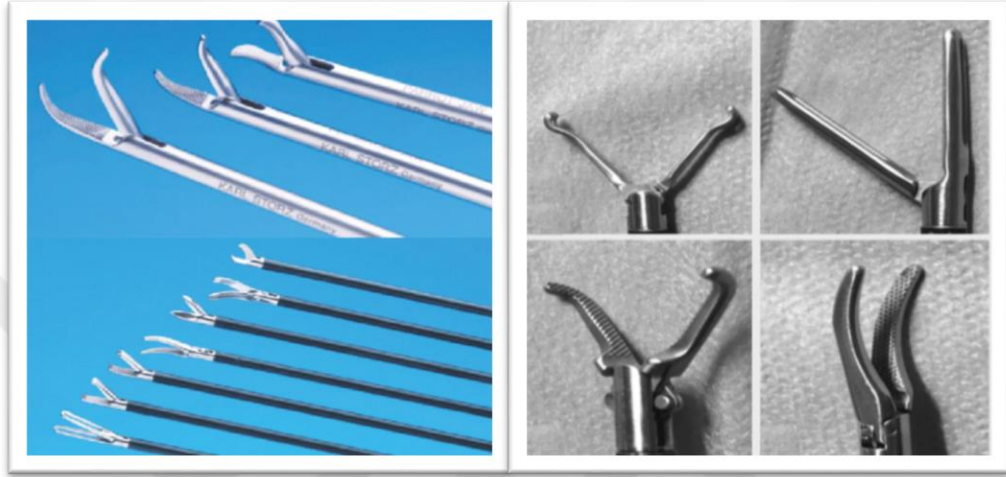
Resim 4. Farklı çap ve tipte trokarlar

d- Cerrahi aletler: Laparoskopik cerrahide, tanı ve tedavi amacıyla çeşitli cerrahi aletler kullanılmaktadır. Laparoskopik cerrahi aletleri, geleneksel operasyonlarda kullanılan cerrahi aletlerin daha küçük versiyonlarıdır. Cerrahi uygulamalarda özellikle küt metal kalibreli proplar, vakum uçları, klempler, disektörler, ekartörler, kavrama forsepsleri, ‘Spoon’ ve ‘Clamshell’ tipi biyopsi forsepsleri, vasküler klip uygulayıcıları, zımbalama ve dikiş aletleri, retraktörler ve koter kullanılmaktadır (Gerges ve ark. 2006, Yanmaz ve ark. 2007).

Diseksiyon, tutma ve traksiyon işlemlerini yapmak amacıyla laparoskopik pensleri kullanılmaktadır (Resim 5). Değişik markalara ait farklı boyut ve işleve sahip pensler bulunmaktadır. Dişsiz pensler lümenli organ ve dokuları tutmak için, dişli pensler kaba dokuları tutmak amacıyla kullanılmaktadır. Genellikle penslerin el kullanım bölümünde, bulunduğu pozisyonda kalmasını sağlayan mekanizmalar vardır. Bu mekanizma tutulan organ ya da yapının, kolay diseke edilmesini sağlar. Kullanılan penslere koter cihazı da bağlanabilir. Bazı penslerin el kullanım kısmında pensin uç kısmını 360° çevirebilen aparatları bulunur. Tek kullanımlıkları olduğu gibi, maliyeti düşürmek amacıyla sterilize edilip tekrar kullanılabilen tipleri de bulunmaktadır (Stephen 2003).

Metzenbaum, küt ve hook gibi farklı uçlara sahip laparoskopik makaslar da kullanılmaktadır. Makaslara koter bağlanabilir ve yalıtım özellikleri ile işlem sırasında çevre doku ve organlara zarar verilmez. Yine penslerde olduğu gibi makas ucunu rotasyon yaptıran bazı makas tipleri de mevcuttur. Bu aletlerinde tek kullanımlıkları veya sterilizasyona uygun olan türleri mevcuttur (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

Genellikle 5-10 mm olan portegülerin düz uçlu veya eklemlı tipleri bulunmaktadır. Eklemlı tiplerin, robot benzeri işlev görmeleri sütürasyonda kolaylık sağladığı ve daha ucuz olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bunların sütürasyonu zorlaştırdığı ve operasyon süresini uzattığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Tuncel ve ark. 2008).



Resim 5. Farklı laparoskopik forseps uçları.

2.4.2.4. Enerji Kaynakları, Damar Mühürleme Sistemleri ve Hemostazda Kullanılan Sistemler

a- Monopolar koter: Laparoskopik hook ve makas gibi çeşitli enstrümanlara adapte edilebilir. Açık operasyonlarda olduğu gibi koteterizasyona olanak sağlar ve yüzeysel kanamaların önüne geçmek veya durdurmak amacıyla da kullanılabilir. Monopolar koterlerin oluşturduğu ısının periferdeki organlarda hasara neden olabilmesi en önemli dezavantajıdır (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

b- Bipolar koter: Monopolar kotere kıyasla daha güvenli olan bipolar koterler mühürleme işlemi için bir alternatiftir. Oluşan akım, yalnızca koterin forsepsleri arasında gerçekleştiğinden ısı yayılımı çok küçük bir alan ile sınırlıdır, bu sayede komşu organların yaralanma riski en az düzeydedir (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

c- Bipolar radyofrekans: Bipolar koterin bir versiyonu olan LigaSure[®], laparoskopik cerrahide oldukça popülerdir. Bu enstrümanın ≤ 7 mm çapındaki damarlarda kullanımı, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmıştır. Damar

duvarında yer alan elastin ve kollajen, uygulanan alandaki enerjinin etkisi ile denatüre olur ve damar duvarları birbirine yapışır (Dubuc-Lissoir 2003, Constant ve ark. 2004).

d- Harmonik skalpel: Eş zamanlı olarak hem koagülasyon hem de kesme işlemini sağlaması bu enstrümanın önemli bir avantajıdır. Koagülasyon ve kesme işlemini kotere göre daha düşük sıcaklık aralıklarında (50-100°C) gerçekleştirmektedir. Titreşim (55-500 Hz) etkisiyle proteinleri denatüre ederek hemostaz sağlamaktadır. Çalışmalarda, LigaSure® ile kontrol altına alınabilen büyük damarlarda harmonik skalpel etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Perifer organlarda travma oluşturma risklerinin aynı olduğunu bildiren araştırmalar olmakla beraber, Harmonik skalpelin, LigaSure®'a göre daha üstün olduğunu rapor eden çalışmalarda vardır (Harold ve ark. 2003, Landman ve ark. 2003).

e- Lazer: Yüksek ısı ile birlikte oluşan buharlaşma sonucunda meydana gelen duman nedeniyle bozulan görüntü dezavantajıdır. Günümüzde diot, potasyum-titanil-fosfat ve holmiyum lazerlerinin laparoskopik cerrahide hemostaz amaçlı kullanımı hala deneysel aşamadır (Gürpınar ve Haliloğlu 2010).

f- Argon beam koagülatör: Yüzeysel hemostaz sağlamak amacıyla monopolar koter akımı aracılığıyla kanayan yüzeye argon gazı püskürten bir cihazdır (Gale ve ark. 1998). Uygulama sırasında ani intraabdominal basınç artışı olabileceğinden, kullanırken bir trokarın tahliye valfi mutlaka açık tutulmalıdır. Argon beam koagülatör gaz embolisi riski yarattığı için kullanımı sırasında dikkat edilmelidir (Mastragelopoulos ve ark. 1992, Kono ve ark. 2001).

2.4.2.5. Diğer Ekipmanlar

Masa: Köpeklerde laparoskopik yöntem genellikle sağa ve sola yatırılabilen bir operasyon masası üzerinde gerçekleştirilmektedir. Bunun nedeni ise hayvan sol veya sağ tarafına 45° açıyla yatırıldığında abdominal organların yer çekimi sayesinde ventrale yönlenebilmesine ve dolayısıyla ovaryum pedikülünün daha iyi görülebilmesine yardımcı olmasıdır. Bu amaçla masa konumlandırıcılar kullanıldığı gibi kendiliğinden açılı V tipi operasyon masaları da kullanılabilir (Katić ve Dupré 2017).

2.4.3. Dişi Köpeklerde Laparoskopinin Kullanım Alanları

Beşeri hekimlikte rutin olarak kullanılan laparoskopik cerrahi, henüz veteriner hekimlikte yeterince yaygınlaşmamış olmakla birlikte; artan toplum bilinci ve hayvan sahiplerinin pet hayvanlarına olan ilgisinden dolayı her geçen gün veteriner hekimlerden talep edilmeye başlamıştır (Devitt ve ark. 2005, Hancock 2005, Dupre 2008, Case ve ark. 2011, Pope ve Knowles 2014, S nchez-Margallo ve ark. 2015).

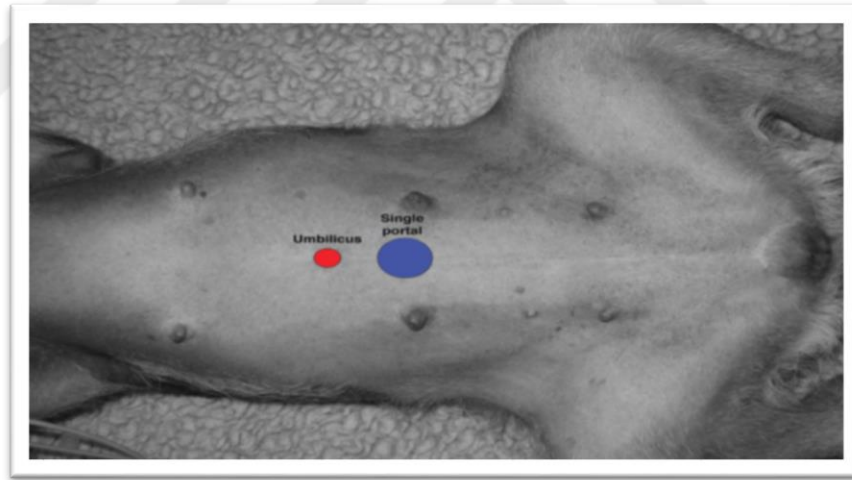
Günümüzde köpeklerde laparoskopinin en sık kullanıldığı alan cerrahi sterilizasyondur (Findji 2014). Laparoskopi ayrıca; ovarian remnant sendromu, piyometra, stump piyometra ve inflamasyondan kaynaklanan fistüller gibi reproduktif hastalıkların tanı ve tedavisinde de kullanılmaktadır (Minami ve ark. 1997, Hendrickson 1998, Van Goethem ve ark. 2003). Deneysel gözlem ve organ biyopsilerinin alınması, intestinal beslenme tüpünün yerleştirilmesi, gastropeksi, kriptorşidi cerrahisi ve sistoskopi ise laparoskopinin önde gelen diğer endikasyonlarından (Hardie ve ark. 1996, Pena ve ark. 1998, Monnet ve Twedt 2003, Brun ve ark. 2008).

2.4.4. Laparoskopik Kısırlaştırma Teknikleri

Laparoskopik ovariektomi, veteriner hekimlikte en sık kullanılan minimal invaziv yumuşak doku prosed rlerindedir (Mayhew 2011, Parkinson 2012). Dişi köpeklerde 1985'den beri laparoskopik ovariektomi (Nudelmann 1996, Van Goethem ve ark. 2003) ve laparoskopik ovaryohisterektomi (Austin ve ark. 2003, Davidson ve Payton 2004) operasyonu yapılmaktadır.

2.4.4.1. Bir Port Tekniği

Köpek dorsoventral pozisyonda yatırılır. Veress iğnesi yardımıyla pnömoperitoneum oluşturulmasından sonra umbilikusun 1- 2 cm kaudalinde, yaklaşık 12 mm'lik bir deri ensizyonu oluşturulur (Resim 6). Ensizyon bölgesi 12 mm'lik bir trokar ile delindikten sonra 6 mm'lik çalışma kanalına sahip 10 mm'lik 0° açılı teleskop yerleştirilir. Abdominal boşluk kontrol edildikten sonra Veress iğnesi kontrollü bir şekilde çıkarılır. Hasta yan pozisyonda yatırılır ve ovaryum tutularak transabdominal bir sütur ile asılır veya kanca yardımıyla askıya alınarak karın duvarına yaklaştırılır. Yakalama forsepsi çıkarılıp 5 mm'lik bir damar mühürleyici port ile değiştirilir ve ovaryum pedikülü mühürlenip transeke edilir. Damar mühürleyici port tekrar yakalama forsepsi ile değiştirilir ve ovaryum kanül veya abdominal ensizyondan çıkarılır. Hasta daha sonra kontralateral tarafa yatırılır ve aynı işlem tekrarlanır. Daha sonra desüflasyon işlemi gerçekleştirilerek ensizyon hattı kapatılır (Katić ve Dupré 2017).

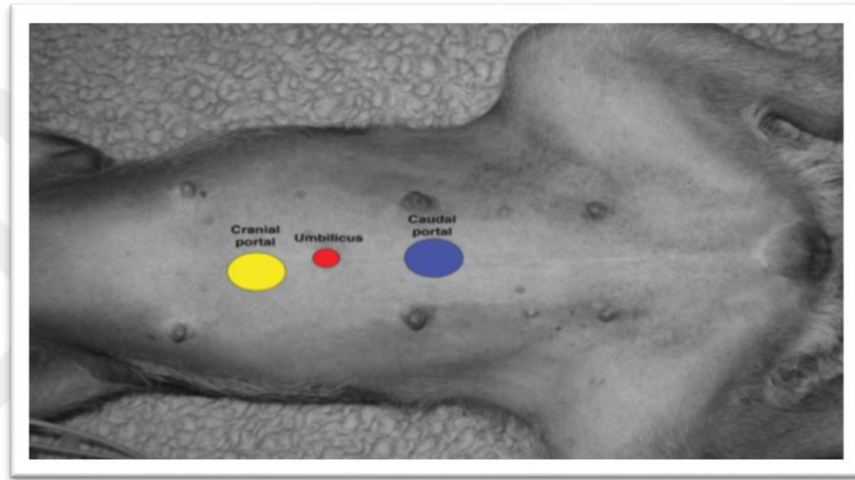


Resim 6. Bir port laparoskopi tekniğinde portların yerleşim yeri

2.4.4.2. İki Port Tekniği

Köpek dorsoventral pozisyonda yatırılır ve umbilikusun 2 cm kranialinden yaklaşık 8 mm'lik bir deri ensizyonunu takiben, 5 mm'lik ilk trokar ensizyon bölgesinden yerleştirilerek pnömoperitoneum sağlanır (Resim 7). İlk ensizyon ile os pubis arasındaki mesafenin orta noktasına yapılan 10-12 mm'lik deri ensizyonunu takiben 10-12 mm'lik ikinci trokar yerleştirilir. Hasta, sol ovaryum ve kornu uterisinin

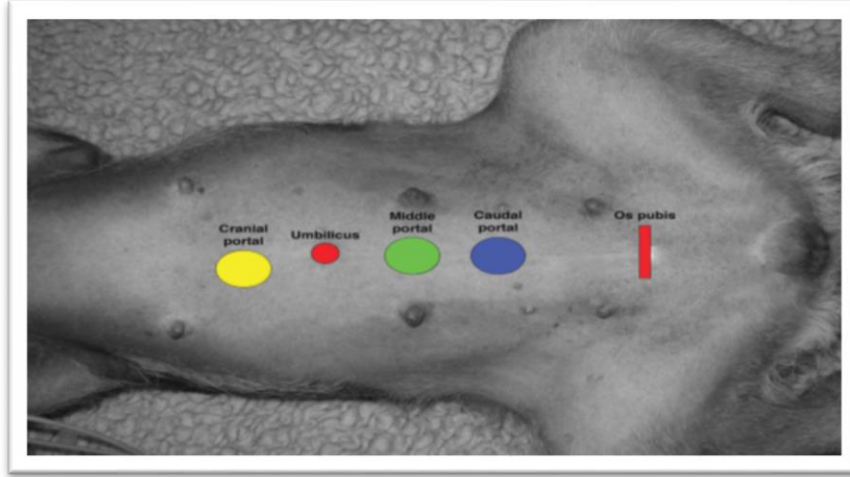
görüntülenmesi amacıyla 45°'lik açıyla sağ tarafına doğru yatırılır. Beş mm'lik trokar yoluyla 5 mm çapında 0° açılı laparoskopik kamera ile abdominal boşluk görüntülenir. Kaudal porttan bir yakalama forsepsi kullanılarak sol ovaryum yakalanır ve vücut duvarına atravmatik bir iğneye bağlı transabdominal bir sütur ile asılır. Ovaryan pedikül, proper ligament ve suspensor ligamentin progresif transeksiyonu gerçekleştirilir. Bağlı olan ovaryum, kaudal porttan dışarı alınır. Aynı işlemler kontralateral tarafta tekrarlanır, daha sonra desüflasyon işlemi gerçekleştirilerek ensizyonlar kapatılır (Buote 2015, Katić ve Dupré 2017).



Resim 7. İki port laparoskopi tekniğinde portların yerleşim yerleri

2.4.4.3. Üç Port Tekniği

Köpek dorso ventral pozisyonda yatırılır ve kullanılan üç port da mediyan hatta yerleştirilir (Resim 8). İlk port umbilikusun 1-1,5 cm kranialine yapılan 1 cm'lik ensizyondan ve bu port genellikle teleskop için kullanılır (5-10 mm; 30°'lik teleskop). Umbilikusun 4 cm kranialine ikinci port, 6 cm kaudaline üçüncü port yerleştirilir. Bu iki port, yakalama, mühürleme ve kesme aletleri için kullanılır. Ovaryum daha sonra bir kavrayıcıyla tutulur ve ligament, ovaryum pedikülü ve suspensor ligament transeke edilir. Ovaryumlar genellikle kesme aleti için kullanılan porttan alınır. İşlem kontralateral tarafta tekrar edilir, daha sonra desüflasyon işlemi gerçekleştirilerek ensizyonlar kapatılır (Buote 2015, Katić ve Dupré 2017).



Resim 8. Üç port tekniğinde portların yerleşim yerleri

2.4.5. Laparoskopik Kısırlaştırma Tekniklerinin Avantajları

Dişi köpeklerde laparoskopik cerrahi ile yapılan sterilizasyonun avantajları;

- Genitoüriner sistemin en iyi şekilde görüntülenmesi sayesinde ovarian remnant sendrom riskinin azaltılması,
- Doku travması ve buna bağlı yapışmaların en az düzeye indirgenmesi,
- Postoperatif ağrı, enfeksiyon riski ve yara komplikasyonlarının azaltılması,
- İyileşme süresinin kısaltılmasıdır (Monnet ve Twedt 2003, Van Goethem ve ark.2003, Devitt ve ark. 2005, Nickel ve ark. 2007).

2.4.6. Laparoskopik Kısırlaştırma Tekniklerinin Dezavantajları

Dişi köpeklerde laparoskopik cerrahi ile yapılan sterilizasyonunun dezavantajları;

- Laparoskopik cerrahide kullanılan alet ve ekipmanın pahalı olması,
- Kullanılan ekipmanın taşınmasının zor olması,
- Laparoskopik cerrahinin öğrenme süresinin uzun olması ve deneyim gerektirmesi,

- Cerrahin algı duyusunu kısıtlanmasıdır (Vecchio ve ark. 2000, Gerges ve ark. 2006, Yanmaz ve ark. 2007, Lansdowne ve ark. 2012).

2.5. Cerrahi Ağrı

Latince ‘*poena*’ kelimesinden köken alan ağrı, ceza veya cezalandırma anlamına gelmektedir. Eş anlamlı olarak ağrı, acı ve acı karşısında hissedilen iyi olmayan duyu anlamına da gelmektedir. Ağrı, şiddetine veya bölgesine bağlı olarak değişebilen, mevcut bir travmayla ilişkili duyuşsal bir deneyim olarak tanımlanabilir (Bednarski ve ark. 2011).

Cerrahi müdahalelerden sonra hayvanda ağrı hissini oluşması beklenen bir durumdur. Genellikle cerrahi müdahaleler için kullanılan anestezi ilaçların, analjezik özelliği bulunmaz, bulunanların ise etkinlikleri kısa sürelidir. Bu nedenle hayvanların postoperatif süreçlerinde, yaşam standartlarını arttırmak amacıyla doğru ilaç ve uygulama yönteminin seçimi, ağrı oluşumunun engellenmesine oldukça önemlidir. Ağrının oluşmasıyla birlikte metabolizmada birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin başında stres hormonları olarak bilinen noradrenalin, adrenalin, kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyelerinde artış şekillenmektedir. Bu hormonların artışı vücudun gösterdiği ilk savunma mekanizmalarından biridir. Fakat stres hormonlarının sürekli salınımı sonucunda, bağışıklık sistemin baskılanması ve yara iyileşmesinin gecikmesi gibi istenmeyen durumlar meydana gelebilmektedir. Ağrının yararlı bir durum olduğu, bu sayede hayvanın ağrılı bölgesini koruyacağı ve yara iyileşmesinin daha çabuk sürede gerçekleşeceği düşünülmektedir. Günümüzde ise ağrının metabolizmada yaptığı değişiklikler sonucunda iyileşme süresini geciktirdiği bilinmektedir (Mathews 2000).

2.5.1. Cerrahi Ağrının Belirlenmesi

Ağrı, bölge ve şiddetine göre hayvanlar için katlanılması zor duyuşsal bir olaydır. Ağrı duyuşsal bir tepkidir ve hekim tarafından belirlenmesi oldukça güçtür. Bu güçlüklerin en önemlisi ise ağrı şiddetinin tarif edilememesidir. Her hastanın ağrı eşiği değişiklik gösterebilmektedir. Beşeri hekimlikte ağrının derecelendirmesi için hastanın vermiş olduğu cevaplar çoğu zaman yeterlidir. Fakat hastanın cevap

veremediği veya küçük yaşta olduğu durumlarda ise ağrı değerlendirilmesi amacıyla gözlem metodu kullanılmaktadır. Cevap verme durumu hayvanlarda da söz konusu olduğu için gözlem, en başarılı olarak yöntem olarak kabul edilmektedir (McMillan 2016). Bu yöntemle mizaç, ifade, ses çıkarma, postür, hareket, ağrılı bölgenin saklanması veya yalanması gibi davranışsal parametreler ile pupillar dilatasyon, taşikardi, polipne, taşipne, ateş, titreme ve hipersalivasyon gibi fizyolojik parametrelere bakılarak değerlendirme yapılabilir (Bufalari ve ark. 2007). Bazı skorlar sadece hayvanların göstermiş olduğu davranış değişikliklerini temel alırken, bu davranış değişiklikleri ile beraber seyreden fizyolojik verilerin de değerlendirildiği skorların daha başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (McMillan 2016).

Melbourne Üniversitesi Ağrı Skoru (UMPS) hem davranışsal hem de fizyolojik parametrelerin değerlendirildiği, çok boyutlu ve bileşik ağrı skoru grubundadır. Basit tanımlayıcı ya da sayısal skorlara göre UMPS, daha hassas ve spesifik olup; köpeklerde cerrahi ağrının belirlenmesinde başarılı şekilde kullanılmaktadır (Robinson 2016).

Melbourne Üniversitesi Ağrı Skoru ilk olarak 1999 yılında, çocuk hastanesinde kullanılan ağrı skorunun modifiye edilmesiyle oluşturulmuştur (Firth ve Haldane 1999). Çok boyutlu ve bileşik olan bu ağrı skorunda; fizyolojik veriler, palpasyona yanıt, aktivite, postür, ses çıkarma ve mental durum olmak üzere ağrıya ilişkin altı ayrı kategori bulunmaktadır (Firth ve Haldane 1999, Hancock 2005). Toplam ağrı skoru hesaplanırken her bir kategori ayrı ayrı derecelendirilmektedir. Bir köpeğin sahip olabileceği maksimum UMPS ağrı skoru 27'dir (Hansen 2003). Cerrahi prosedürler için kritik ağrı skorları farklılık göstermekle birlikte genellikle ≥ 10 UMPS ağrı skoru ağrının varlığını ve ek analjezi gereksinimine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Hancock 2005).

2.6. Cerrahi Stres

Geçmişten günümüze birçok cerrahi prosedürde; daha az invaziv ve daha kısa süren yeni operasyon tekniklerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Cerrahi stres; operasyonun yarattığı travmaya bağlı olarak vücutta meydana gelen; hormonal, metabolik ve inflamatuvar reaksiyonları kapsayan genel bir tanımlamadır.

Homeostazisi bozan faktörlerin tümü cerrahi travmanın şiddetini gösterir. Cerrahi stres, diğer inflamatuvar reaksiyonlarda olduğu gibi kontrol edilemediği takdirde; hipermetabolizm, katabolizm, fizyolojik vücut kütlelerinin kaybı gibi iyileşmeyi olumsuz etkileyecek hatta kimi zaman hastanın hayatını tehlikeye atabilecek sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle cerrahi stresin monitorizasyonu önemlidir. Cerrahi prosedür sonrasında, iyileşmenin kantitatif olarak değerlendirilmesi klinik tablonun ötesinde biyobelirteçlerin belirlenmesi, operasyonun yaratmış olduğu travmanın şiddetini belirlemek için gereklidir. Doku hasarının boyutunun belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçler, yukarıda belirtilen endokrinometabolik değişikliklerin oluşumunda önemli rolü olan parametrelerdir. Cerrahi prosedürün yaratmış olduğu lokal inflamatuvar yanıtın ötesinde sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek doku hasarının yarattığı cerrahi stresi belirlenmesi için önemlidir (Jacobsen ve ark. 2009).

2.6.1. Cerrahi Stresin Belirlenmesi

Travmaya karşı oluşan stres yanıtı sırasında çeşitli immünolojik, metabolik ve endokrin değişiklikler meydana gelmektedir (Desborough 2000). Metabolik ve hematolojik yanıtın yanı sıra proinflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinlerinin (AFP) veteriner hekimlikteki önemi anlaşılmış ve bu konuda yapılan araştırmalara yoğunlaşmıştır (Cray ve ark. 2009, Murata ve ark. 2004).

2.6.1.1. Kortizol

Böbrek üstü bezi korteksi; kortizol, aldosteron gibi stres yanıtında etkili mineralokortikoid ve glukokortikoid hormonları üreten yapılardır. Hipofiz bezinden salınan ACTH, kortizolün böbrek üstü bezi korteksinden salgılanmasını kontrol eder. Vücuda dışarıdan gelen uyarılar yüksek sinir merkezlerince işlenerek hipotalamusa gönderilir ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınır. Kan yoluyla hipofiz bezine gelen kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), hipofiz ön lobundan ACTH salınmasını sağlar. Dolaşım yoluyla böbrek üstü bezi korteksine gelen ACTH, buradan kortizol oluşumunu ve salınımını uyarır (Mehendale ve ark. 2004).

Serum kortizol değerleri; ağrı, heyecan, korku veya anksiyete gibi stres kaynaklarına yanıt olarak artış göstermektedir. Kortizol, günümüzde veteriner

hekimlikte cerrahi stresin belirlenmesi amacıyla tercih edilen faydalı bir parametre olarak kabul edilmektedir (Devitt ve ark. 2005, Hancock 2005).

2.6.1.2. Akut Faz Yanıtı ve Akut Faz Proteinleri

Hayvanlarda şekillenen enfektif, travmatik ve yangısal durumlara verdiği yanıtta akut faz yanıt (AFY), bu reaksiyon sonucu oluşan kan proteinleri de akut faz proteinleri olarak tanımlanmaktadır (Petersen ve ark. 2004, Eckersall ve Bell 2010).

Akut faz yanıtın amacı; bir organın daha fazla hasara uğramasını engellemek, enfektif mikroorganizmaların üremesini sınırlandırmak, zararlı molekülleri uzaklaştırmak ve organın normal fonksiyonuna dönebilmesi için gereken onarım süreçlerini aktifleştirmektir (Pyörälä 2000).

Yanıtın asıl amacı; homeostazı yeniden yapılandırarak kaynağı ortadan kaldırmaktır (Ebersole ve Cappelli 2000). Akut faz yanıtı, canlının hayatta kalabilmesi için mücadele eden ve immun sistem yanıtından daha önce oluşan doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır (Cerón ve ark. 2005). Günümüzde hem beşeri hem de veteriner hekimlikte tanı ve prognozu belirlemek amacıyla sitokin analizleri, AFP ölçümleri ile birlikte güvenilir şekilde kullanılmaktadır (Mizuno ve ark. 2015).

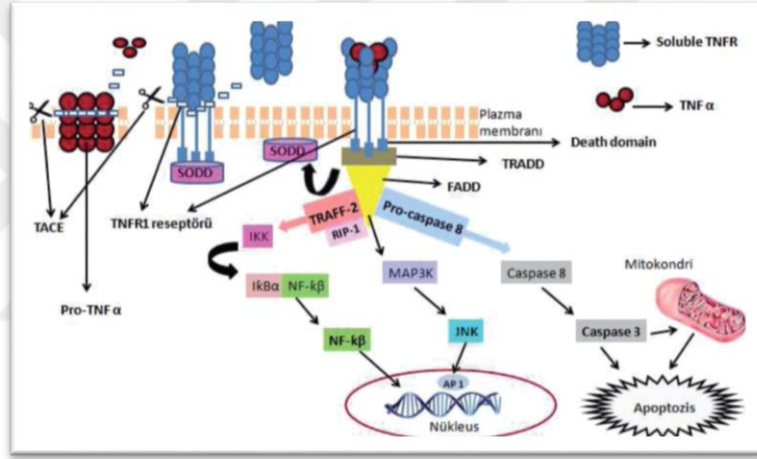
Sitokinler, doku onarımı, hematopoezis, embriyonun gelişimi, yangı, stres ve bağışıklık gibi birçok hücrese yanıt sırasında salgılanan ve hücreler arası iletişim sinyalleri olarak rol oynayan bir grup düzenleyici proteindir. Yangının her aşamasında görev alan sitokinlerin bazıları bu süreci başlatırken, bazıları devamlılığını sağlar, bazıları ise sonlandırmasına neden olur (Petersen ve ark. 2004). Köpeklerde temel proinflatuar sitokinler; tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interleukin-6 (IL-6)'dır (Cerón ve ark. 2005).

Tümör Nekrosiz Faktör (TNF- α): Esas olarak makrofaj ve monositler tarafından sentezlenen ve belirli koşullarda mast hücresi, nötrofil, T-lenfosit, fibroblast ve endotel hücrelerinin de üretimine katkı sağlayan bir glikoproteindir (Şekil 2, Tablo 3). Doku hasarı ya da fiziksel stres sonucu kanda ilk saptanabilen sitokindir. Ayrıca birçok otoimmun hastalıkta inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli rolleri bulunmaktadır (Vilcek 2008). Sentez ve salınımını başlatan çeşitli

uyaranlar söz konusu olup, en başlıca olanı lipopolisakkaritlerdir. Tümör nekroz faktör- α ise periferel proteolizis mekanizmasını uyararak aminoasitlerin karaciğere ulaşmasını gerçekleştirmektedir (Paltrinieri 2007).

Tablo 3. Proinflamatuvar sitokinlerin fonksiyonları

Sitokin	Başlıca Kaynağı	Başlıca Fonksiyonu
L-6	CD4-T lenfositleri, fibroblastlar, makrofaj ve mast hücreleri	T ve B hücre uyarılarının ve hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimi, AFP'nin indüksiyonu
TNF-α	Makrofaj, fibroblast	Tümör sitotoksitesi; kaşeksi, AFP indüksiyonu, antiviral, anti paraziter aktivite, fagosit aktivasyonu, İF γ , IL-1, IL-6 indüksiyonu, endotoksik şok



Şekil 2. TNF- α reseptörünün yapısı ve sinyal oluşumu (Çayakar 2018).

İnterleukin-6 (IL-6): Son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokindir. Hem doğal veya kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine hem de sistemik etkileri açısından yangısal kökenli hastalıkların patogeneğinde önemli bir yere sahiptir (Dalkılıç ve ark. 2012).

Hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-6, T hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, osteoblastlar ve epitel hücreleri tarafından sentezlenir. Kas ve yağ hücrelerinde, enerji mobilizasyonuna etki ederek vücut sıcaklığının yükselmesine neden olur. Mikrobiyel moleküllere spesifik olarak makrofajlar tarafından sentezlenerek “patojen ilişkili molekül yapıları” oluşturur (Heinrich ve ark. 1998).

Haptoglobin (Hp): Koyun ve keçilerde önemli bir AFP olarak kabul edilmektedir. Haptoglobin, AFY sırasında artan taşıyıcı (metal bağlayıcı) plazma proteinini ifade eder (Iliev ve Georgieva 2018). Başlıca karaciğerde sentezlenen haptoglobinin kodlama geninin, akciğer, dalak, böbrek, deri ve adipoz doku gibi diğer dokularda olduğu bildirilmektedir (Yang ve ark. 2003).

Haptoglobin genellikle cerrahi stres yanıt seviyesinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Cerón ve ark. 2005).

C- Reaktif Protein (CRP): Yangısal uyarıdan sonraki 24-48 saat içinde kandaki CRP konsantrasyonunun 100-1000 katına kadar artış göstermesi nedeniyle beşeri hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Köpeklerde CRP'nin tanı ve takip amacıyla rutin olarak ölçümüne dair avantajları olduğu bildirilmiştir (Gommeren ve ark. 2018).

Yangısal uyarıdan sonra ortaya çıkan hızlı yanıt CRP'yi yangısal aktivitenin neredeyse gerçek zamanlı bir belirteci yapmaktadır. Bu nedenle CRP postoperatif komplikasyonların belirlenmesinde çok pratik ve faydalı bir parametredir (Paul ve ark. 2011).

2.6.1.3. Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz 14 (MapK14)

Günümüzde bu kinazların; sitokinler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler, hormonlar ve farklı stres türlerine kadar değişen çeşitli uyananlarla aktive edildikleri bilinmektedir (Schäfer and Williams 2000).

Bu proteinler hücre çoğalması, farklılaşma, apoptozis, inflamasyon ve çevresel strese verilen tepkiler dahil olmak üzere bir dizi biyolojik süreçte önemli roller üstlenmektedir (Kim ve ark. 2012). Ayrıca TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinler ile birlikte stres uyarıcıları tarafından aktive edilmektedir (Munshi ve Ramesh 2013, Lui ve ark. 2015).

2.6.1.4. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (İNOS)

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz tümör nekrozis faktör, IL-1, IL-2 gibi sitokinler, interferon ve endotoksinler (lipopolisakkaritler) gibi yangısal

mediyatörlerin varlığında, yangı ve yara iyileşmesi gibi bazı patolojik durumlarda makrofajlardan sentezlenir. Ayrıca prototipi makrofaj olan damar düz kas hücreleri, damar endotel hücreleri, mikroglial hücreler, kalp kası hücreleri, nötrofil ve monositlerden de sentezlenmektedir (Özkan ve Akgül 2010).

2.7. D-dimer

D-dimer, koagulasyon sisteminin herhangi bir nedene bağlı olarak aktive olması ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur (Mosesson 2015). Fibrin, koagulasyonun başlıca bileşenidir. Fibrinin oluşması ve yıkılması bir denge halinde seyretmektedir. Bu denge ise hemostazda anahtar görevi görmektedir. Fibrinin plazminojen aracılığıyla yıkılması sonucu D-dimer gibi spesifik yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır (Akbas 2004, Kearon ve ark. 2006, Ceriani ve ark. 2010).

Plazma D-dimer seviyeleri çeşitli nedenlere bağlı olarak artabilmektedir. İlerleyen yaş, gebelik, yeni doğan dönemi, cerrahi müdahaleler, hastanede yatış, tümör, travma, enfeksiyon, paraliz, periferik arteriyopati, yanık, venöz tromboemboli, damar içi pıhtılaşma, karaciğer ve böbrek hastalığı, iskemik kardiyopati, anevrizma, konjestif kalp yetmezliği, hemoliz, akut solunum sendromu, kanama, yangısal bağırsak hastalıkları, aort yırtılması ve trombolitik sağaltım uygulamaları bu nedenler arasındadır (Stein ve ark. 2006, Di Nisio ve ark. 2007).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığınca verilen onay (Atatürk Üniversitesi HADYEK 2019-75296309-050.01.04-E.1900379121) sonrasında çalışma; Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesinde yürütüldü. Çalışmada; sahipleri tarafından kısırlaştırılma isteği ile getirilen, 7-40 aylık yaşta ve ağırlıkları 18 ile 37 kg arasında değişen toplam 36 adet yetişkin dişi köpek kullanıldı.

3.2. Metot

3.2.1. Sağlıklı Dişi Köpeklerin Belirlenmesi

3.2.1.1. Genel Muayene

Çalışmanın materyalini oluşturan dişi köpeklerin; genel durumu, vücut sıcaklığı, nabız, solunum değerleri ve mukozadaki renk değişimleri değerlendirilerek genel muayeneleri yapıldı.

3.2.1.2. Tam Kan Sayımı ve Serum Biyokimya Değerleri

Genel sağlık durumu hakkında objektif bilgi sahibi olmak için operasyon öncesi köpeklerden kan alınarak tam kan sayımı ve serum biyokimya değerleri belirlendi. Kan örnekleri için; hayvanların ön bacakları traş edildi ve alkolle bölgenin asepsisi sağlandı. Sefalik venden 10 ml'lik jelli ve EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri pıhtılaşmaları için 30 dakika süre ile oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkezi Teşhis ve Analiz Laboratuvarında, soğutmalı santrifüj cihazında (Hermle Z 326K®) 10 dak/3000 rpm'de santrifüje edildi. Serum örnekleri biyokimyasal analiz cihazında (Randox RX Monaco®) analiz edildi. Hematolojik analizler için aynı laboratuvarında bulunan hemogram cihazı (ABACUS Vet5®) kullanıldı.

3.2.1.3. Vajinal Sitoloji

Seksüel siklusun evresini belirlemek amacıyla; tüm köpeklerden vajinal smear örnekleri alındı. Bu amaçla; steril svab kullanıldı. Kullanılacak svablar örnek alınmadan önce izotonik solüsyon ile ıslatıldı. Literatürlerde belirtildiği gibi svab, vulva dudakları arasından dorsale doğru 45°'lik bir açı ile klitoral fossa ve orifisyum üretra eksternaya dokunulmadan, vajinaya kadar ilerletildi. Svab horizontal olarak vajinada ilerletildi ve tam olarak yerleştirildikten sonra 2-3 kez çevrildi (Oruç ve Tuzcu 2009). Smear örnekleri %95'lik etanol ile fikse edildi. Smear örnekleri Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı laboratuvarında Papanicolaou yöntemi (Feldman ve Nelson 2004) ile boyandı. Seksüel siklusun foliküler evresinde olmayan dişi köpekler çalışmaya dahil edildi.

3.2.1.4. Abdominal Ultrasonografi

Köpeklerin, herhangi bir uterus patolojisi ve gebelik durumu olup olmadığını tespit amacıyla abdominal ultrasonografi muayenesi uygulandı.

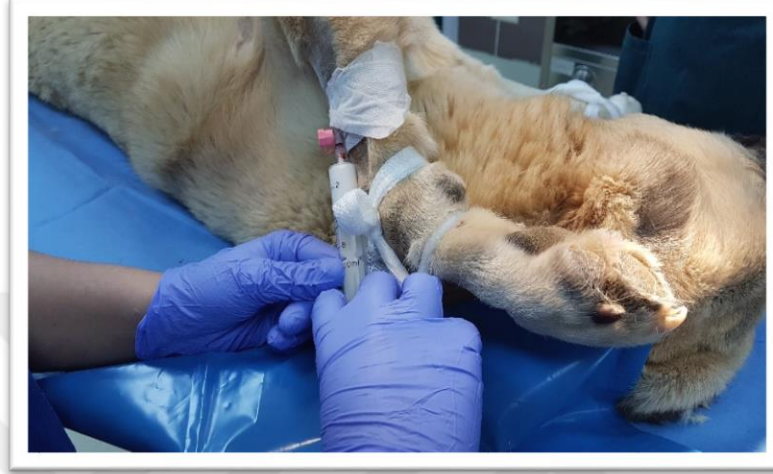
3.2.2. Preoperatif Hazırlık

Genel muayene, tam kan sayımı, serum biyokimyası, vajinal sitoloji ve abdominal ultrasonografik muayeneler sonucunda sağlıklı kabul edilen dişi köpekler çalışmaya dahil edildi. Hayvanlar, açık ve laparoskopik ovariektomi olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Operasyondan 12 saat öncesinde köpeklerin gıda ve su alımı kısıtlandı.

3.2.2.1. Anestezi Protokolü

Her iki cerrahi girişimde aynı anestezi protokolü ile gerçekleştirildi. Premedikasyon amacıyla $\alpha 2$ medetomidin hidroklorid (0,04 mg/kg, Domitor®, Zoetis, Türkiye) intramuskuler olarak uygulandı. Yaklaşık 10 dakika sonra, hafif sedasyonu takiben vena sefalikaya kateter uygulandı.

Genel anestezi indüksiyonu için yavaş bir şekilde ve sabit hızda Propofol (2-3 mg/kg, Propofol-®Lipuro, Braun, Germany) IV yolla uygulandı. Anesteziye giren köpekler ventrodorsal pozisyona alınarak entübe edildi. Genel anestezi, operasyon boyunca %50 O₂ içerisinde İzofluran (%1, Isoflurane, Piramal Critical Care Inc., ABD) ile sürdürüldü (Resim 9-11).



Resim 9. İntravenöz propofol indüksiyonu.



Resim 10. İnhalasyon anestezi öncesi entübasyon uygulaması



Resim 11. Anestezi cihazı ve hasta başı monitörü


3.2.3. Cerrahi Uygulama

3.2.3.1. Cerrahi Hazırlık

Genel anestezi altındaki köpekler sağ ve sola eğilebilen “V tipi” operasyon masası üzerinde dorsoventral pozisyonda yatırıldı ve 4 ayağı masanın etrafındaki aparatlara bağlandı. Hasta başı monitörü (Biocare, model İM12E, Shenzhen Biocare Electronics, Çin) ile operasyon süresince köpeklerin vücut ısısı, kalp frekansı, arteriyel kan basıncı ve SpO₂ değerlerinin takip edilebilmesi için hayvanların ekstremitelerinin inguinal ve aksial bölgeleri traş edilerek monitör problemleri yerleştirildi.

Laparoskopik ve açık ovariektomi operasyonları; operasyon süresince dört döneme ayrıldı. Bu dönemler;

- Deri ensizyonu
- Sol ovaryumun ligasyonu
- Sağ ovaryumun ligasyonu
- Kas ve derinin kapatılması

 Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi Vaka Takip Formu (Laparoskopik ve açık overiektomi yapılan köpeklerde operasyon sırası ve sonrasındaki değişimlerin karşılaştırılması)				
Hayvan Çip No:	Hayvan Küpe No:	İrk:	Yaş:	Kilo:
Laparoskopik Overiektomi <input type="checkbox"/>		Geleneksel Overiektomi <input type="checkbox"/>		
Anestezi:		Operasyon Başlangıç saati:		
		Operasyon Bitiş Saati:		
		Operasyon Toplam Süre:		
D-Dimer	Preoperatif:		Postoperatif:	
Preoperatif Serum Kan				
	Solunum Sayısı	Kalp Hızı	O ₂ satürasyonu	
Deri ensizyonu				
Sol ovaryum ligasyonu				
Sağ ovaryum ligasyonu				
Kasların kapatılması				
POSTOPERATİF SERUM KAN/ UMPS TESTİ				
Postoperatif 1. Saat				
Postoperatif 3. Saat				
Postoperatif 6. Saat				
Postoperatif 7. Gün				

Resim 12. Araştırma sırasında kullanılan ve operasyon sırasında yapılan gözlemlerin kayıt edildiği vaka takip formu.

Her iki cerrahi girişimde; oluşturulan bu dört dönemde hasta başı monitörü ile solunum sayısı, kalp frekansı ve SpO₂ ölçümleri izlenip, bir gözlemci tarafından forma (Resim 12) kaydedildi.

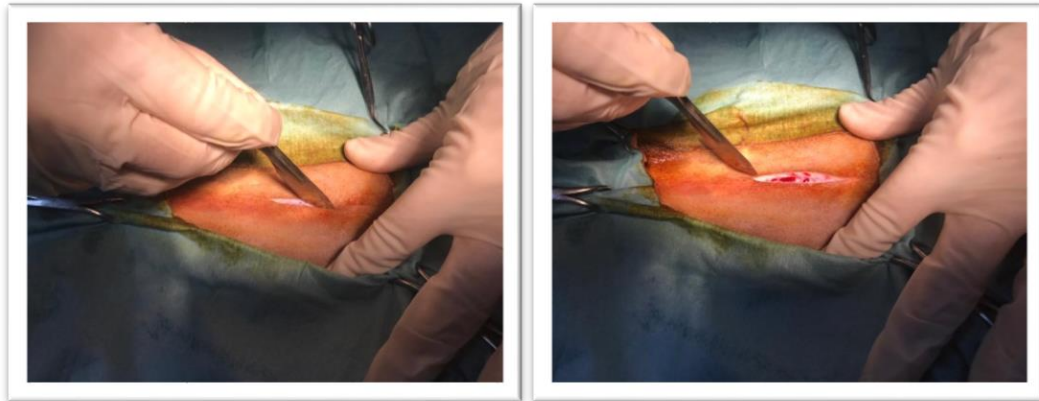
Abdomen bölgesi ksifoidal bölgeden pubise kadar traş edildi, önce %70'lik alkol, daha sonra povidon iyot ile bölgenin asepsi ve antisepsisi sağlandı. Kılların operasyon hattına girmemesi için yapışkanlı serviyetler kullanıldı (Resim 13).



Resim 13. Yapışkanlı serviyet uygulaması

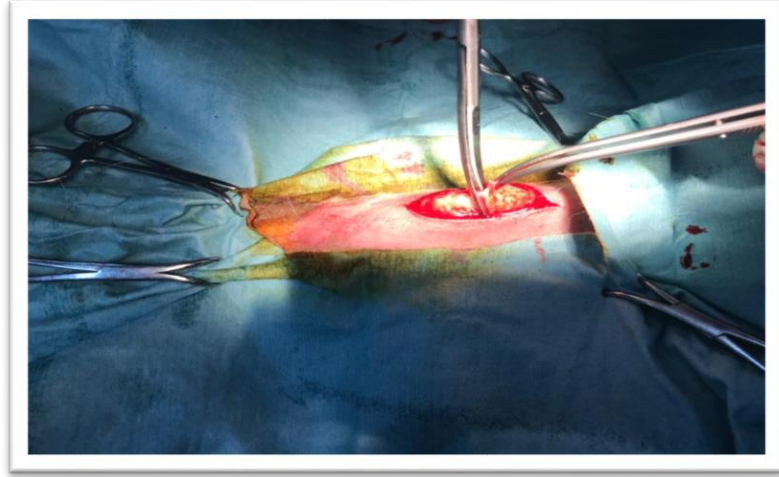
3.2.3.2. Geleneksel Ovariectomi Operasyonu

Linea alba üzerinde umbilikal bölgenin 1 cm kadar kaudalinden başlayarak, pubis kemiğinin 2-3 cm kadar kranialine kadar, 3-4 cm uzunluğunda deri ensizyonu yapıldı (Resim 14).



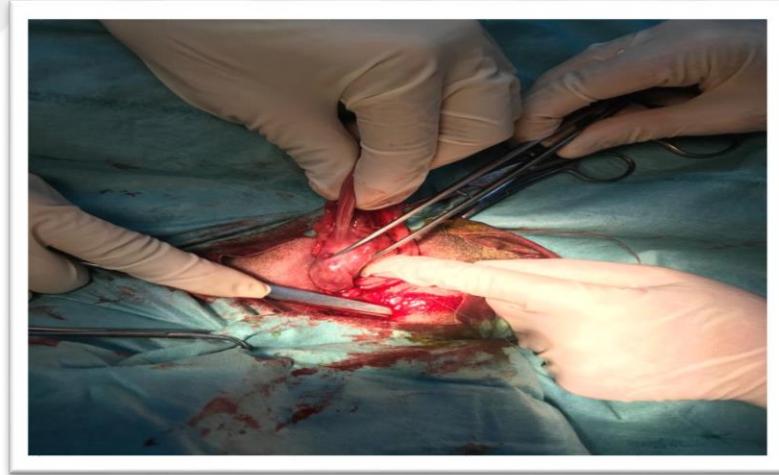
Resim 14. Geleneksel ovariectomi yönteminde deri ensizyonu

Deri ensize edildikten sonra derialtı bağ dokusu, yağ dokusuna makas yardımıyla küt diseksiyon yapıldı ve linea albaya ulaşıldı. Linea alba dişli pensle yukarı kaldırılarak, makas ile küt diseksiyonla ayrıldıktan sonra peritona ulaşıldı ve periton kesildi (Resim 15).



Resim 15. Kasların küt diseksiyonu

Bursa ovarika içinde bulunan ovaryum, başparmak ve işaret parmağı ile palpe edilerek konumu belirlendikten sonra dışarı alındı (Resim 16). Ovaryum pedikülü kornu uteriye yakın bir bölümünden USP: 0 poliglikolik asit iplik kullanılarak ligatüre edildi. Ovaryum pedikülüne ensizyon yapılarak kanamalar kontrol edildi ve ligamentum suspensoryum ovarii kesilerek ovaryum serbest bırakıldı.

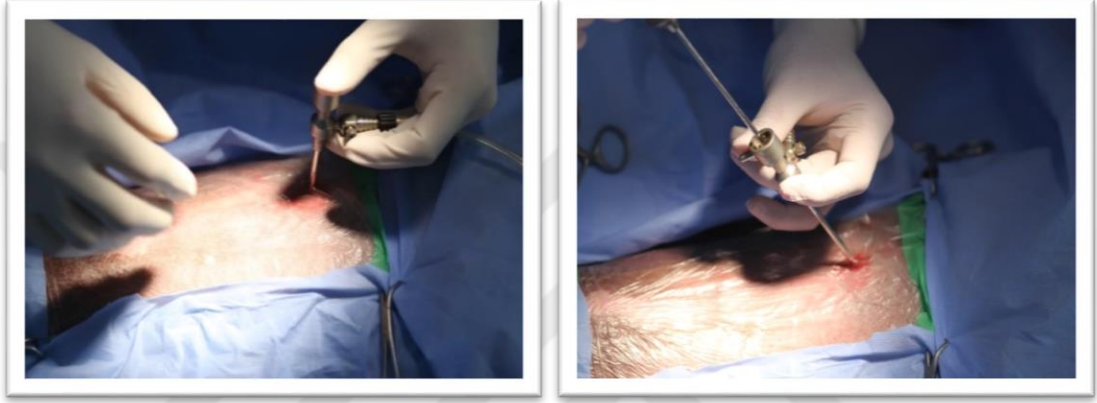


Resim 16. Ovaryumun ekstirpasyonu

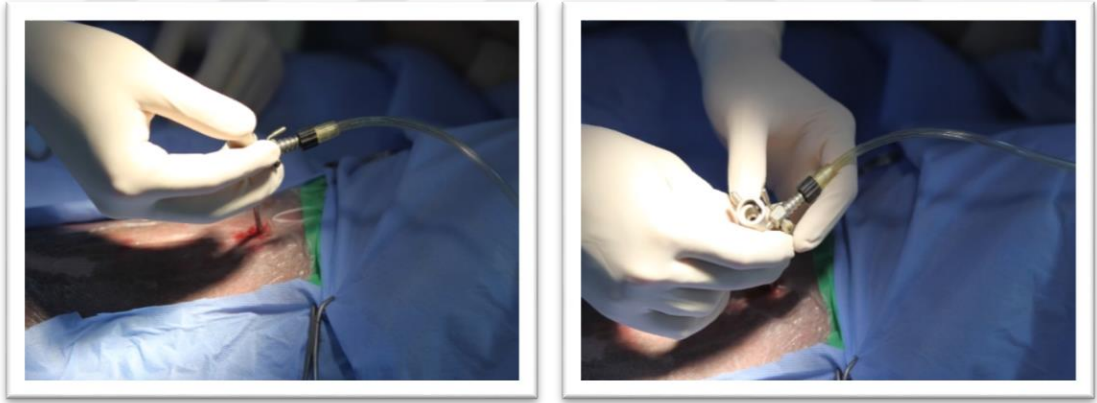
Aynı işlemler diğer ovaryum için de uygulandı. Ovaryumlar uzaklaştırıldıktan sonra karın boşluğu kanamalar yönünden kontrol edildi. Periton, kaslar, deri altı bağ dokusu ve deri emilebilen USP: 2/0-0 poliglikolik asit iplik kullanılarak kapatıldı.

3.2.3.3. Laparoskopik Ovariektomi Operasyonu

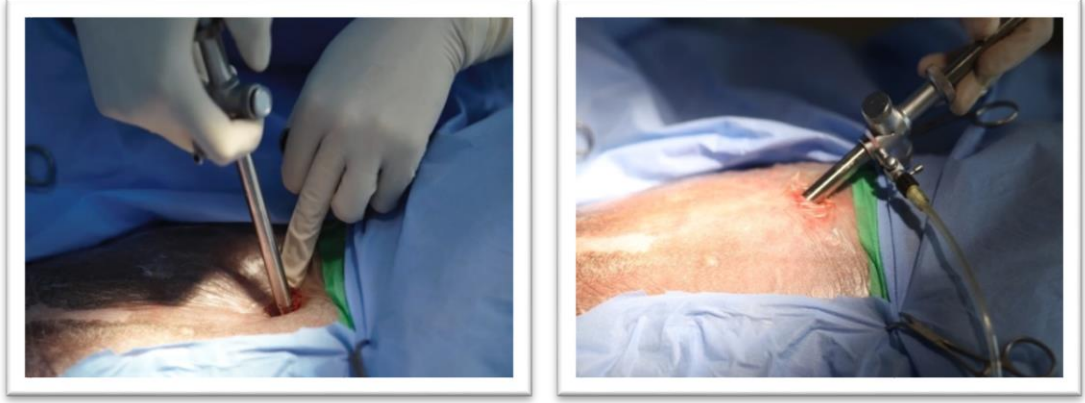
Laparoskopik ovariektomi üç port yöntemi ile gerçekleştirildi. Köpekler dorsoventral pozisyonda yatırıldı. Umbilikusun kranialinden 1-1,5 cm'lik deri ensizyonunu takiben Veress iğnesiyle pnömoperitoneum (8-12 mmHg) sağlandıktan sonra, 5 mm'lik trokar ile abdominal boşluğa girilerek, 5 mm çapında 0° açılı laparoskopik kamera trokar vasıtasıyla abdominal boşluğa yönlendirildi (Resim 17-19).



Resim 17. Veress iğnesinin yerleştirilmesi



Resim 18. İnsüflasyon işlemi

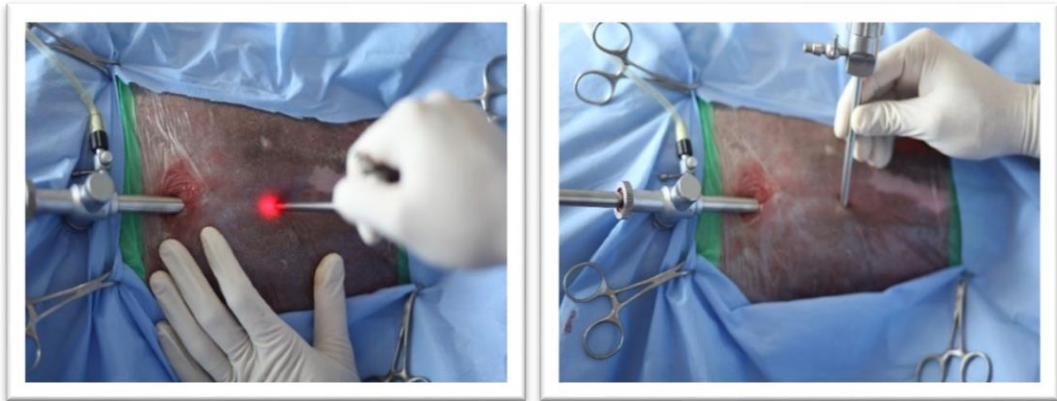


Resim 19. Laparoskopik kameranın yerleştirileceği trokar

Daha sonra umbilikalisin 4-6 cm kaudalinden 1 cm'lik ensizyon yapıp, 5 mm'lik trokar yerleştirildi, bu ensizyonun 2-4 cm kaudalinden 1-1,5 cm'lik bir ensizyon daha yapılarak, bu ensizyondan yakalama ve mühürleme forsepsleri yerleştirildi (Resim 20-23).



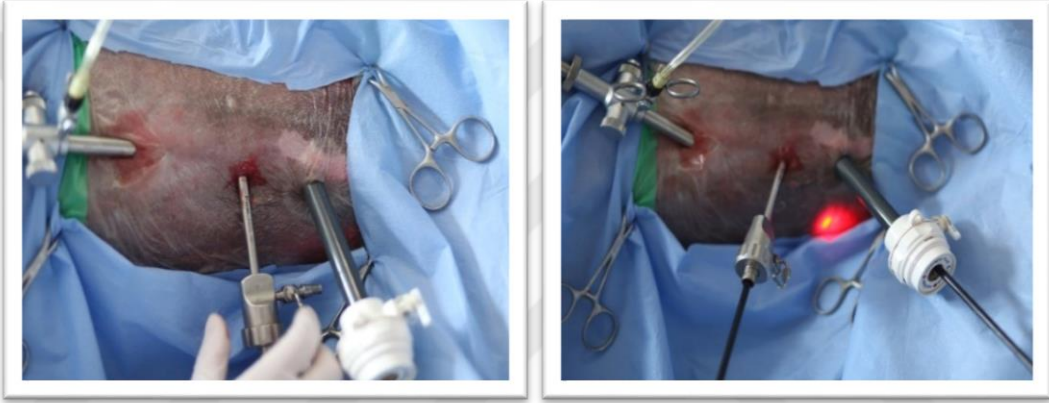
Resim 20. İkinci portun yerleştirileceği ensizyon hattı



Resim 21. İkinci trokarın yerleştirilmesi



Resim 22. Üçüncü portun yerleştirileceği ensizyon hattı



Resim 23. Üçüncü trokarın yerleştirilmesi



Resim 24. Ovaryumun yerinin belirlenmesi

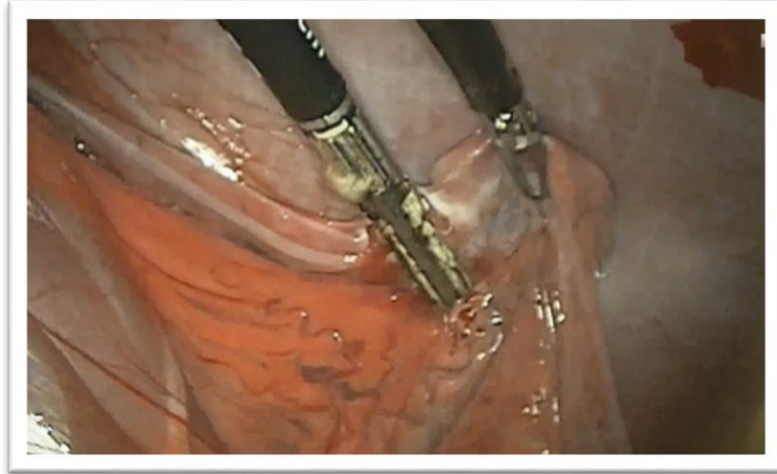
Hayvanın sol ovaryumu alınacaksa sağ lateral pozisyona, sağ ovaryumu alınacaksa sol lateral pozisyona alınarak 45°'lik açıyla yatırıldı. Ovaryum bulunup,

görüntüledikten sonra ovaryumun yeri, teleskopun ışığıyla dışarıdan da belirlendi (Resim 24).



Resim 25. Ovaryumun yakalama forsepsi ile tutulması

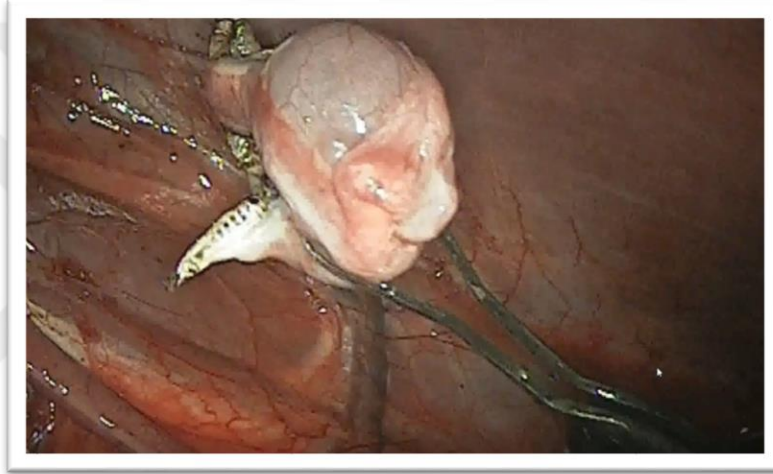
Yakalama forsepsi ile ovaryum kaudal kısmından tutuldu ve 5 mm – 37 cm boyutunda elektrotermal bipolar damar mühürleme forsepsiyle (LigaSure™, Blunt Tip, Covidien, Medtronic, Türkiye) mühürlenerek kornu uteriden uzaklaştırıldı (Resim 25-27)



Resim 26. Ovaryumun mühürleme forsepsi ile koterizasyonu

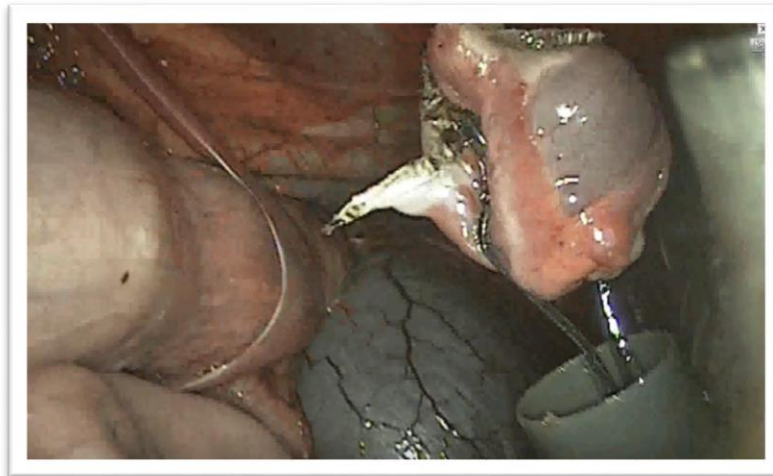


Resim 27. Ovaryumun mühürleme forseps ile koterize edilmesi



Resim 28. Yakalama forseps ile ekstre edilmiş ovaryumun tutulması

Yakalama forseps ile ekstre edilmiş ovaryum tutuldu ve trokar aracılığıyla dışarı alındı (Resim 28-32).



Resim 29. Ovaryumun trokar aracılığıyla dışarı alınması

trokarın vanaları açılarak desüflasyon işlemi gerçekleştirildi. Son olarak; abdominal portlar için oluşturulan ensizyon hatları USP: 2/0 poliglikolik asit iplik kullanılarak, basit ayrı dikiş ile kapatıldı (Resim 33, 34).



Resim 33. Tüm portlar çıkarıldıktan sonra ensizyon hattı



Resim 34. Ensizyon hatlarının dikişi

3.2.4. Postoperatif Süreç

Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi operasyonlarından sonra hayvanlara yedi gün süreyle Amoksisilin+Klavulanik asit (20 mg/kg, IM) uygulandı. Operasyonu takiben 7. günde dikişler uzaklaştırıldı. Dişi köpekler operasyon sonrası 7 gün boyunca hayvan hastanesine getirilerek genel durumları ve yara hattı kontrol edildi.

3.2.4.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi, hayvanların hangi grupta olduğunu bilmeyen (kör) bir kişi tarafından yapıldı. Postoperatif (1, 3, 6. saat ve 7. gün) dönemde ağrı skorları Melbourne Üniversitesi Ağrı Skoru testi ile değerlendirildi (Şekil 3) (Mich ve Hellyer 2009).

Bölüm	Tanımlama	Skor
<u>Fizyolojik Değerler:</u>	A)Fizyolojik Değerler Normal	0
	B)Dilate Pupil	2
	C)Kalp Atım Sayısında Artış	
	% 20'den fazla	1
	% 50'den fazla	2
	% 100'den fazla	3
	D)Solunum Sayısında Artış	
% 20'den fazla	1	
% 50'den fazla	2	
% 100'den fazla	3	
E)Rektal Isı Artışı	1	
F)Salivasyon	2	
<u>Palpasyona Yanıt:</u>	Prosedür Öncesinde Değişim Yok	0
	Dokunulduğunda Koruma veya Reaksiyon	2
	Dokunmadan Önce Koruma veya Reaksiyon	3
<u>Aktivite:</u>	Yarı Bilinçli veya Tam Uykuda Yatış	0
	Uyanık Yatış	1
	İştah	0
	Dolanmak, Ayağa Kalkıp Yatmak	2
	Yuvarlanmak, Sürünmek	3
<u>Durus:</u>	A)Fötal Duruşta Bölgeyi Koruma	2
	B)Lateral Yatış	0
	Sternal Yatış	1
	Oturur/Ayakta Dururken Baş Normal	1
	Ayakta Dururken Kafa Önde	2
	Yürüme	0
	Dua Pozisyonu, Kambur Duruş	2
<u>Havlama:</u>	Havlama Yok	0
	Dokunulduğunda Havlama	2
	Aralıklı Havlama	2
	Sürekli Havlama	3
<u>Mental Durum:</u>	Uysal	0
	Arkadaş Canlısı	1
	Tedbirlili	2
	Agresif	3

Şekil 3. Melbourn ağrı skoru (Mich ve Hellyer 2009)

3.2.4.2. Cerrahi Stresin Değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki köpeklerden preoperatif (0. saat), postoperatif 1, 3, 6. saat ve 7. günlerde kan örnekleri jelli tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkezi Teşhis ve Analiz Laboratuvarında bulunan

soğutmalı santrifüj cihazında (Hermle Z 326K[®]) 10 dak/3000 rpm’de santrifüje edildi. Elde edilen serumlar ependorf tüplere alındıktan sonra, -80 °C’de (Esco Lexicon[®] ULT Freezer) analizler yapılncaya kadar muhafaza edildi. Daha sonra kortizol, TNF- α , IL-6 ve CRP, Hp, MapK-14, İNOS konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına götürüldü.

Kortizol (Canine Cotisol ELISA Kit, SunRed), TNF- α (Canine TNF- α ELISA Kit, SunRed), IL-6 (Canine IL-6 ELISA Kit, SunRed), CRP (Canine CRP ELISA Kit, SunRed), Hp (Canine Hp ELISA Kit, SunRed), MapK-14 (Canine MAPK14 ELISA Kit, SunRed), İNOS (Canine INOS ELISA Kit, SunRed) ölçümleri için, köpek spesifik ELISA test kiti kullanıldı. Analizler Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan ELISA (Biotek[®]) cihazında yapıldı.

ELISA Testi Çalışma Prensipleri: Çalışmada çift antikor sandviç ELISA kitleri kullanıldı.

Spesifik monoklonal antibadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ya da numune eklendi, daha sonra Biotin ile işaretli ikinci antibadiler ilave edildi. Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlandı. İnkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdaki uzaklaştırılması için pleyt yıkandı. Renk oluşumunu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü ve bu sarı rengin şiddeti ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okundu.

3.2.4.3. D-Dimer Ölçümü

D-dimer analizleri için Na-sitratlı (% 3,2) tüplere alınan kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkezi Teşhis ve Analiz Laboratuvarında bulunan soğutmalı santrifüj cihazında (Hermle Z 326K[®]) 10 dak/3000 rpm’de santrifüj edilerek plazmaları çıkartıldı. Elde edilen plazmalar ölçümler yapılncaya kadar -20 °C’de

muhafaza edildi. Analiz edilecek plazma örnekleri +4 oC'de çözdürüldükten sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkezi Laboratuvarında bulunan D-dimer (Genrui®) cihazında analiz edildi.

3.2.5. İstatiksel Analizler

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 22,0 (The Statistical Packet for The Social Sciences) paket programı ile analiz edildi. Çalışmada kullanılan verilerin LOVE ve GOVE işlemlerine göre farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymak için hangi hipotez testinin kullanılacağına belirlenmesine yönelik olarak Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Varyans homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Veriler normal dağılım gösterdiği için parametrik testlerden Tekrarlı Ölçümler Anova Testi (Repeated Measures Anova, zaman*grup) kullanıldı. Her iki grubun zamanlar arasındaki ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi sonuçları kullanıldı. Cerrahi süreler ve D-dimer ölçümleri gruplara göre değişimini belirlemek için Student t testi, cerrahi ağrı skorları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada parametreler arasındaki ilişkilerde (TNF- α /İNOS, TNF- α /MAPK14 ve IL6/CRP) Pearson korelasyon katsayısı esas alındı. Verilerin sonuçları ortalama \pm standart hata ortalaması olarak verildi ve tüm istatistiksel analizlerde önemlilik faktörü olarak $p < 0,05$ kriteri dikkate alındı.

4. BULGULAR

4.1. Cerrahi Süre Bulguları

Her iki grubun cerrahi süreleri incelendiğinde, LOVE (16,9±1,7 dk) grubundaki hayvanların cerrahi operasyon sürelerinin, GOVE (32,8±2,2 dk) grubundaki hayvanların cerrahi operasyon sürelerine göre daha kısa sürede gerçekleştirildiği belirlendi (Tablo 4, p<0,05).

Tablo 4. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi operasyonlarının ortalama cerrahi sürelerinin karşılaştırılması

Grup	Operasyon Süresi (dakika)	p
LOVE	16,9±1,7	p<0,05
GOVE	32,8±2,2	

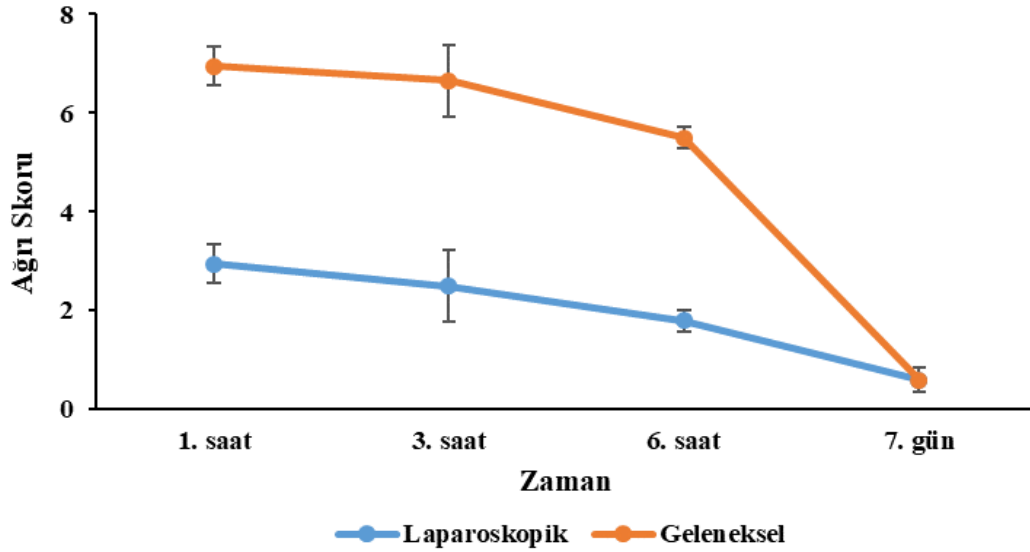
4.2. Cerrahi Ağrı Bulguları

Cerrahi ağrı skorları LOVE grubunda 1. 3. 6. saatte ve 7. günde sırasıyla 2,95±0,40, 2,50±0,73, 1,80±0,22 ve 0,60±0,24 olarak belirlendi. Geleneksel ovariektomi grubunda ise 1. 3. 6. saatte ve 7. günde sırasıyla 6,95±0,40, 6,65±0,73, 5,55±0,22 ve 0,65±0,24 olarak belirlendi. Her iki grubun zaman içerisindeki değişimlerinin karşılaştırmasında 1, 3 ve 6. saatlerde LOVE grubunun cerrahi ağrı skorlarının, GOVE grubuna göre daha az olduğu tespit edildi (Şekil 4, p<0,05). Çalışma sonunda yapılan ölçümlerde ise (7. gün), her iki grup arasında bir farklılık olmadığı ve ağrı skorlarının birbirine yakın seyrettiği gözlemlendi (Tablo 5, p>0,05).

Tablo 5. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde postoperatif ağrı skorlarının karşılaştırılması

Zaman	Grup	Cerrahi Ağrı Skoru	p
1. Saat	LOVE	2,95±0,40	0,000
	GOVE	6,95±0,40	
3. Saat	LOVE	2,50±0,73	0,000
	GOVE	6,65±0,73	
6. Saat	LOVE	1,80±0,22	0,000
	GOVE	5,55±0,22	
7. Gün	LOVE	0,60±0,24	0,848
	GOVE	0,65±0,24	
Grup*Zaman			<0,05

Zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlerde ise LOVE grubundaki hayvanların cerrahi ağrı skorlarının, GOVE grubundaki deneklere göre daha düşük seyrettiği belirlenmiştir (Şekil 4, grup*zaman $p<0,05$).



Şekil 4. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde postoperatif ağrı skorlarının karşılaştırılması

4.3. Cerrahi Stres Bulguları

4.3.1. Metabolik Yanıt Bulguları

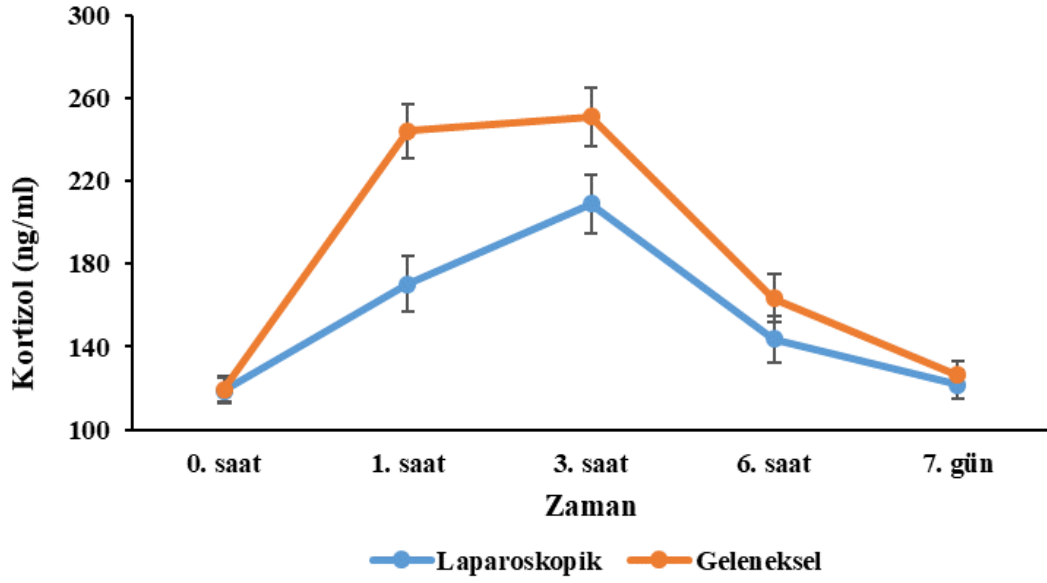
4.3.1.1. Kortizol

Her iki grupta çalışma öncesi (0, saat) yapılan serum kortizol (ng/ml) ölçümlerinde farklılık olmadığı tespit edildi (LOVE: $118\pm 6,2$, GOVE: $119\pm 6,2$, $p>0,05$). Her iki gruptaki hayvanların serum kortizol (ng/ml) düzeyleri incelendiğinde LOVE grubundaki hayvanların 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki kortizol seviyelerinin sırasıyla $170\pm 13,2$, $208\pm 14,1$, $143\pm 11,3$ ve $121\pm 7,0$ olduğu belirlendi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanların serum kortizol seviyeleri ise 1, 3, 6. saat ve 7. günde sırasıyla $244\pm 13,2$, $251\pm 14,1$, $163\pm 11,3$ ve $126\pm 7,0$ olduğu belirlendi. Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların 1 ve 3. saatlerde serum kortizol düzeylerinin GOVE grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 6, $p<0,05$).

Tablo 6. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum kortizol (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
Kortizol (ng/ml)	0. Saat	$118\pm 6,2$	$119\pm 6,2$	0,958
	1. Saat	$170\pm 13,2$	$244\pm 13,2$	0,001
	3. Saat	$208\pm 14,1$	$251\pm 14,1$	0,043
	6. Saat	$143\pm 11,3$	$163\pm 11,3$	0,227
	7. Gün	$121\pm 7,0$	$126\pm 7,0$	0,646
Grup*Zaman				<0,05

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE gruplarındaki hayvanların serum kortizol düzeylerinin zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlere göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Şekil 5, zaman*grup $p<0,05$).



Şekil 5. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum kortizol (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

4.3.2. Akut Faz Yanıt Bulguları

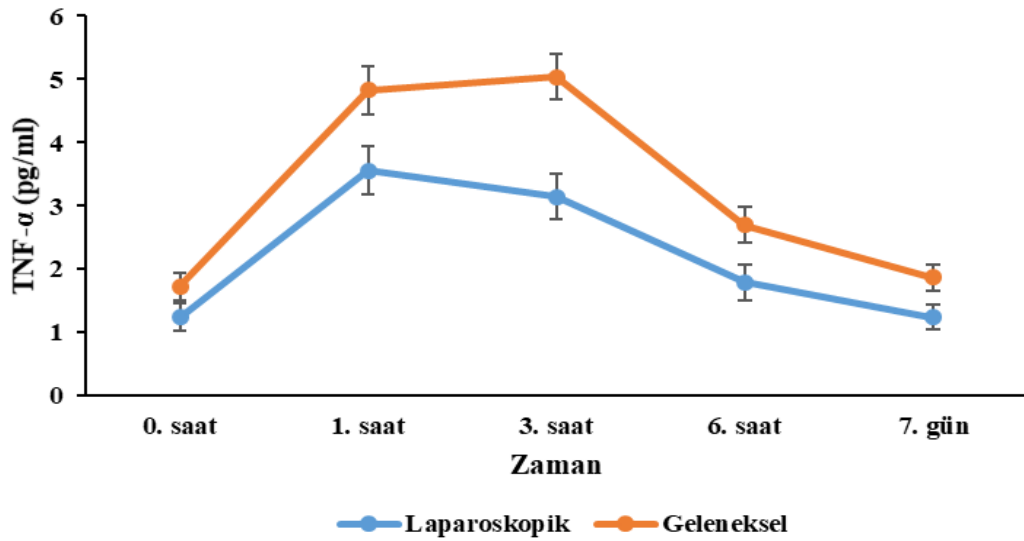
4.3.2.1. Tümör Nekrozis Faktör

Her iki grupta çalışma öncesi (0, saat) yapılan serum TNF- α (pg/ml) ölçümlerinde farklılık olmadığı tespit edildi (LOVE: $1,24 \pm 0,22$, GOVE: $1,73 \pm 0,22$, $p > 0,05$). Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların postoperatif 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum TNF- α seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla $3,56 \pm 0,38$, $3,14 \pm 0,36$, $1,79 \pm 0,29$ ve $1,24 \pm 0,20$ olduğu belirlendi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanlarda ise 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum TNF- α seviyeleri ölçümlerinin sırasıyla $4,83 \pm 0,38$, $5,03 \pm 0,36$, $2,70 \pm 0,29$ ve $1,87 \pm 0,20$ olduğu belirlendi. Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların operasyon sonrası yapılan tüm ölçümlerde GOVE grubuna göre serum TNF- α seviyelerinin daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 7, $p < 0,05$).

Tablo 7. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum TNF- α (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
TNF- α (pg/ml)	0. Saat	1,24 \pm 0,22	1,73 \pm 0,22	0,133
	1. Saat	3,56 \pm 0,38	4,83 \pm 0,38	0,024
	3. Saat	3,14 \pm 0,36	5,03 \pm 0,36	0,001
	6. Saat	1,79 \pm 0,29	2,70 \pm 0,29	0,031
	7. Gün	1,24 \pm 0,20	1,87 \pm 0,20	0,031
Grup*Zaman				<0,05

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE gruplarındaki deneklerin TNF- α düzeylerinin zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlere göre anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi (Şekil 6, zaman*grup p<0,05).



Şekil 6. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum TNF- α (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

4.3.2.2. İnterleukin-6

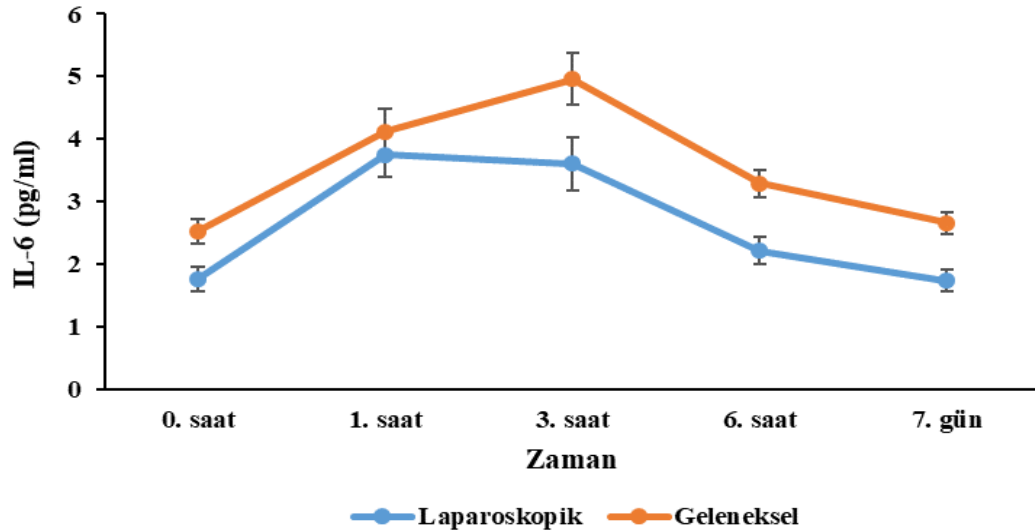
Her iki grupta çalışma öncesi (0. saat) yapılan serum IL-6 (pg/ml) ölçümlerinde farklılık olmadığı tespit edildi (LOVE: 1,83 \pm 0,19, GOVE: 2,13 \pm 0,19, p>0,05). Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların postoperatif 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum IL-6 seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla 3,75 \pm 0,36, 3,61 \pm 0,42,

2,22±0,22 ve 1,74±0,17 olduğu belirlendi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanlarda ise ise 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum IL-6 seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla 4,12±0,36, 4,96±0,42, 3,29±0,22 ve 2,66±0,17 olduğu belirlendi. Postoperatif dönem 3, 6. saat ve 7. günde LOVE grubundaki hayvanların IL-6 seviyelerinin GOVE grubundaki hayvanlara göre daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 8, p<0,05).

Tablo 8. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum IL-6 (pg/ml) seviyelerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
IL-6 (pg/ml)	0. Saat	1,83±0,19	2,13±0,19	0,057
	1. Saat	3,75±0,36	4,12±0,36	0,478
	3. Saat	3,61±0,42	4,96±0,42	0,028
	6. Saat	2,22±0,22	3,29±0,22	0,002
	7. Gün	1,74±0,17	2,66±0,17	0,000
Grup*Zaman				<0,05

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE gruplarındaki hayvanların serum IL-6 düzeylerinin zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlere göre anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi (Şekil 7, zaman*grup p<0,05).



Şekil 7. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum IL-6 (pg/ml) düzeyleri

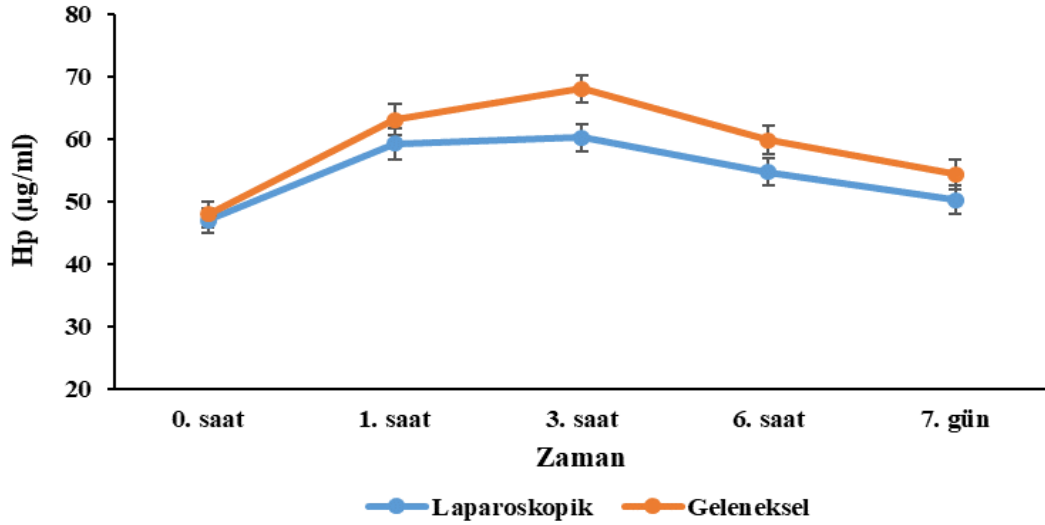
4.3.2.3. Haptoglobin

Her iki grubun çalışma öncesi (0. saat) serum Hp ($\mu\text{g/ml}$) seviyeleri arasında bir fark olmadığı tespit edildi (LOVE: $47,1\pm 2,02$, GOVE: $48,0\pm 2,02$, $p>0,05$). Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların postoperatif 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum Hp seviyelerinin ölçümleri sırasıyla $59,3\pm 2,52$, $60,4\pm 2,16$, $54,8\pm 2,20$ ve $50,3\pm 2,32$ olduğu belirlendi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanlarda ise 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum Hp seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla $63,4\pm 2,52$, $68,2\pm 2,16$, $59,9\pm 2,20$ ve $54,4\pm 2,32$ olduğu belirlendi. Operasyon sonrası her iki grup arasında sadece 3. saatte bir farklılık olduğu gözlemlendi (Tablo 9, $p<0,05$).

Tablo 9. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum Hp ($\mu\text{g/ml}$) düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
Hp ($\mu\text{g/ml}$)	0. Saat	$47,1\pm 2,02$	$48,0\pm 2,02$	0,742
	1. Saat	$59,3\pm 2,52$	$63,4\pm 2,52$	0,258
	3. Saat	$60,4\pm 2,16$	$68,2\pm 2,16$	0,015
	6. Saat	$54,8\pm 2,20$	$59,9\pm 2,20$	0,109
	7. Gün	$50,3\pm 2,32$	$54,4\pm 2,32$	0,223
Grup*Zaman				<0,05

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE gruplarındaki hayvanların serum Hp düzeylerinin zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlere göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Şekil 8, zaman*grup $p<0,05$).



Şekil 8. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum Hp (µg/ml) düzeyleri

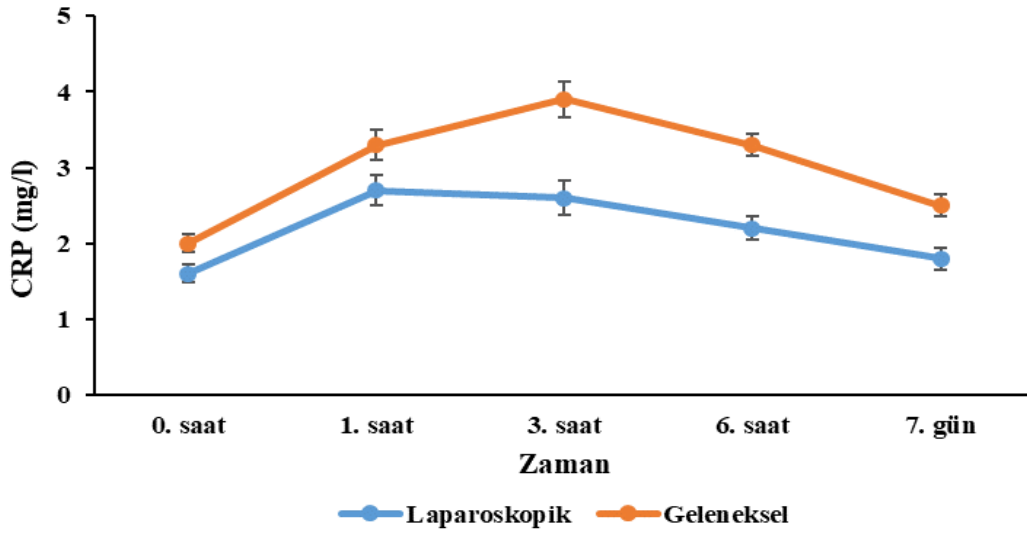
4.3.2.4. C-Reaktif Protein

Her iki grubun çalışma öncesi (0. saat) serum CRP (mg/l) seviyeleri arasında bir fark olmadığı tespit edildi (LOVE: $1,92 \pm 0,12$, GOVE: $2,03 \pm 0,12$, $p > 0,05$). Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların postoperatif 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum CRP seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla $2,74 \pm 0,20$, $2,67 \pm 0,20$, $2,20 \pm 0,15$ ve $1,86 \pm 0,14$ olduğu tespit edildi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanlarda ise 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum CRP seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla $3,38 \pm 0,20$, $3,95 \pm 0,20$, $3,34 \pm 0,15$ ve $2,58 \pm 0,14$ olduğu belirlendi. Postoperatif olarak LOVE grubundaki hayvanların serum CRP seviyelerinin GOVE grubundaki hayvanlara göre daha düşük seyrettiği belirlendi (Tablo 10, $p < 0,05$).

Tablo 10. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum CRP (mg/l) seviyelerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
CRP (mg/l)	0. Saat	1,92±0,12	2,03±0,12	0,062
	1. Saat	2,74±0,20	3,38±0,20	0,031
	3. Saat	2,67±0,20	3,95±0,20	0,000
	6. Saat	2,20±0,15	3,34±0,15	0,000
	7. Gün	1,86±0,14	2,58±0,14	0,001
Grup*Zaman				<0,05

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE gruplarındaki hayvanların serum CRP düzeylerinin zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlere göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Şekil 9, zaman*grup p<0,05).



Şekil 9. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum CRP (mg/l) düzeyleri

4.3.3. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

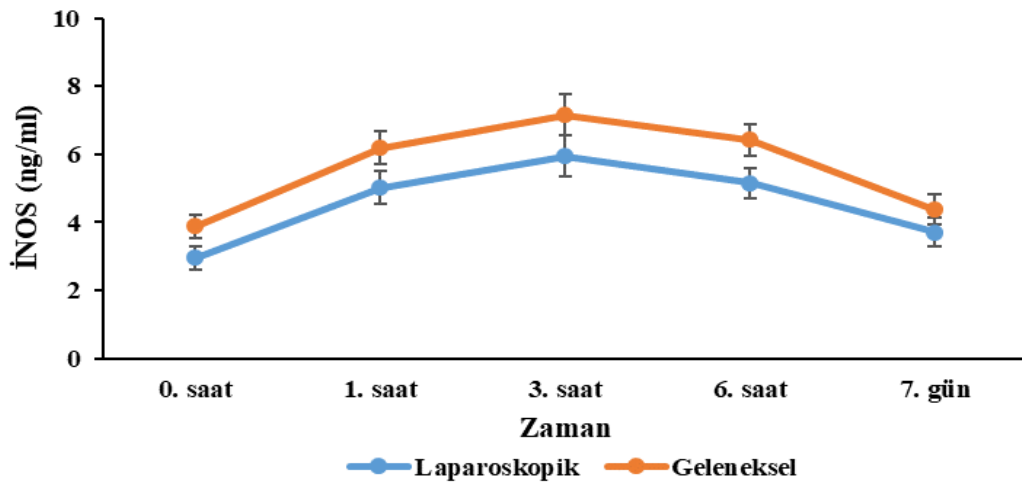
Her iki grubun çalışma öncesi (0. saat) serum İNOS (ng/ml) seviyeleri arasında bir fark olmadığı tespit edildi (LOVE: 2,98±0,34, GOVE: 3,28±0,34, p>0,05). Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların postoperatif 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum İNOS seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla 5,02±0,49, 5,95±0,60,

5,15±0,45 ve 3,71±0,44 olduğu tespit edildi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanlarda ise ise 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum İNOS seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla 6,18±0,49, 7,16±0,60, 6,42±0,45 ve 4,37±0,44 olduğu belirlendi. Postoperatif olarak 1 ve 6. saatlerde LOVE grubunun serum İNOS düzeyi GOVE grubuna göre istatistiksel fark gösterdiği belirlendi (Tablo 11, p<0,05).

Tablo 11. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum İNOS (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
İNOS (ng/ml)	0. Saat	2,98±0,34	3,28±0,34	0,072
	1. Saat	5,02±0,49	6,18±0,49	0,031
	3. Saat	5,95±0,60	7,16±0,60	0,107
	6. Saat	5,15±0,45	6,42±0,45	0,000
	7. Gün	3,71±0,44	4,37±0,44	0,164
Grup*Zaman				<0,05

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE gruplarındaki deneklerin İNOS düzeylerinin zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlere göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Şekil 10, zaman*grup p< 0,05).



Şekil 10. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum İNOS (ng/ml) seviyeleri

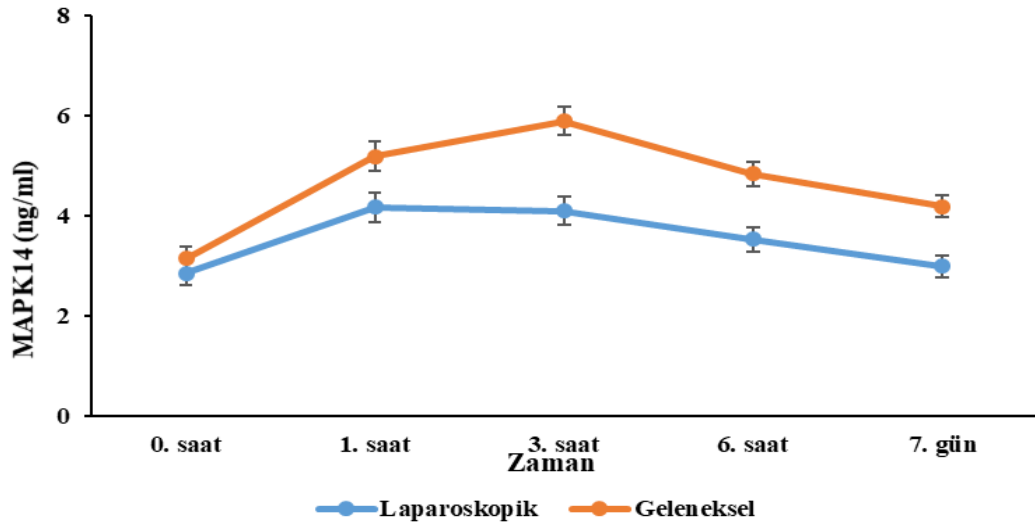
4.3.4. Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz- 14

Her iki grupta çalışma öncesi (0.saat) yapılan serum MAPK14 (ng/ml) ölçümlerinde herhangi bir fark tespit edilmedi (LOVE: $2,85\pm 0,24$, GOVE: $3,51\pm 0,24$, $p>0,05$). LOVE grubundaki hayvanların postoperatif 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum MAPK14 seviyelerinin ölçümlerinin sırasıyla $4,17\pm 0,30$, $4,10\pm 0,28$, $3,53\pm 0,24$ ve $2,99\pm 0,22$ olduğu belirlendi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanlarda ise 1, 3, 6. saat ve 7. gündeki serum MAPK14 seviyeleri ölçümlerinin sırasıyla $5,19\pm 0,30$, $5,89\pm 0,28$, $4,84\pm 0,24$ ve $4,19\pm 0,22$ olduğu belirlendi. Postoperatif olarak tüm zamanlarda yapılan ölçümlerde LOVE grubundaki hayvanların serum MAPK14 seviyelerinin GOVE grubundaki hayvanlara göre daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 12, $p<0,05$).

Tablo 12. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum MAPK14 (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
MAPK14 (ng/ml)	0. Saat	$2,85\pm 0,24$	$3,51\pm 0,24$	0,063
	1. Saat	$4,17\pm 0,30$	$5,19\pm 0,30$	0,031
	3. Saat	$4,10\pm 0,28$	$5,89\pm 0,28$	0,018
	6. Saat	$3,53\pm 0,24$	$4,84\pm 0,24$	0,000
	7. Gün	$2,99\pm 0,22$	$4,19\pm 0,22$	0,000
Grup*Zaman				<0,05

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE gruplarındaki deneklerin MAPK14 düzeylerinin zamana bağlı olarak yapılan tekrarlı ölçümlere göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Şekil 11, zaman*grup $p<0,05$).



Şekil 11. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif serum MAPK14 (ng/ml) seviyeleri

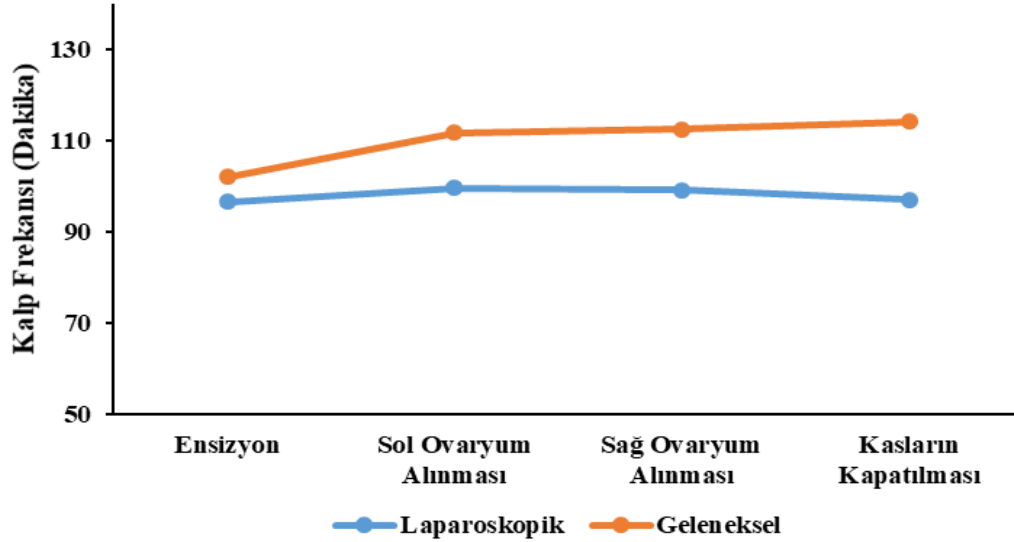
4.4. Kalp Frekansı

Her iki grupta ensizyon, sol ovaryumun alınması, sağ ovaryumun alınması ve kasların kapatılması esnasında ölçülen kalp frekansları (dakika) kayıt edildi. Buna göre LOVE grubundaki hayvanların ortalama kalp frekansları sırasıyla $96,7 \pm 0,82$, $99,7 \pm 0,91$, $99,3 \pm 0,62$ ve $97,1 \pm 0,22$ iken GOVE grubunda $101 \pm 0,82$, $111 \pm 0,91$, $112 \pm 0,62$ ve $113 \pm 0,22$ olduğu tespit edildi. Tüm bu uygulamalar esnasında LOVE grubundaki hayvanların ortalama kalp frekanslarının GOVE grubundaki hayvanlara göre daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 13, $p < 0,05$).

Tablo 13. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif kalp frekansı ölçümlerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
HR (dakika)	Ensizyon	$96,7 \pm 0,82$	$101 \pm 0,82$	0,001
	Sol Ovaryumun Alınması	$99,7 \pm 0,91$	$111 \pm 0,91$	0,031
	Sağ Ovaryumun Alınması	$99,3 \pm 0,62$	$112 \pm 0,62$	0,000
	Kasların Kapatılması	$97,1 \pm 0,22$	$113 \pm 0,22$	0,000

Geleneksel ovariektomi grubunda operasyon sırasında yapılan ölçümlerle beraber HR ölçümleri yükselirken, LOVE grubunda bu değişikliklerin minimal düzeyde olduğu gözlemlendi (Şekil 12).



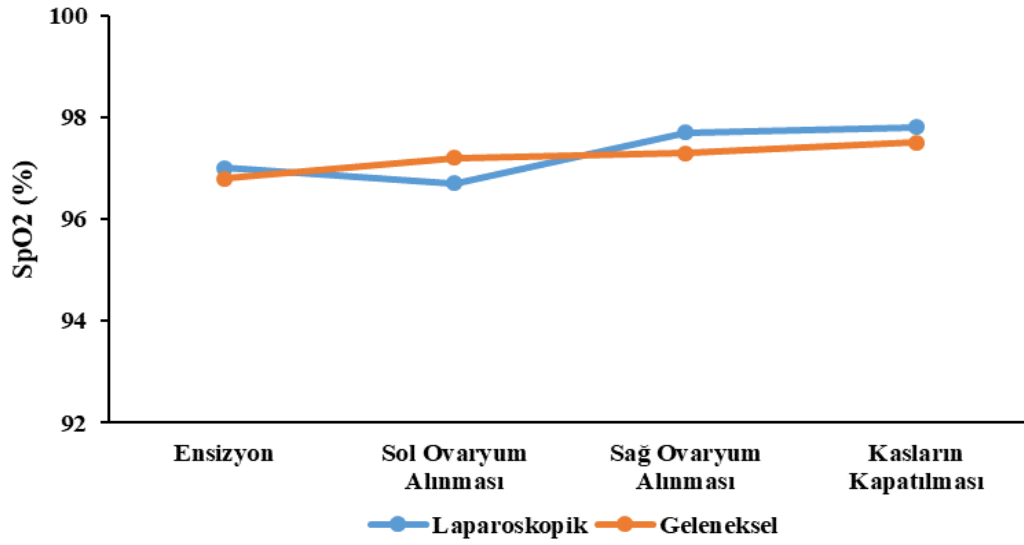
Şekil 12. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif kalp frekansı ölçümleri

4.5. Oksijen Saturasyonu

Her iki grupta ensizyon, sol ovaryumun alınması, sağ ovaryumun alınması ve kasların kapatılması esnasında ölçülen SpO₂ (%) kayıt edildi. Buna göre LOVE grubundaki hayvanların ortalama SpO₂ sırasıyla 96,8±0,41, 96,6±0,42, 97,6±0,42 ve 97,9±0,38 iken GOVE grubunda 96,6±0,41, 97,5±0,42, 97,5±0,42 ve 97,5±0,38 olduğu tespit edildi. Tüm SpO₂ ölçüm zamanlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi (Tablo 14, Şekil 13 p>0,05).

Tablo 14. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif SpO₂ (%) ölçümlerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
SpO ₂ (%)	Ensizyon	96,8±0,41	96,6±0,41	0,848
	Sol Ovaryumun Alınması	96,6±0,42	97,5±0,42	0,443
	Sağ Ovaryumun Alınması	97,6±0,42	97,5 ±0,42	0,555
	Kasların Kapatılması	97,9±0,38	97,5±0,38	0,469



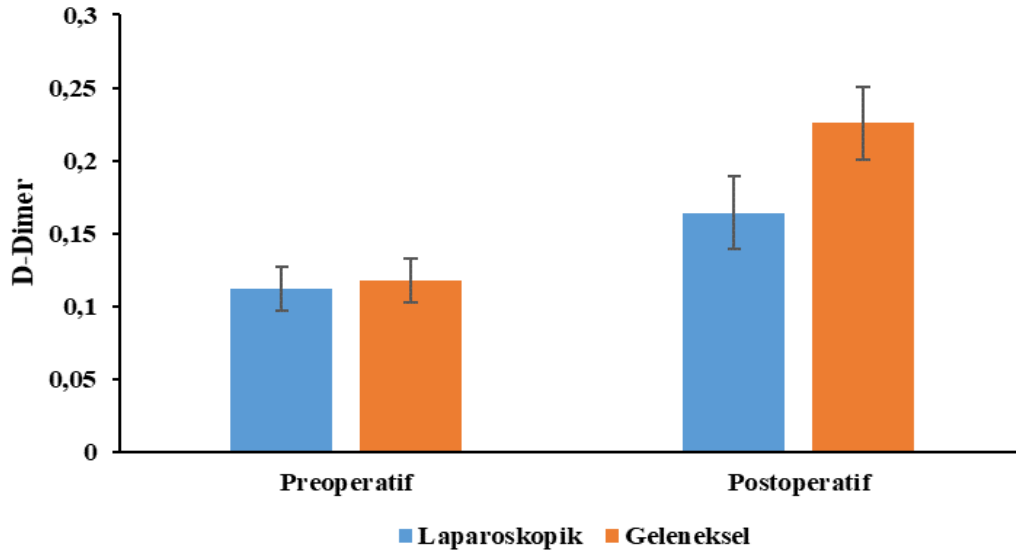
Şekil 13. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde intraoperatif SpO₂ (%) ölçümlerinin karşılaştırılması

4.6. D-Dimer

Her iki gruptaki hayvanların preoperatif olarak yapılan D-Dimer ölçümlerinde fark tespit edilmedi (LOVE: $0,11 \pm 0,01$ GOVE: $0,11 \pm 0,01$, $p > 0,05$). Laparoskopik ovariektomi grubundaki hayvanların postoperatif D-Dimer ölçümü $0,16 \pm 0,02$ olduğu belirlendi. Geleneksel ovariektomi grubundaki hayvanların postoperatif D-Dimer ölçümü ise $0,22 \pm 0,02$ olduğu belirlendi. Postoperatif olarak LOVE grubundaki hayvanların D-Dimer ölçümü GOVE grubundaki hayvanlara göre istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğu belirlendi (Tablo 15; Şekil 14, $p < 0,05$).

Tablo 15. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Zaman	LOVE	GOVE	p
D-DİMER (birim)	Preoperatif	$0,11 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	0,784
	Postoperatif	$0,16 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,02$	0,048



Şekil 14. Geleneksel ve laparoskopik ovariektomi uygulanan yetişkin dişi köpeklerde pre ve postoperatif D-Dimer düzeyleri

4.7. Parametreler Arasındaki Korrelasyon Değerleri

Çalışma süresince ölçülen TNF- α /İNOS, TNF- α /MAPK14 ve IL6/CRP arasındaki korrelasyon bulguları Tablo 16'da gösterilmiştir. Tümör nekrozis faktör- α /İNOS ($r=0,820$), TNF- α /MAPK14 ($r=0,922$) ve IL6/CRP ($r=0,345$) değerleri arasında pozitif bir korrelasyon belirlendi.

Tablo 16. Tümör nekrozis faktör- α /İNOS, TNF- α /MAPK14 ve IL-6/CRP arasındaki korrelasyon ilişkisi

	TNF- α ve İNOS	TNF- α ve MAPK14	IL-6 ve CRP
Korelasyon katsayısı (r)	0,820	0,922	0,345
p	0,089	0,026	0,000

5. TARTIŞMA

Ovaryumların cerrahi olarak uzaklaştırılması işlemine ovariektomi adı verilmektedir. Ovariektomi dişilerde östrus belirtilerini ortadan kaldırmak, meme neoplazileri ve uterus patolojilerini önlemek amacıyla uygulanan cerrahi kontrasepsiyon yöntemidir (Shariati ve ark. 2014). Dişi köpeklerin kısırlaştırılması amacıyla uygulanan geleneksel veya laparoskopik bilateral ovariektomi başlıca yöntemler arasındadır (Van Nimwegen ve Kirpensteijn 2007, Gower ve Mayhew 2008). Laparoskopik ovariektomi, teknolojik gelişime paralel olarak her geçen gün daha sık kullanılan bir yöntem haline gelmeye başlamıştır (Dutta ve ark. 2010).

Gelişmiş ülkelerdeki hasta sahipleri geleneksel ovariektomi yöntemine nazaran, daha az postoperatif stress ve ağrıya neden olan, daha kısa sürede iyileşme sağlayan laparoskopik ovariektomi tekniğini tercih etmeye başlamıştır (Gower ve Mayhew 2008). Ayrıca yapılan çalışmalarda laparoskopik ovariektomin hospitalizasyon süresini kısaltması, preoperatif aktiviteye dönüş hızı, postoperatif komplikasyon riskinin ve immun sistem üzerindeki baskısının az olması gibi önemli avantajları olduğu bildirilmiştir (Davidson ve ark. 2004, Devitt ve ark. 2005, Hancock ve ark. 2005, Cassata ve ark. 2016, Haraguchi ve ark. 2017, Moriel ve ark. 2017). Fakat laparoskopik cerrahide kullanılan alet ve ekipmanın pahalı, öğrenme süresinin uzun olması dikkate alınması gereken başlıca dezavantajlarıdır (Gerges ve ark. 2006).

Postoperatif ağrının yönetimi iyileşme süresini, yaşam kalitesini ve cerrahi prosedürün başarısını etkilemektedir (Ledowski ve ark. 2012). Akut ağrı, metabolik ve hemodinamik sistem üzerinde olumsuz etki yaratır (Martins ve ark. 2010). Ağrı, hafif ya da lokal seyreden, mevcut bir travmayla ilişkili duyusal bir deneyim olarak tanımlanabilir. Ağrı sırasında oluşan davranışlar, fizyolojik davranışlardan farklıdır. Ağrının varlığında hayvanların iştah, vücut pozisyonu, hareket ve dokunmaya tepkisi değişebilmektedir. Başlıca ağrı belirtileri; salivasyonda artış, midriyazis, taşikardi ve depresyondur (Bednarski ve ark. 2011).

Veteriner hekimlikte görsel, sayısal, basit tanımlayıcı, davranışsal ve fizyolojik ölçekler olmak üzere; ağrıyı değerlendirmek amacıyla çok sayıda skora sistemi geliştirilmiştir (Mich ve Hellyer 2008). Melbourne Üniversitesi Ağrı Skoru (UMPS)

sıklıkla kullanılan ağrı testlerinden biridir ve ağrı ile ilgili iki fizyolojik ve altı davranışsal parametreyi değerlendirir. Her bir alt grup da birçok tanımlayıcı içerir. Sınıflar içindeki birçok faktör duyarlılığı artırır (Gültekin 2012). Davranışsal ve fizyolojik yanıtlar dahil olmak üzere 6 kategoride çoklu tanımlayıcılar kullanılır ve belirli davranışların puanlandırılması bazı gözlemci önyargılarında ortadan kalkmasını sağlar (Mich ve Hellyer 2008).

Melbourne Üniversitesi Ağrı Skorunun birçok basit tanımlayıcı veya sayısal ölçekle yapılan testten daha hassas ve özgül olduğu bildirilmektedir (Firth ve Haldane 1999). Beşeri hekimlikte pediatrik hastalarda olduğu gibi, ağrı ile ilgili puanlama sistemlerindeki bazı parametrelerin hassasiyeti ve davranışta meydana gelen küçük değişiklikler, bu sistemlerin yanlış yorumlanmasına neden olabilir (Hancock 2005). Davranışsal gözlemler açısından incelediğinde; gözlemcinin deneyim ve yorumunu sınırlayarak, davranış ve tavır değişikliklerini daha objektif ölçmesinden dolayı bu yöntemin diğer ağrı testlerine göre avantajlı olduğu bildirilmiştir (Gültekin 2012). Bu nedenle sunulan tez çalışmasında postoperatif ağrı skorunu değerlendirmek amacıyla UMPS kullanıldı.

Laparoskopik cerrahi, veteriner jinekoloji alanında giderek daha popüler hale gelmektedir (Mayhew 2014). Laparoskopik cerrahi, geleneksel cerrahi yöntemlerine kıyasla daha az postoperatif ağrı ve cerrahi stresle ilişkilendirilmektedir (Davidson ve ark. 2004, Devitt 2005, Hancock 2005). Ayrıca geleneksel yöntemlere göre daha kısa süren minimal invaziv bir yöntem olması nedeniyle, hasta daha erken sürede normal aktivitelerine dönebilmektedir (Culp ve ark. 2009). Yapılan çalışmalarla (Davidson ve ark. 2004, Devitt ve ark. 2005, Hancock 2005) paralel olarak, sunulan çalışmada ağrı skorlarının LOVE grubunda, GOVE grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu belirlendi.

Çalışmadaki iki grup arasındaki en önemli fark, LOVE grubundaki köpeklerin operasyon sonrası 1. saatte hafif düzeyde ağrı bulguları göstermesi veya ağrı belirtisi göstermemesi dolayısıyla ek analjeziye ihtiyaç duyulmamasıydı. Bunun aksine GOVE grubundaki köpeklerde daha uzun bir süre ve değişik düzeylerde ağrı belirtisi tespit edildi (Davidson ve Payton 2004, Culp ve ark. 2009). Geleneksel yöntemlerde manipülasyonun kolay olması operatör için bir avantaj sağlarken (Freeman ve ark.

2009), daha fazla doku hasarının oluşmasına neden olan büyük ensizyon hattının yüksek düzeyde postoperatif ağrıya neden olması bir dezavantajdır (Fox ve ark. 2000, Devitt ve ark. 2005).

Laparoskopik ovariektomi yönteminde deri ensizyonu daha küçüktür. Geleneksel ovariektomide ligamentlerin çekilmesi ve ovaryumların ekstrapéritoneal yöne doğru konumlandırılması ağrıya neden olan aşamalarıdır. Laparoskopik ovariektomi yönteminde ise abdominal boşluğun iki boyutlu görüntülenebilmesi nedeniyle bu aşamalara gerek duyulmamaktadır (Austin ve ark. 2003, Khalaj ve ark. 2012). Bunlara ilaveten, geleneksel yöntemle yapılan operasyonlardan sonra ortaya çıkan ağrının, iç organların nemini kaybetmesi ve periton yüzeyinin bozulmasıyla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Khalaj ve ark. 2012).

Sunulan çalışmanın verilerine paralel olarak birçok araştırmacı tarafından, geleneksel yöntemlere kıyasla laparoskopik cerrahi uygulanan köpeklerde daha az postoperatif ağrı ve cerrahi stres olduğu bildirilmiştir (Marcovich ve ark. 2001, Naitoh ve ark. 2002, Davidson ve ark. 2004, Devitt ve ark. 2005, Hancock 2005).

Operasyon süresinin postoperatif dönemdeki ağrı ve stres parametrelerini etkilediği bildirilmiştir (Case ve ark. 2011). Sunulan çalışmada, literatürle (Shariati ve ark. 2014) uyumlu olarak operasyon süresinin postoperatif dönemdeki ağrı ve stres parametrelerini etkilediği görüldü.

Laparoskopik cerrahi uygulamalarının geleneksel açık cerrahi yönetime göre daha uzun sürdüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Hancock 2005, Culp ve ark. 2009, Del Romero ve ark. 2020). Bu çalışmalarda, sunulan çalışmadan farklı olarak köpeklerde bir veya iki portlu laparoskopik yöntemler uygulanmıştır (Hancock 2005, Culp ve ark. 2009, Del Romero ve ark. 2020). Tek operatör tarafından yapılan bir veya iki portlu LOVE yönteminde çalışma alanı daha kısıtlı olup, transabdominal over fiksasyonunun yapılması gerekmektedir (Case ve ark. 2011). Transabdominal over fiksasyonunun deneyimsiz operatörler için zor bir uygulama olduğu bildirilmiştir (Nylund ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda (Hancock 2005, Culp ve ark. 2009, Del Romero ve ark. 2020) operasyon sürelerinin çalışmadaki LOVE grubundan daha uzun sürmesinin, operasyonun tek operatörle yapılması ve transabdominal over

fiksasyonunun yapılması gerektiğinden kaynaklandığını düşünülmektedir. Ayrıca laparoskopik yöntemlerde öğrenme eğrisi ve deneyime bağlı olarak operasyon süresinin değişebileceği de bildirilmiştir (Davidson ve ark. 2004, Devitt ve ark. 2005, Mayhew ve Brown 2007, Culp ve ark. 2009, Case ve ark. 2011). Operatör ve bir yardımcı tarafından gerçekleştirilen üç portlu LOVE yönteminde, zaman kaybına neden olan transabdominal over fiksasyonu (Nylund ve ark. 2017) uygulaması yerine iki adet yakalama forsepsinin aynı anda kullanılmasının (Pope ve Knowles 2014) operasyon süresinin daha kısa sürmesine neden olan en önemli etkenler olduğu düşünülmektedir.

Laparoskopik ovariektomi yönteminde operasyon süresi, port sayısının yanı sıra mühürleme cihazlarına bağlı olarak da değişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda LigaSure ile damar mühürleme işlemi yapılan LOVE yönteminin, operasyon süresini kısalttığı ve yeterli hemostaz sağladığı bildirilmiştir (Mayhew ve Brown, 2007). Bipolar mühürleme, monopolar mühürlemeye göre daha avantajlı bir tekniktir (Van Nimwegen ve ark. 2005, Van Nimwegen ve Kirpensteijn, 2007). Çalışmada operasyon süresi ve güvenliği bakımından avantajlı bir yöntem olarak kabul edilen elektrotermal bipolar damar mühürleme kullanılarak, operasyon süresince oluşabilecek olumsuz etkiler en aza indirilmeye çalışıldı. Çalışmada kullanılan üç portlu bipolar LOVE yönteminin, 1 veya 2 port ile yapılan laparoskopik ovariektomi yöntemlerine göre operasyon süresini kısaltan başlıca nedenler olduğunu düşünmekteyiz.

Stres; operasyonun neden olduğu yaralanma veya travmayı takiben şekillenen hormonal ve metabolik değişikliklerdir. Yaralanmaya bağlı sistemik reaksiyonun bir tepkisi olan stres; endokrinolojik, immünolojik ve hematolojik olarak belirlenebilir (Desborough 2000). Cerrahi girişimlerin, hipofiz hormonlarının salgılanmasını tetiklediği belirtilmiştir (Desborough 2000). Hipofizden kortikotropin salınımı sonrası adrenal korteksten kortizol salgılanır. Operasyonun başlamasını takiben adrenal korteksten kortizol salgılanması hızla artar (Desborough 2000, Marcovich ve ark. 2001). Metabolik yanıtın şiddeti, cerrahi travmanın büyüklüğü nedeniyle ağrının algılanmasıyla doğrudan ilişkili olup; operasyonun başlaması ile kortizol sekresyonunun artış gösterdiği bildirilmiştir (Desborough 2000, Marcovich ve ark. 2001).

Ağrı, heyecan, korku veya anksiyete gibi stres kaynaklarına yanıt olarak plazma kortizol seviyeleri artmaktadır. Veteriner hekimlikte cerrahi stresin araştırılması amacıyla kortizol sıklıkla kullanılan bir parametredir (Syrakos ve ark. 2004, Devitt ve ark. 2005, Hancock 2005, Taves ve ark. 2011). Kedi ve köpeklerde cerrahi strese yanıt olarak plazma kortizol konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Ros ve ark. 2001, Syrakos ve ark. 2004).

Hayvanlarda operasyon sonrası ağrının yol açtığı stres, hospitalizasyon süresinin uzamasına ve buna bağlı olarak da iyileşmenin gecikmesine neden olabilir. Postoperatif ağrıya bağlı olarak; gıda alımında azalma, protein katabolizmasında artış, solunum fonksiyonunda bozulma ve kardiyak disritmiler olabilmektedir (Mathews 2000).

Cerrahi travmaya bağlı şekillenen ağrı, dolaşımdaki sitokin düzeylerinin artmasıyla da orantılıdır. Cerrahi stresin de doku travması ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda; doku travmasının artması ile daha fazla ağrı ve stresin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Kristiansson ve ark. 1999). Ağrı ve stres cerrahi işlemin bir sonucu olarak düşünülmelidir. Bu nedenle operasyon seçiminde cerrahi travmaya bağlı olumsuz etkileri en aza indirecek yöntemleri belirlemek önemlidir (Moldal ve ark. 2018).

Çalışmanın bulgularıyla uyumlu olarak, yapılan çalışmalarda (Marcovich ve ark. 2001, Naitoh ve ark. 2002) laparoskopik yöntemlerde kortizol düzeyinin geleneksel açık cerrahi yöntemlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Geleneksel ovariektomi ve laparoskopik ovariektomi sonrasında serum kortizol seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmada; laparoskopik ovariektominin postoperatif stres açısından daha avantajlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Çayakar 2018). Geleneksel ve laparoskopik ovaryohisterektomi yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kortizol seviyesinin önemli ölçüde artmasının, dişi köpeklerde geleneksel ovaryohisterektomi yönteminin laparoskopik yöntemine göre daha stresli ve ağrılı olduğunu düşündürmüştür (Thakur 2013, Ranganath ve Kumar 2007).

Fizyolojik (kalp frekansı, solunum hızı, sıcaklık) ve biyokimyasal (plazma kortizol, glukoz) veriler, yaygın olarak ağrının nesnel ve dolaylı belirteçleri olarak

kullanılmaktadır (Fox ve ark. 1994, Smith ve ark. 1996, Hansen 2003). Postoperatif stres ve ağrının nicel olarak ortaya konulabilmesi için fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gerekir (Hansen 2003). Bu nedenle sunulan çalışmada UMPS ağrı skorunun değerlendirildiği zaman dilimlerinde, kan serum örnekleri toplanarak her iki gruptaki köpeklerin ağrı skoru ve kortizol düzeyleri birlikte değerlendirildi. Çalışmada LOVE grubundaki ağrı skorları ve kortizol düzeylerinin, literatür verileriyle (Devitt ve ark. 2005, Hancock 2005) uyumlu olarak GOVE grubuna göre daha düşük seyrettiği belirlendi.

Her cerrahi prosedür, vücudun travmaya karşı uyum sağlamasına neden olacak bir dizi metabolik, hormonal ve inflamatuvar reaksiyona neden olur (Jacobsen ve ark. 2009, Tvarijonaviciute ve ark. 2015). Travmaya bağlı olarak, hasarlı dokulardan proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması sonucunda AFY artış gösterir (Cray 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014).

Sunulan çalışmada cerrahi travmaya bağlı artan cerrahi stresi değerlendirmek adına proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) ve akut faz proteinlerinin (CRP, Hp) seviyelerindeki değişiklikler karşılaştırıldı. Proinflamatuvar sitokinler travmaya karşı oluşan sistemik yanıt sırasında vücutta T lenfosit, monosit, makrofaj ve diğer hücreler arasında sinyal iletimi sağlayan immunomodulatör, protein veya glikoprotein yapıda küçük moleküllerdir (Opal ve DePalo 2000). Akut faz yanıtı vücudun içinde bulunduğu durumu bildiren bir erken uyarı sistemi olarak da değerlendirilebilir (Eckersall 2000, Gruys ve ark. 2005, Ceciliani ve ark. 2012, Cray 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Sitokinler ilk olarak hasarlı dokularda bulunan makrofajlar ve monositler tarafından salgılanır. Dolaşım aracılığıyla çeşitli doku ve organlara ulaşan sitokinler sistemik bir sitokin salınımı başlatır (Eckersall 2000).

Tümör nekroz faktörü alfa ve IL-6 akut faz yanıtının belirlenmesinde kullanılan başlıca sitokindir (Vittimberga ve ark. 1998). Özellikle IL-6, akut faz yanıtının hepatik bileşenini düzenleyerek, akut faz proteinlerinin üretimine neden olmaktadır (O'Sullivan ve ark. 1996). Akut faz proteinlerinin oluşumu, doku hasarına karşı beklenen bir yanıttır (Gauldie ve ark. 1987). Serum IL-6 düzeyi, cerrahi uygulamalar sonrasında artar ve doku hasarının erken bir belirteci olarak düşünülür (Cruickshank ve ark. 1990, Ohzato ve ark. 1992, Vittimberga ve ark. 1998).

İnterleukin-6 seviyesinin operasyon süresi ile doğrudan ilişkisi olduğu da bildirilmiştir (Vittimberga ve ark. 1998). İnterleukin-6 seviyesi operasyondan sonra belirli seviyeye ulaşır ve uzun süre dolaşımında kalır (Martínek ve ark. 2012). Bu nedenle IL-6, sunulan tez çalışmasında cerrahi stresi belirlemek için kullanılan önemli bir parametredir.

Laparoskopik ovariektomi ve GOVE yöntemlerinin proinflamatuvar sitokinler yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle sunulan tez çalışmasının bulguları değerlendirmek amacıyla farklı laparoskopik operasyonlar ile geleneksel cerrahi yöntemlerin karşılaştırıldığı literatürlerden faydanıldı. Sunulan çalışmanın bulgularına paralel olarak yapılan çalışmalarda da laparoskopik yöntemlerde IL-6 (Torres ve ark. 2007, Martínek ve ark. 2012) ve TNF- α (Ordemann ve ark. 2001, McGee ve ark. 2008) düzeylerinin geleneksel cerrahi yöntemlere göre daha düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Torakoabdominal cerrahi sonrası, hastalarda yüksek düzeydeki IL-6 ile cerrahi süre arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Mealy ve ark. 1992). Sunulan tez çalışmasında operasyon süresinin uzunluğuna bağlı olarak GOVE grubunda serum IL-6 düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sunulan tez çalışmasında IL-6 seviyesinin LOVE ve GOVE yöntemlerinde 1. saatte pik seviyelere ulaştığı ve giderek azalıp, 6. saatte başlangıç seviyelerine düştüğü gözlemlendi. Yapılan bir çalışmaya paralel olarak, sunulan çalışmada IL-6 seviyelerinin doku hasarını belirlemek için erken bir gösterge olduğu kanısına varıldı (Ohzato ve ark. 1992). Fakat postoperatif açık ve laparoskopik cerrahi yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda IL-6 düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar laparoskopik cerrahi yöntemlerinin IL-6 düzeyini arttırdığını veya değişmediğini bildirmişlerdir (Ohzato ve ark. 1992, Budras 2010). Köpeklerde geleneksel, laparoskopik ve doğal deliklerden endoskopik girişim ile OVE'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada; IL-6'nın daha invaziv bir yöntem olan doğal deliklerden endoskopik girişim sırasında arttığı; buna karşın, geleneksel ve laparoskopik OVE'de IL-6 konsantrasyonlarının değişmediği bildirilmiştir (Budras 2010). Laparoskopik cerrahi prosedürün bir parçası olan pnömoperitonyumun, IL-6 artışına sebep olduğu ve aynı zamanda cerrahi sürenin de uzadığı durumlarda IL-6'daki artışın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Baigrie ve ark. 1992).

Karbondioksit ve hava ile pnömoperiton oluşturulan iki laparoskopik cerrahi grubun karşılaştırmasında, CO₂ uygulanan yöntemin daha az IL-6 seviyesi artışına neden olduğu bildirilmiştir (Luk ve ark. 2009). Sunulan tez çalışmasında pnömoperitonyumun IL-6 seviyesinde bir artışa neden olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak LOVE yönteminde GOVE yöntemine göre IL-6 seviyesinin daha düşük olmasının, daha az doku travmasıyla ilişkili olduğu sonucunu desteklemektedir (Freeman ve ark. 2009).

Doku hasarı ya da fiziksel stres sonrası kanda ilk saptanabilen sitokinlerden biride TNF- α 'dır (Çayakar 2018). Operatif travmaya bağlı ortaya çıkan TNF- α , 20 dakikadan daha kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir (Fong ve ark. 1990). Ayrıca TNF- α , IL-6 üretiminin güçlü bir indükleyicisidir (Fong ve ark. 1990).

Laparoskopik ovariektomi ensizyon hattının küçük olması nedeniyle daha az cerrahi strese neden olmaktadır. Postoperatif dönemde operatif yöntemin yarattığı cerrahi travmaya bağlı hasarı ölçmek amacıyla tez çalışmasında TNF- α düzeyleri incelenmiştir. Yapılan literatür taramasında veteriner hekimlikte laparoskopik ovariektomi yönteminde TNF- α 'nın araştırıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Beşeri hekimlikte laparoskopik cerrahi ve açık cerrahinin TNF- α ve IL-6 düzeylerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, laparoskopik cerrahinin daha az immünometabolik etki ile daha az cerrahi travmaya neden olduğunu bildirmektedir (Maruszynski ve Pojda 1995, Delgado ve ark. 2001, Ordemann ve ark. 2001).

Çalışmada, LOVE grubundaki hayvanların serum TNF- α düzeylerinin GOVE grubundaki hayvanlara göre, 1, 3 ve 6. saatlerde daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmanın bulgularıyla paralel olarak yapılan çalışmalarda da laparoskopik yöntemlerde TNF- α düzeylerinin (Maruszynski ve Pojda 1995, Delgado ve ark. 2001, Ordemann ve ark. 2001, McGee ve ark. 2008) geleneksel açık cerrahi yöntemlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Veteriner hekimlikte, postoperatif dönemde CRP en çok araştırılan biyomarkırlardan biridir (Dąbrowski ve ark. 2009, Serin ve Ulutas 2010, Kjelgaard-Hansen ve ark. 2013, Christensen ve ark. 2015). İnflamatuvar biyomarkırlarından biri olan CRP, köpeklerde postoperatif dönemi izlemek için kullanılmaktadır (Alves ve

ark. 2010, Dąbrowski ve Wawron 2014). Akut faz proteinlerinden CRP (Cray 2012) ve Hp (Rubio ve ark. 2015) cerrahi travma veya inflamasyonun şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan parametrelerdir (Christensen ve ark. 2015). Bu proteinler, travma veya yangının neden olduğu akut faz reaksiyonunun bir parçasıdır. Serum CRP köpeklerde tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek için kullanılan önemli bir parametredir (Baigrie ve ark. 1992, Cerón ve ark. 2005, Siracusa ve ark. 2008, Gutt ve ark. 2009, Cray 2012). Operasyon sonrası CRP'nin 95 kat artabildiği ve bu artışın köpeklerde doku travmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, farklı cerrahi prosedürlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda CRP değerleri doku travması ile korelasyon göstermektedir (Kjelgaard-Hansen ve ark. 2013, Christensen ve ark. 2015).

Postoperatif iyileşme sonrası akut faz proteinlerinin normal seviyelerine döndüğü bildirilmektedir (Buunen ve ark. 2004). Sunulan tez çalışmasında; CRP düzeylerinde zamana bağlı olarak değişimler tespit edilmiştir. Her iki grupta da CRP düzeyleri 1. saatten başlayarak artış göstermiştir. Laparoskopik ovariektomi grubunda 3. saatten, GOVE grubunda ise 6. saatten itibaren CRP düzeylerinin düşüğe geçtiği gözlenmiştir. Operasyon sonrası erken dönemde, LOVE grubunda GOVE grubuna göre serum CRP seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak laparoskopik yöntemlerde operasyon sonrası erken dönemde CRP düzeyinin geleneksel açık cerrahi yöntemlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Dąbrowski ve Wawron 2014, Dąbrowski ve ark. 2015). Sonuç olarak minimal invaziv bir yöntem olan laparoskopik ovariektominin daha az cerrahi strese neden olduğu kanısına varıldı (Kishi ve ark. 2000, Uzunköy ve ark. 2000, Grande ve ark. 2002, Liang ve ark. 2002, Solomon ve ark. 2002). Hem klinik hem de deneysel çalışmaların sonuçlarına göre laparoskopik prosedürlerden sonra daha az immün reaksiyon görülmektedir. Bu durum IL-6 ve CRP'in daha az salınması ile açıklanabilir (Buunen ve ark. 2004).

Serum IL-6 seviyeleri çeşitli bağışıklık hücrelerini uyarır ve CRP'nin salınmasına neden olur (Hajri ve ark. 2000, Hildebrandt ve ark. 2003). Özellikle IL-6, akut faz yanıtın hepatik bileşenini düzenleyerek, akut faz proteinlerin üretimine neden olmaktadır (O'Sullivan ve ark. 1996). Tez çalışmasında ise CRP ve IL-6 arasında pozitif bir korelasyonun olduğu gözlemlendi. Histerektomilerden sonra yükselen IL-6

seviyelerinin yanı sıra, serumda CRP konsantrasyonunda önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (Härkki-Sirén ve ark. 2000). Bu sonuç sunulan tez çalışmasının bulgularını desteklemektedir.

Haptoglobin, enfeksiyon ve enflamasyona karşı oluşan akut faz proteindir (Cerón ve ark. 2005, Rubio ve ark. 2015). Köpeklerde ve diğer türlerde cerrahi travma sonrasında haptoglobin konsantrasyonunda artış görülmüştür (Kajikawa ve ark. 1999, da Conceição ve ark. 2018, Schmidt ve ark. 2018). Akut faz protein konsantrasyonları, cerrahi travmanın şiddeti ile ilişkilidir ve şiddetli doku hasarına bağlı olarak yükselmektedir (Murata ve ark. 2004). Bu nedenle, akut faz proteinlerinin plazma veya serum konsantrasyonlarının ölçümü, hastalığın saptanması, prognozu veya izlenmesinde oldukça önemlidir (Petersen ve ark. 2004, Eckersall 2008). Sunulan tez çalışmasında sonuçlarıyla uyumlu olarak; laparoskopik yöntemlerde Hp (Alves ve ark. 2010) düzeylerinin geleneksel açık cerrahi yöntemlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Haptoglobin düzeyi, doku hasarına bağlı olarak artmaktadır (Aziz ve ark. 2012). Aziz ve ark.'nın (2012) yaptığı çalışmanın bulgularıyla uyumlu olarak; tez çalışmasındaki Hp düzeylerinin postoperatif erken dönemde GOVE grubunda LOVE grubuna göre daha fazla artış gösterdiği, dolayısıyla GOVE grubunda daha fazla doku hasarının olduğu kanısına varıldı. Sunulan çalışmadan farklı olarak yapılan bir çalışmada (Del Romero ve ark. 2020) Hp düzeyinin GOVE yöntemine göre LOVE yönteminde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak araştırmacı operasyonlarda olası kan kaybının değerlendirilmediğini belirtmiştir. Bilindiği gibi serbest hemoglobin ile ilişkili olan Hp düzeyi hemoraji veya hemoliz durumlarında azalmaktadır (Schmidt ve ark. 2018). Kanamaya bağlı olarak azalan Hp düzeylerinin değerlendirilebilmesi için kan kaybının belirlenmesi önerilmektedir (Del Romero ve ark. 2020). Bu nedenle geleneksel açık operasyonlarda şekillenen olası hemoglobin kaybının, beklenen Hp düzeyindeki olası artışı sınırlanmasından kaynaklandığı kanısına varıldı.

Sunulan çalışmada D-Dimer analizinin temel amacı pıhtılaşma oranlarını belirleyerek olası kan kaybını değerlendirmektir. Köpeklerde cerrahi travma nedeniyle D-Dimer konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Schietroma ve ark. 2008). Schietroma ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada D-Dimer seviyelerinin geleneksel açık cerrahi yöntemin laparoskopik yöntemine göre postoperatif 1. saatte daha yüksek

olduğunu bildirilmiştir. Araştırmanın sonuçlarının, sunulan çalışmanın bulgularıyla uyumlu olduğu belirlendi. Abdominal boşluğun ve damarların daha iyi görüntülediği LOVE’de, dokuların daha az manipülasyona maruz kalmasına bağlı olarak kanama riski azalmaktadır (Shariati ve ark. 2014). Geleneksel ovariektomide daha geniş ensizyon hattı ve olası hatalı ligasyon işlemlerinden dolayı kanama riski artabilmektedir. Tez çalışmasının sonuçlarına göre de D-Dimer seviyelerinin GOVE yönteminde daha yüksek olması, LOVE yönteminin daha güvenli olduğunu göstermektedir.

İndüklenebilir nitrit oksit travma, stres ve inflamasyon gibi akut olaylarda sentezlenen bir enzimdir (Kuyumcu ve ark. 2004). İndüklenebilir nitrit oksit ekspresyonu da IL-6 ve CRP gibi cerrahi strese karşı oluşan akut faz yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan kılavuzlardan biridir (Wichmann ve ark. 2005). Bu mediyatörler cerrahi travmaya yanıt olarak inflamatuvar sistem aktivasyonunun değerlendirilmesinde objektif ve kantitatif olarak kullanılabilen parametrelerdir (Chu ve ark. 2013). Laparoskopik yöntemde immün aktivasyonun GOVE’ye göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (Mutter ve Aprahamian 2000). Laparoskopik ovariektomi operasyonlarında İNOS’un değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle sunulan çalışmanın verileri farklı laparoskopik cerrahi prosedürlerle karşılaştırıldı. Hajri ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmanın bulguları, tez çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur.

Laparoskopik yöntemlerle karşılaştırıldığında geleneksel açık cerrahi yöntemlerden sonra İNOS ekspresyonunun baskılandığı bildirilmiştir (Hajri ve ark. 2000). Chu ve ark. (2013) transoral ve transtorasik torakoskopik cerrahi yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada postoperatif dönemde İNOS ekspresyonu yönünden gruplar arası farkın olmadığını bildirmiştir. Ancak sunulan çalışmada LOVE yönteminin kanama ve ovaryum ligamentlerine olan travma etkisinin, GOVE yöntemine göre daha az olması nedeniyle daha düşük cerrahi stres, buna bağlı olarak da düşük İNOS düzeylerine neden olduğu kanısına varıldı.

Mitojenle aktive olan protein kinaz 14 stres sonucu sentezlenen bir proteindir (Schäfer ve Williams 2000). Yapılan litaretür taramasında köpeklerde cerrahi prosedürler sonrası MAPK14’ün araştırıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Geleneksel

açık cerrahi ile laparoskopinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre MAPK14 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Vittimberga ve ark. 2000). Sunulan çalışmada LOVE yönteminde, GOVE yöntemine göre daha düşük düzeyde MAPK14 belirlendi. Vittimberga ve ark. (2000) deneysel bir çalışma yapmış olup, herhangi cerrahi travmaya neden olabilecek intraabdominal müdahalede bulunmamıştır. Bu nedenle anılan çalışma ile çalışma bulguları arasındaki farklılığın bu durumdan kaynaklandığını düşünülmektedir.

Tümör nekrozis faktör- α gibi sitokinlerin İNOS (Aktan 2004) ve MAPK14'ün (Lui ve ark. 2015) salınımını uyardığı bildirilmektedir. Sunulan çalışmada TNF- α ile İNOS ve MAPK14 arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlendi. Tümör nekrozis faktör- α , İNOS ve MAPK14 değerlerinin GOVE grubuna göre LOVE grubunda daha düşük düzeyde olmasının, LOVE grubunda daha düşük düzeyde cerrahi travma şekillenmesinden kaynaklandığı kanısına varıldı. Postoperatif UMPS ağrı skoruna göre LOVE grubundaki köpeklerin GOVE grubuna göre daha düşük skorlarda olması da bu hipotezimizi desteklemektedir. Her iki gruptaki köpeklerin 7. gündeki sağlık durumu ve postoperatif aktivitelerini değerlendirmek amacıyla cerrahi stres ve ağrı skoru ölçümleri tekrarlandı. Postoperatif 7. günde beklenildiği gibi tüm hayvanların cerrahi stres parametreleri ve ağrı skorları preoperatif dönemdeki seviyelerine yaklaştı.

Operasyon sırasında doku hasarının şiddeti, cerrahi stres yanıtını ve postoperatif ağrıyı etkilemektedir (Firth ve Haldane 1999). Cerrahi uygulamalarda intraoperatif travmanın değerlendirilebilmesi için güvenilir ve ölçülebilir yöntemler geliştirilmesi gerekmektedir (Höglund ve ark. 2011). Operasyonun farklı aşamalarında kan basıncındaki değişimin, farklı cerrahi prosedürlerin neden olduğu travmayı karşılaştırmak için kullanılabilmesi bildirilmektedir (Höglund ve ark. 2011). Kalp frekansı çok sayıda faktör tarafından etkilenmektedir (Berne ve ark. 1998). Ayrıca anestezinin de kalp frekansını etkileyebileceğini belirten çeşitli makaleler bulunmaktadır (Ledowski ve ark. 2005, Miyake ve ark. 2005, Wagner ve Miyake 2008). Her iki grupta da aynı anestezi protokolünün uygulandığı tez çalışmasında LOVE grubunda kalp frekansı düzeylerinin başlangıç düzeyine göre değişmediği ancak GOVE grubunda özellikle ensizyon ile sol ve sağ ovaryumun uzaklaştırılması evrelerinde kalp frekansı değerinin büyük oranda arttığı gözlemlendi. Çalışmanın

bulguları Vasiljević ve ark. (2015) ile paralel iken, geleneksel ve laparoskopik yöntemler arasında fark olmadığı bildiren Höglund ve ark. (2011) yaptığı çalışmadan farklı bulundu. Höglund ve ark. (2011) yaptığı çalışmada kullanılan anestezi protokolünün kalp frekansı üzerine etkisinin olabileceği bildirilmiştir (Ledowski ve ark. 2005).

Tez çalışmasında oksijen saturasyonu düzeylerinde zaman ve gruba bağlı olarak değişim görülmemiş ve oksijen saturasyonu düzeyleri her iki grupta da ensizyon evresinden başlayarak son evreye kadar aynı düzeyde seyretmiştir. Her iki deney grubunda bulunan hayvanlarda herhangi belirlenebilen bir akciğer problemi olmaması ve aynı anestezi protokolü uygulanması ve anestezi sırasında herhangi bir komplikasyon yaşanmaması nedeniyle operasyon süresinin oksijen saturasyonu üzerine etkisinin olmadığı gözlemlendi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışmasında elde edilen bulgular değerlendirilerek aşağıda maddeler halinde sunulan sonuç ve önerilere ulaşılmıştır:

1. Üç portlu laparoskopik ovariektomi yönteminde cerrahi sürenin geleneksel ovariektomi yönteminden daha kısa sürdüğünü belirlendi. Operasyon süresinin kısalması ile postoperatif stres ve ağrının da eş zamanlı olarak azaldığı sonucuna varıldı.
2. Her iki cerrahi sterilizasyon yöntemindeki en önemli fark LOVE grubundaki köpeklerin operasyon sonrası kısa bir süre sonunda preoperatif dönemdeki aktivitelerine belirli düzeyde geri dönmeleri ve özellikle yeme, içme faaliyetlerinin başlamasıydı.
3. Laparoskopik ovariektomi yönteminin sonrası ağrı skorunun GOVE yöntemine göre daha az düzeyde olduğu saptandı. Günümüzde her veteriner hekimin ağrının varlığını profesyonel ve etik olarak algılaması ve yeterli düzeyde tedavi etmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın sonuçları, minimal invaziv cerrahinin, ameliyat sonrası ağrıyı azaltmak veya önlemek için iyi bir alternatif yöntem olabileceği düşüncesini desteklemektedir.
4. Cerrahi stresin bir göstergesi olan akut faz proteinlerinden Hp'nin kanamaya bağlı olarak azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Haptoglobilin değerlerinin karşılaştırılacağı çalışmalarda olası kan kaybı mutlaka değerlendirmelidir.
5. Laparoskopide kullanılan alet ve ekipmanlar pahalı, taşınmasının zor, öğrenme süresi uzun ve deneyim gerektirmektedir. En büyük dezavantajlarında biri ise cerrahın algı duyusunu kısıtlamasıdır. Fakat operatörün öğrenme süresi tamamladıktan sonra LOVE etkin ve hasta konforunun en üst seviyede olduğu bir sterilizasyon yöntemidir.

6. İndüklenebilir nitrit oksit ve MAPK14, cerrahi strese karşı oluşan akut faz yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdendir. Bu tez çalışmasında İNOS – TNF- α ve MAPK14- TNF- α arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. TNF- α , İNOS ve MAPK14 değerlerinin GOVE grubuna göre LOVE grubunda daha düşük olması LOVE grubunda daha düşük düzeyde cerrahi stresin olduğunu gösterdi. İNOS ve MAPK14 cerrahi stresin araştırılmasında kullanılan yeni parametrelerdir. TNF- α gibi kanda ilk saptanan sitokinlerle birlikte değerlendirildiğinde daha net sonuçlar vereceği kanısına varıldı.
7. Üç port tekniği kullanılan LOVE yönteminde GOVE grubuna göre erken dönemde APR, İNOS, MAPK14, kortizol, D-Dimer ve ağrı skorlarının daha düşük olduğu gözlemlendi. Ayrıca cerrahi strese bağlı yükselen İNOS ve MAPK14'ün, LOVE ve GOVE yöntemlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle bu konuda yapılacak çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.
8. Sonuç olarak; operasyon süresi daha kısa olan LOVE (üç port) yönteminin daha az cerrahi stres ve postoperatif ağrı ile sonuçlanan hasta konforu ve iyileşme süreci açısından olumlu sonuçlar veren minimal invaziv bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Akbas S: Acil servise başvuran yüksek D-dimer düzeyli hastalarda tanı dağılımı ve D-dimer düzeylerinin hastaneye yatışı ve ölüm oranları ile ilişkisi. *Türkiye Acil Tıp Derg*, 4 (4): 149-54, 2004.
- Aktan F: iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci*, 75(6): 639-653, 2004.
- Alaçam, E: Dişi Üreme Organlarının Muayenesi. *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*, Medisan, Ankara. p, 55-70, 2002.
- Alaçam, E: Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları. 1th ed. Medisan, Ankara. p 1-6, 2008.
- Altop M: Ovariohistektomi Yapılan Köpeklerde Cerrahi Yaklaşımın Postoperatif ve Oksidatif Stres ile Ağrı Üzerine Etkisi. *Afton Kocatepe Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Kars, 2019.
- Alves A, Ribeiro A, Di Filippo P, Apparicio M, Fagliari J, Vicente W: Leucogram and serum acute phase protein concentrations in queens submitted to conventional or videolaparoscopic ovariectomy. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 62(1): 86-91, 2010.
- Amory S, Forde K, Tsai J: A new flexible videoendoscope for minimal access surgery. *Surg. Endosc*, 7(3): 200-202, 1993.
- Aslan P, Kuo RL, Hazel K, Babayan RK, Preminger GM: Advances in digital imaging during endoscopic surgery. *J. Endourol*, 13(4): 251-255, 1999.
- Aslan S, Güngör Ö: Üremenin denetlenmesi. In: Kaymaz M, Fındık M, Rıışvanlı A, Köker A (Eds): *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji*. p. 81-90. Medipres, Malatya, 2015.
- Austin B, Lanz OI, Hamilton SM, Broadstone RV, Martin RA: Laparoscopic ovariohysterectomy in nine dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 39(4): 391-396, 2003.
- Avcı C, Avtan L. Videoskopik cerrahi. *Avrupa Tıp Kitapçılık*, İstanbul, p.4-131, 2000.
- Aziz DM, Hiss-Pesch S, Mielenz B, Sauerwein H: Haptoglobin baseline value in jennies and the effect of ovariectomy on its serum concentration. *Anim. Reprod. Sci*, 132(1-2): 83-87, 2012.
- Baigrie R, Lamont P, Kwiatkowski D, Dallman M, Morris P: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*, 79(8): 757-760, 1992.
- Bednarski R, Grimm K, Harvey R, Lukasik VM, Penn WS, Sargent B, Spelts K: AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 47(6): 377-385, 2011.
- Berne RM, Levy MN, Koeppen B, Stanton B: *Physiology*, St. Louis. MO: Mosby year book, 1998.
- Sontaş BH: Dişi Köpeklerde Erken Yaşta Uygulanan Total Ovariohistektomi Operasyonunun Kemik, Davranış ve Gelişim Üzerine Etkileri. *İstanbul Üniv. Doktora Tezi*, İstanbul, 2005.
- Blendinger K: Physiology and pathology of the estrous cycle of the bitch. 56th Congress of the SCIVAC. Rimini, Italy: Italian Companion Animal Veterinary Association, 2007.
- Brun M, Oliveira S, Messina S, Stedile R, Oliveira R: Laparoscopic cystotomy for urolith removal in dogs: three case reports. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 60(1): 103-108, 2008.
- Budras KD: *Anatomy of the Dog: With Aaron Horowitz and Rolf Berg*, 5th ed. Schlütersche Germany, 2010.

- Bufalari A, Adami C, Angeli G, Short C: Pain assessment in animals. *Vet. Res. Commun*, 31(1): 55-58, 2007.
- Buote NJ: 24 Laparoscopic Ovariectomy and Ovariohysterectomy. In: Fransson BA, Mayhew PD (Eds). *Small Animal Laparoscopy and Thoracoscopy*: 207, 2015.
- Butinar J, Mujagić E, Galac S: The oestrus cycle in the bitch: a review article. *Slov Vet Res*, 41(1): 5-11, 2004.
- Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer D, Bonjer H, Bouvy N: Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc*, 18(7): 1022-1028, 2004.
- Case JB, Marvel SJ, Boscan P, Monnet EL: Surgical time and severity of postoperative pain in dogs undergoing laparoscopic ovariectomy with one, two, or three instrument cannulas. *J Am Vet Med Assoc*, 239(2): 203-208, 2011.
- Cassata G, Palumbo VD, Cicero L, Damiano G, Maenza A, Migliazzo A, Di Paola A, Vicari D, Fazzotta S, Monte AIL: Laparotomic vs laparoscopic ovariectomy: Comparing the two methods. the ovariectomy in the bitch in laparoscopic era. *Acta Biomed*, 87(3): 271-274, 2016.
- Ceciliani F, Ceron J, Eckersall P, Sauerwein H: Acute phase proteins in ruminants. *J Proteomics*, 75(14): 4207-4231, 2012.
- Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M: Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 8(5): 957-970, 2010.
- Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S: Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*, 34(2): 85-99, 2005.
- Christensen MB, Eriksen T, Kjelgaard-Hansen M: C-reactive protein: quantitative marker of surgical trauma and post-surgical complications in dogs: a systematic review. *Acta Vet. Scand*, 57(1): 1-10, 2015.
- Chu Y, Liu CY, Wu CY, Hsieh MJ, Chen TP, Chao YK, Wu CY, Yuan HC, Ko PJ, Liu YH: Comparison of hemodynamic and inflammatory changes between transoral and transthoracic thoracoscopic surgery. *PLoS One*, 8(1): e50338, 2013.
- Concannon P: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, USA. p. 1625-1636, 1995.
- Concannon, P. W. and D. A. Hon "Physiology and Clinical Parameters of Pregnancy in Dogs WSAVA 2002 Congress."
- Constant DL, Florman SS, Mendez F, Thomas R, Slakey DP: Use of the LigaSure vessel sealing device in laparoscopic living-donor nephrectomy. *Transplantation*, 78(11): 1661-1664, 2004.
- Cray C, Zaias J, Altman NH: Acute phase response in animals: A review. *Comp Med*, 59(6): 517-526, 2009.
- Cray C: Acute phase proteins in animals. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 105: 113-150, 2012.
- Cruickshank A, Fraser W, Burns H, Van Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*, 79(2): 161-165, 1990.
- Culp WT, Mayhew PD, Brown DC: The effect of laparoscopic versus open ovariectomy on postsurgical activity in small dogs. *Vet Surg*, 38(7): 811-817, 2009.

Çayakar A: Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa. *Turk Klin J Med Sci*, 3(2): 67-76, 2018.

da Conceição MEBAM, Uscategui RAR, Bertolo PHL, de Souza DC, Rolemberg DS, de Moraes PC, Teixeira PPM, Dias LGGG: Assessment of postoperative inflammatory markers and pain in cats after laparoscopy and miniceliotomy ovariectomy. *Vet Rec*, 183(21): 656-656, 2018.

Dąbrowski R, Kostro K, Lisiecka U, Szczubiał M, Krakowski L: Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology*, 72(4): 471-476, 2009.

Dąbrowski R, Szczubiał M, Kostro K, Wawron W, Ceron JJ, Tvarijonaviciute A: Serum insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein concentrations before and after ovariohysterectomy in bitches with pyometra. *Theriogenology*, 83(4): 474-477, 2015.

Dąbrowski R, Wawron W: Acute-phase response in monitoring postoperative recovery in bitches after ovariohysterectomy. *Ann Anim Sci*, 14(2): 287-295, 2014.

Dalkılıç E, Gül CL, Alkış N: İnterlökin-6: İnflamasyonda başrol oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38(2): 157-160, 2012.

Davidson EB, David Moll H, Payton ME: Comparison of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs. *Vet Surg*, 33(1): 62-69, 2004.

Davidson EB, Payton ME: Comparison of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs. *Vet Surg*, 33(1): 62-69. 2004.

Del Romero A, Cuervo B, Peláez P, Miguel L, Torres M, Yeste M, Montserrat M, Rivera del Alamo, Rubio CP, Rubio M: Changes in Acute Phase Proteins in Bitches after Laparoscopic, Midline, and Flank Ovariectomy Using the Same Method for Hemostasis. *Animals*, 10(12): 2223, 2020.

Delgado S, Lacy AM, Filella X, Castells A, García-Valdecasas JC, Pique JM, Momblán D, Visa J: Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 44(5): 638-646, 2001.

Desborough J: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 85(1): 109-117, 2000.

DeTora M, McCarthy RJ: Ovariohysterectomy versus ovariectomy for elective sterilization of female dogs and cats: is removal of the uterus necessary? *J Am Vet Med Assoc*, 239(11): 1409-1412, 2011.

Deveci H: Üreme organlarının anatomisi. *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite*. E. Alaçam. Ankara, Medisan, p. 5-10, 2001.

Devitt CM, Cox RE, Hailey JJ: Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 227(6): 921-927, 2005.

Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM: Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 5(2): 296-304, 2007.

Dreier HK: *Klinik der Reproduktionsmedizin des Hundes*, 4th ed. Schlütersche, Germany, 2010.

Dubuc-Lissoir J: Use of a new energy-based vessel ligation device during laparoscopic gynecologic oncologic surgery. *Surg Endosc*, 17(3): 466-468, 2003.

Duke T, Stemacher SL, Remedios AM: Cardiopulmonary effects of using carbon dioxide for laparoscopic surgery in dogs. *Vet Surg*, 25(1): 77-82, 1996.

Dupre G: Laparoscopy and Thoracoscopy: is it for the practitioner. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Irlanda, p. 626-627, 2008.

Dutta A, Maiti S, Pillai AP, Kumar N: Evaluation of different laparoscopic sterilization techniques in a canine birth control program. *Turk J Vet Anim Sci*, 34(4): 393-402, 2010.

Ebersole JL, Cappelli D: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000, 23(1): 19-49, 2000.

Eckersall P: Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Rev Med Vet (Toulouse)*, 151(7): 577-584, 2000.

Eckersall P, Bell R: Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*, 185(1): 23-27, 2010.

Eckersall PD: Proteins, proteomics, and the dysproteinemias. *Clinical biochemistry of domestic animals* 6: 114-155, 2008

Eldegre DM, Carlson LD, Carlson DG, Giffin JM. *Dog Owner's Home Veterinary Handbook*, 4th ed. Wiley Publishing, New Jersey, 2007.

Evans HE, De Lahunta A: *Miller's Anatomy of The Dog-E-Book*, 5th Ed. St Louis, Mo:W.B. Saunders Company, 2012.

FAO "Dog population management. Report of the FAO/WSPA/IZSAM expert meeting–Banna, Italy, 14-19 March 2011." *Animal Production and Health Report*. No. 6. Rome, 2014.

Fayrer-Hosken R, Dookwah H, Brandon C: Immunocontrol in dogs. *Anim Reprod Sci*, 60: 365-373, 2000.

Feldman EC, Nelson RW. Ovarian cycle and vaginal cytology. **In:** Feldman EC, Nelson RW (Eds): *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. p. 752-773. Elsevier sciences, USA, 2004.

Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC: *Canine and Feline Endocrinology-E-book*, Elsevier health sciences. 2014.

Findji L: Ovariohysterectomy vs Ovariectomy. *Clinician Brief* 3: 21-23, 2014.

Firth AM, Haldane SL: Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 214(5): 651-659, 1999.

Fong Y, Moldawer L, Shires G, Lowry S: The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surgery, gynecology & obstetrics* 170(4): 363-378, 1990.

Fossum TW: *Small Animal Surgery E-Book*, Elsevier Health Sciences.2018.

Fox S, Mellor D, Firth E, Hodge H, Lawoko C: Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Res Vet Sci*, 57(1): 110-118, 1994.

Fox S, Mellor D, Stafford K, Lowoko C, Hodge H: The effects of ovariohysterectomy plus different combinations of halothane anaesthesia and butorphanol analgesia on behaviour in the bitch. *Res Vet Sci*, 68(3): 265-274, 2000.

Freeman LJ, Rahmani EY, Sherman S, Chiorean MV, Selzer DJ, Constable PD, Snyder PW: Oophorectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery: feasibility study in dogs. *Gastrointest*, 69(7): 1321-1332, 2009.

Gale P, Adeyemi B, Ferrer K, Ong A, Brill AI, Scoccia B: Histologic characteristics of laparoscopic argon beam coagulation. *J Minim Invasive Gynecol*, 5(1): 19-22, 1998.

Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H: Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84(20): 7251-7255, 1987.

Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-khoury SI: Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth*, 18(1): 67-78, 2006.

Giraldez A, Bowlt K: Evidence-based update on neutering options in bitches—a laparoscopic point of view. *Vet Nurs J*, 4(9): 535-539, 2013.

Gommeren K, Desmas I, Garcia A, Bauer N, Moritz A, Roth J, Peeters D: Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Emerg Crit Care*, 28(1): 9-19, 2018.

Goodman: Ovulation timing. *Small animal practice*. Davidson AD. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 31: 219-235, 2001.

Gower S, Mayhew P: Canine laparoscopic and laparoscopic-assisted ovariohysterectomy and ovariectomy. *Compend Contin Educ Vet*, 30(8): 430-440, 2008.

Grande M, Tucci G, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A, Franchi F, Farinon A: Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc*, 16(2): 313-316, 2002.

Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S: Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*, 6(11): 1045, 2005.

Gutt C, Müller-Stich B, Reiter M: Success and complication parameters for laparoscopic surgery: a benchmark for natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Endoscopy*, 41(01): 36-41, 2009.

Gültekin Ç: Tümör cerrahisi uygulanan köpeklerde morfin ve tramadolün analjezik etkilerinin karşılaştırılması. Ankara Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars, 2012.

Gürpınar Ö, Haliloğlu A: Ürolojik Laparoskopik Cerrahide Kullanılan Ekipmanlar ve Operasyon Odasının Dizaynı. *Türk Üroloji Seminerleri 1*: 126-133, 2010.

Hajri A, Mutter D, Wack S, Bastien C, Gury J, Marescaux J, Aprahamian M: Dual effect of laparoscopy on cell-mediated immunity. *Eur Surg Res*, 32(5): 261-266, 2000.

Hancock RB: Comparison of postoperative pain following ovariohysterectomy via harmonic scalpel-assisted laparoscopy versus traditional celiotomy in dogs, Virginia Tech, 2005.

Hancock RB, Lanz OI, Waldron DR, Duncan RB, Broadstone RV, Hendrix PK: Comparison of postoperative pain after ovariohysterectomy by harmonic scalpel-assisted laparoscopy compared with median celiotomy and ligation in dogs. *Vet Surg*, 34(3): 273-282, 2005.

Hansen BD: Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. *Ilar J*, 44(3): 197-205, 2003.

Haraguchi T, Kimura S, Itoh H, Nishikawa S, Hiyama M, Tani K, Iseri T, Itoh Y, Nakaichi M, Taura Y: Comparison of postoperative pain and inflammation reaction in dogs undergoing preventive laparoscopic-assisted and incisional gastropexy. *J Vet Med Sci*, 17-0103, 2017.

Hardie RJ, Flanders JA, Schmidt P, Credille KM, Pedrick TP, Short CE: Biomechanical and histological evaluation of a laparoscopic stapled gastropexy technique in dogs. *Vet Surg*, 25(2): 127-133, 1996.

Härkki-Sirén P, Sjöberg J, Toivonen J, Tiitinen A: Clinical outcome and tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(10): 866-871, 2000.

Harold K, Pollinger H, Matthews B, Kercher K, Sing R, Heniford B: Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endosc*, 17(8): 1228-1230, 2003.

Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L: Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J*, 334(2): 297-314, 1998.

Hendrickson D: Minimally invasive surgery of the reproductive system in large animals. *Veterinary endosurgery*: 217-225, 1998.

Hendrickson DA: History and instrumentation of laparoscopic surgery. *Vet. Clin North Am Equine Pract*, 16(2): 233-250, 2000.

Hendrickson DA: A review of equine laparoscopy. *ISRN Vet Sci*, 2012.

Hermanson JW, Evans HE, de Lahunta A: Miller and Evans' anatomy of the dog-E-book, Elsevier Health Sciences, 2018.

Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger M: Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc*, 17(2): 242-246, 2003.

Howe LM: Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66(3): 500-509, 2006.

Höglund O, Olsson K, Hagman R, Öhlund M, Olsson U, Lagerstedt AS: Comparison of haemodynamic changes during two surgical methods for neutering female dogs. *Res Vet Sci*, 91(1): 159-163, 2011.

Iliev P, Georgieva T: Acute phase proteins in sheep and goats-function, reference ranges and assessment methods: an overview. *Bulg J Vet Med*, 21(1), 2018.

İntaş KS, Wehrend A, Nak Y, Tek HB, Yılmazbaş G, Gökho T, Bostedt H. Unilateral hysterectomy (cornectomy) in the bitch and its effect on subsequent fertility. *Theriogenology*, 61: 1713-1717, 2004.

Jacobsen S, Nielsen JV, Toelboell T, Fjeldborg J, HALLING-THOMSEN M, Martinussen T, Thoenfer MB: Acute phase response to surgery of varying intensity in horses: a preliminary study. *Vet Surg*, 38(6): 762-769, 2009.

Johnston SA, Tobias KM: *Veterinary Surgery: Small Animal Expert Consult-E-Book: 2-Volume Set*, Elsevier Health Sciences, 2017.

Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PS: *Theriogenology*, Saunders, 2001.

Jung MJ, Moon YC, Cho IH, Yeh JY, Kim SE, Chang WS, Park SY, Song CS, Kim HY, Park KK: Induction of castration by immunization of male dogs with recombinant gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-canine distemper virus (CDV) T helper cell epitope p35. *J Vet Sci*, 6(1): 21-24, 2005.

Kaçar C: Köpek ve Kedilerde GnRH Agonist ve Antagonistlerinin Reprodüktif Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics* 1(3): 30-36, 2015.

Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Tajima T, Sugii S: Changes in concentrations of serum amyloid A protein, α 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet Immunol Immunopathol*, 68(1): 91-98, 1999.

Katić N, Dupré G: Laparoscopic ovariectomy in small animals. *In Pract* 39(4): 170-180, 2017.

Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P: An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 144(11): 812-821, 2006.

Khalaj A, Bakhtiari J, Niasari-Naslaji A: Comparison between single and three portal laparoscopic splenectomy in dogs. *BMC Vet Res*, 8(1): 1-4, 2012.

Kim TW, Michniewicz M, Bergmann DC, Wang ZY: Brassinosteroid regulates stomatal development by GSK3-mediated inhibition of a MAPK pathway. *Nature* 482(7385): 419-422, 2012.

Kiremitçi OA: Dişi Köpeklerde Kısırlaştırma Yöntemleri. Mehmet Akif Ersoy Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Semineri, Burdur 2013.

Kishi D, Nezu R, Ito T, Taniguchi E, Momiyama T, Obunai S, Ohashi S, Matsuda H: Laparoscopic-assisted surgery for Crohn's disease: reduced surgical stress following ileocelectomy. *Surg Today*, 30(3): 219-222, 2000.

Kjelgaard-Hansen M, Strom H, Mikkelsen LF, Eriksen T, Jensen AL, Luntang-Jensen M: Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. *Vet Clin Pathol*, 42(3): 342-345, 2013.

Kono M, Yahagi N, Kitahara M, Fujiwara Y, Sha M, Ohmura A: Cardiac arrest associated with use of an argon beam coagulator during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 87(4): 644-646, 2001.

Kowaleski M, Boudrieau R, Pozzi A, Tobias K, Johnston S: *Veterinary surgery: small animal*. St. Louis (MO) 1: 906-998, 2012.

Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundqvist K, Thörne A: Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43(2): 146-152, 1999.

Kustritz MVR, Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*, 231(11): 1665-1675, 2007.

Kustritz MVR: *Clinical canine and feline reproduction: evidence-based answers*, John Wiley & Sons, 2011.

Kustritz MVR: Managing the reproductive cycle in the bitch. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42(3): 423-437, 2012.

Kutzler M, Wood A: Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66(3): 514-525, 2006.

Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, Besler HT: Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus Travma Derg*, 10(3): 149-159, 2004.

Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, Olweny E, Sundaram C, Clayman RV: Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol*, 169(2): 697-700, 2003.

Lansdowne JL, Mehler S, Bouré L: Minimally invasive abdominal and thoracic surgery: principles and instrumentation. *Compend Contin Educ Vet*, 34(5): E1-E1, 2012.

Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH: Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg*, 101(6): 1700-1705, 2005.

- Ledowski T, Reimer M, Chavez V, Kapoor V, Wenk M: Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *PAIN®* 153(4): 759-764, 2012.
- Lemke KA, Runyon CL, Horney BS: Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc*, 221(9): 1268-1275, 2002.
- Liang JT, Shieh MJ, Chen CN, Cheng YM, Chang KJ, Wang SM: Prospective Evaluation of Laparoscopy-assisted Colectomy versus Laparotomy with Resection for Management of Complex Polyps of the Sigmoid Colon. *World J Surg*, 26(3): 377-383, 2002.
- Lucas X: Clinical use of deslorelin (GnRH agonist) in companion animals: a review. *Reprod. Domest. Anim.* 49: 64-71, 2014.
- Lui GY, Z. Kovacevic, Richardson V, Merlot AM, Kalinowski DS, Richardson DR: Targeting cancer by binding iron: Dissecting cellular signaling pathways. *Oncotarget*, 6(22): 18748, 2015.
- Luk JM, Tung PH, Wong KF, Chan KL, Law S, Wong J: Laparoscopic surgery induced interleukin-6 levels in serum and gut mucosa: implications of peritoneum integrity and gas factors. *Surg endosc* 23(2): 370-376, 2009.
- Marcovich R, Williams AL, Seifman BD, Wolf Jr JS: A canine model to assess the biochemical stress response to laparoscopic and open surgery *J Endourol*, 15(10): 1005-1008, 2001.
- Martínek J, Ryska O, Filipková T, Doležel R, Juhas S, Motlík J, Holubová M, Nosek V, Rotnáglová B, Zavoral M: Natural orifice transluminal endoscopic surgery vs laparoscopic ovariectomy: complications and inflammatory response." *World J Gastroenterol*, 18(27): 3558, 2012.
- Martins TL, Kahvegian MA, Noel-Morgan J, Leon-Román MA, Otsuki DA, Fantoni DT: Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *Am J Vet Res* ,71(9): 1019-1026, 2010.
- Maruszynski M, Pojda Z: Interleukin 6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma. *Surg Endosc*, 9(8): 882-885, 1995.
- Mastragelopoulos N, Sarkar M, Kaissling G, Bähr R, Daub D: Argon gas embolism in laparoscopic cholecystectomy with the Argon Beam One coagulator. *Der Chirurg; Zeitschrift für Alle Gebiete der Operativen Medizin* 63(12): 1053-1054, 1992.
- Mathews KA: Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 30(4): 729-755, 2000.
- Mayhew P: Developing minimally invasive surgery in companion animals. *Vet Rec*, 169(7): 177-178, 2011.
- Mayhew P: Recent advances in soft tissue minimally invasive surgery. *J Small Anim Pract*, 55(2): 75-83, 2014.
- McGee MF, Schomisch SJ, Marks JM, Delaney CP, Jin J, Williams C, Chak A, Matteson DT, Andrews J, Ponsky JL: Late phase TNF-alpha depression in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) peritoneoscopy. *Surgery*, 143(3): 318-328, 2008.
- McGrath H, Hardie RJ, Davis E: Lateral flank approach for ovariohysterectomy in small animals. *Compend Contin Educ Vet*, 26: 922-930, 2004.

- McMillan FD: The Psychobiology of Social Pain: Evidence for a Neurocognitive Overlap with Physical Pain and Welfare Implications for Social Animals with Special Attention to the Domestic Dog (*Canis Familiaris*). *Physiology & behavior*, 167: 154–171, 2016.
- Mealy K, Gallagher H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J: Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 79(10): 1061-1064, 1992.
- Mehendale AW, Patrick D, Goldman M: Managing Chronic-Pain Patients in the New Millennium: Clinical Basis and Regulatory Viewpoint from Texas, USA. *Pain Pract*, 4(2): 105-129, 2004.
- Mich PM, Hellyer P: *Objective, Categorical Methods for Assessing Pain and Analgesia*. 2nd Ed. Mosby, St. Louis, USA. p.78-109, 2008.
- Minami S, Okamoto Y, Eguchi H, Kato K: Successful laparoscopy assisted ovariohysterectomy in two dogs with pyometra. *J Vet Med Sci*, 59(9): 845-847, 1997.
- Miyake Y, Wagner AE, Hellyer PW: Evaluation of hemodynamic measurements, including lithium dilution cardiac output, in anesthetized dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc*, 227(9): 1419-1423, 2005.
- Mizuno T, Kamiyama H, Mizuno M, Mizukoshi T, Shinoda A, Harada K, Uchida S, Lee JS, Kasuya A, Sawada T: Plasma cytokine levels in dogs undergoing cardiopulmonary bypass. *Vet Sci Res J*, 101: 99-105, 2015.
- Moldal ER, Kjelgaard-Hansen MJ, Peeters ME, Nødtvedt A, Kirpensteijn J: C-reactive protein, glucose and iron concentrations are significantly altered in dogs undergoing open ovariohysterectomy or ovariectomy. *Acta Vet Scand* 60(1): 1-8, 2018.
- Monnet E, Twedt DC: Laparoscopy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33(5): 1147-1163, 2003.
- Mosesson MW: Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*, 3: 1894-1904, 2015.
- Moriel PGP, Martins A, Arthington JD: Effects of storage temperature and repeated freeze–thaw cycles on stability of bovine plasma concentrations of haptoglobin and ceruloplasmin. *J Vet Diagn*, 29(5): 738-740, 2017.
- Munshi A, Ramesh R: Mitogen-activated protein kinases and their role in radiation response. *Genes Cancer*, 4(9-10): 401-408, 2013.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M: Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*, 168(1): 28-40, 2004.
- Mutter D, Aprahamian M: (2000). *Pathogenesis: Immunological Aspects of Clinical Studies. Port-Site and Wound Recurrences in Cancer Surgery*, Springer: 81-90, 2000.
- Naitoh T, Garcia-Ruiz A, Vladislavljevic A, Matsuno S, Gagner M: Gastrointestinal transit and stress response after laparoscopic vs conventional distal pancreatectomy in the canine model. *Surg Endosc*, 16(11): 1627-1630, 2002.
- Nickel R, Stürtzbecher N, Kilian H, Arndt G, Brunberg L: Postoperative Rekonvaleszenz nach laparoskopischer und konventioneller Ovariectomie: eine vergleichende Studie. *Kleintierpraxis* 12(7): 413-424, 2007.
- Nylund AM, Drury A, Weir H, Monnet E: Rates of intraoperative complications and conversion to laparotomy during laparoscopic ovariectomy performed by veterinary students: 161 cases (2010–2014). *J Am Vet Med Assoc*, 251(1): 95-99, 2017.

Gültiken N, Fındık M: Dişi köpek ve kedilerde üremenin denetlenmesi amacıyla uygulanan operasyon teknikleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 1(3): 45-45, 2015.

Noakes DE, Parkinson TJ, England GC: *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics-E-Book*, Elsevier Health Sciences, England, p. 3, 2018.

Nudelman N: La laparoscopie chez les carnivores domestiques: actes chirurgicaux par abord unique. *Rec Med Vet Ec Alfort*, 172(11-12): 643-652, 1996.

O'Sullivan GC, Murphy D, O'Brien MG, Ireland A: Laparoscopic management of generalized peritonitis due to perforated colonic diverticula. *Am J Surg*, 171(4): 432-434, 1996.

Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T: Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surg*, 111(2): 201-209, 1992.

Okkens A, Kooistra H, Nickel R: Comparison of long-term effects of ovariectomy versus ovariectomy in bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, (51): 227-232, 1997.

Olson PN, Johnston SD: Animal welfare forum: overpopulation of unwanted dogs and cats. New developments in small animal population control. *J Am Vet Med Assoc*, 202(6): 904-909, 1993.

Opal SM, DePalo VA: Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4): 1162-1172, 2000.

Ordemann J, Jacobi C, Schwenk W, Stösslein R, Müller J: Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surg Endosc*, 15(6): 600-608, 2001.

Oruç E, Tuzcu M: Vajinal sitoloji. **In:** Oruç E, Tuzcu M (Eds): *Veteriner Sitoloji*. p. 5-22. Netkopya Print Center, Adana, 2009.

Özkan C, Akgül Y: Deneysel Nefrotoksisite Oluşturulan Tavşanlarda Nitrik Oksit Donörü (L-Arginin) ve Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörlerinin (Aminoguanidin, L-NAME) Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri. *Van Vet J*, 21(1): 35-41, 2010.

Paltrinieri S: Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: the acute phase proteins. *Vet Res Commun*, 31, 2007.

Parkinson TJ: Progress towards less invasive veterinary surgery. *Vet Rec*, 171: 67 - 68, 2012.

Paul C, Seierstad SL, Kriz K, Hansson LO: Canine C-reactive protein-a clinical guide. *LifeAssays AB Lund*, 40301-40310, 2011.

Pena F, Anel L, Dominguez J, Alegre B, Alvarez M, Celorrio I, Anel E, Barrett T, Forsyth M, Inui K: 2426201. Laparoscopic surgery in a clinical case of seminoma in a cryptorchid dog. *Vet Rec*, 142(24): 671-672, 1998.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH: Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res*, 35(2): 163-187, 2004.

Pinto C: Progestagens and progesterone 2nd ed.. *Equine reproduction*, p. 1811-1819, 2011.

Pope JFA, Knowles TG: Retrospective analysis of the learning curve associated with laparoscopic ovariectomy in dogs and associated perioperative complication rates. *Vet Surg*, 43(6): 668-677, 2014.

Pyörälä S: Hirvonen's Thesis On Acute Phase Response In Dairy Cattle. University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Veterinary Sciences, Doctoral Thesis, Helsinki, 2000.

- Ranganath L, Kumar SSS: Comparative studies on changes in C-reactive protein, serum cortisol, blood glucose and aspartate amino transferase level following left flank method and laparoscopic method of ovariohysterectomy in bitches. *Vet Arh*, 77(6): 523-529, 2007.
- Richter KP: Laparoscopy in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 31(4): 707-727, 2001.
- Robinson R. Pain scales and scoring in clinical settings: part 2. *Veterinary Times*. 2016; <https://www.vettimes.co.uk/article/pain-scales-and-scoring-in-clinical-settings-part-2>
- Ros A, Gustafsson L, Krook H, Nordgren CE, Thorell A, Wallin G, Nilsson E: Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Ann Surg*, 234(6): 741, 2001.
- Rubio CP, Dos Santos Schmidt EM, Dos Santos GJ, Da Maia Lima AF, Rodrigues TA, Dálío RG, Barbosa L: Acute phase response following ovariohysterectomy in female dogs. *Comp Clin Path*, 24(4): 797-804, 2015.
- Sánchez-Margallo F, Tapia-Araya A, I. Díaz-Güemes: Preliminary application of a single-port access technique for laparoscopic ovariohysterectomy in dogs. *Vet Rec Open*, 2(2), 2015.
- Schäfer C, Williams JA: Stress kinases and heat shock proteins in the pancreas: possible roles in normal function and disease. *J Gastroenterology*, 35(1): 1-9 2000.
- Schietroma M, Giuliani A, Agnifili A, Lely L, Carlei F, Pescosolido A, Amicucci G: Changes in blood coagulation, fibrinolysis and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. *Chir Ital*, 60(2): 179-188, 2008.
- Schmidt E, Rubio CP, Thomas F, Ferreira JC, Eckersall DP: Acute phase proteins in bitches subjected to conventional and minimally invasive ovariohysterectomy. *Pesqui Vet Bras*, 38(11): 2124-2128, 2018.
- Semacan, A: Evcil Hayvanlarda Dişi Genital Organlarının Operasyonları. *Damla Ofset, Konya*. p. 117-121, 2000.
- Serin G, Ulutas P: Measurement of serum acute phase proteins to monitor postoperative recovery in anoestrous bitches after ovariohysterectomy. *Vet Rec*, 166(1): 20-22, 2010.
- Sevgisunar NS, Şahinduran Ş: Hayvanlarda akut faz proteinleri, kullanım amaçları ve klinik önemi. *J Health Sci Inst*, 2(1): 50-72, 2014.
- Shariati E, Bakhtiari J, Khalaj A, Niasari-Naslaji A: Comparison between two portal laparoscopy and open surgery for ovariectomy in dogs. *Vet Res Forum*, 2014.
- Simpson G, England GC, Harvey M: *BSAVA manual of small animal reproduction and neonatology*, British Small Animal Veterinary Association, 1998.
- Siracusa C, Manteca X, Cerón J, Martínez-Subiela S, Cuenca R, Lavín S, Garcia F, Pastor J: Perioperative stress response in dogs undergoing elective surgery: variations in behavioural, neuroendocrine, immune and acute phase responses. *Anim Welf*, 17(3): 259-273, 2008.
- Slatter DH: *Textbook of small animal surgery*, Elsevier Health Sciences, Saunders England. p. 1487-1510, 2003.
- Smith J, Allen S, Quandt J, Tackett R: Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res*, 57(11): 1674-1678, 1996.

Solomon M, Young C, Eysers A, Roberts R: Randomized clinical trial of laparoscopic versus open abdominal rectopexy for rectal prolapse. *Br J Surg*, 89(1): 35-39, 2002.

Steffey MA: Laparoscopic-assisted surgical procedures. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 46(1): 45-61, 2016.

Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper Jr KV, Popovich Jr J, Quinn DA, Sos TA: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 354(22): 2317-2327, 2006.

Stephen NY: Essential urologic laparoscopy/SY Nakada. Totowa, New Jersey, 2003.

Syrakos T, Antonitsis P, Zacharakis E, Takis A, Manousari A, Bakogiannis K, Efthimiopoulos G, I. Achoulias, Trikoupi A, Kiskinis D: Small-incision (mini-laparotomy) versus laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study in a university hospital. *Langenbeck's Arch Surg*, 389(3): 172-177, 2004.

Taves MD, Gomez-Sanchez CE, Soma KK: Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301(1): E11-E24, 2011.

G Tez: Köpeklerde üreme kontrolü. Sokak Hayvanları Refahı Kongresi Bildiri Kitapçığı: 62-66, 2016.

Thakur D: Laparoscopic-assisted ovariohysterectomy versus traditional method of ovariohysterectomy in dogs under propofol-isoflurane anaesthesia. *Vet Pract*, 2018.

Toktaş G, Ünlüer E, Erkan E, Küçükpolat S, Demiray M, Toker A: Laparoskopik böbrek cerrahisinde öğrenme süreci ve bunu etkileyen faktörler. *İstanbul Tıp Derg-İstanbul Med J*, 12: 1-4, 2011.

Torres A, Torres K, Paszkowski T, Staśkiewicz G, Maciejewski R: Cytokine response in the postoperative period after surgical treatment of benign adnexal masses: comparison between laparoscopy and laparotomy. *Surg Endosc*, 21(10): 1841-1848, 2007.

Tuncel A, Lucas S, Bensalah K, Zeltser IS, Jenkins A, Saeedi O, Park S, Cadeddu JA: A randomized comparison of conventional vs articulating laparoscopic needle-drivers for performing standardized suturing tasks by laparoscopy-naive subjects. *BJU Int*, 101(6): 727-730, 2008.

Tvarijonaviciute A, García-Martínez J, Caldin M, Martínez-Subiela S, Tecles F, Pastor J, Ceron J: Serum paraoxonase 1 (PON1) activity in acute pancreatitis of dogs. *J Small Anim Pract*, 56(1): 67-71, 2015.

Uzunköy A, Coskun A, Akıncı OF, Kocyigit A: Systemic stress responses after laparoscopic or open hernia repair. *European Journal of Surgery* 166(6): 467-471, 2000.

Ünal F: Postkoital LHRH Uygulamasının Dişi Tavşanlarda Kontraseptif Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2003.

Van Goethem B, Schaeffers-Okkens A, Kirpensteijn J: Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: a discussion of the benefits of either technique. *Vet Surg*, 35(2): 136-143, 2006.

Van Goethem BE, Rosenveltdt KW, Kirpensteijn J: Monopolar versus bipolar electrocoagulation in canine laparoscopic ovariectomy: a nonrandomized, prospective, clinical trial. *Vet Surg*, 32(5): 464-470, 2003.

- Van Nimwegen SA, Van Swol CFP, Kirpensteijn J: Neodymium: Yttrium aluminum garnet surgical laser versus bipolar electrocoagulation for laparoscopic ovariectomy in dogs. *Vet Surg*, 34(4): 353-357, 2005.
- Van Nimwegen SA, Kirpensteijn J: Laparoscopic ovariectomy in cats: comparison of laser and bipolar electrocoagulation. *J Feline Med Surg*, 9(5): 397-403, 2007.
- Vasiljević M, Ristanović D, Jovanović M, Davitkov D, I. Bošnjak, V. Krstić, Stanimirović Z: Comparative analysis of parameters of intraoperative and postoperative pain in bitches undergoing laparoscopic or conventional ovariectomy. *Acta Vet*, 65(4): 488-495, 2015.
- Vecchio R, MacFayden B, Palazzo F: History of laparoscopic surgery. *Panminerva Med*, 42(1): 87-90, 2000.
- Verstegen J, Onclin K: Management of Prostatic Disorders WSAVA 2002 Congress.
- Vieira JP, Linhares MM, Caetano EM, Moura RM, Asseituno V, Fuzyi R, Girao MJ, Ruano JM, Goldenberg A, Gaspar de Jesus Filho L: Evaluation of the clinical and inflammatory responses in exclusively NOTES transvaginal cholecystectomy versus laparoscopic routes: an experimental study in swine. *Surg Endosc*, 26(11): 3232-3244, 2012.
- Vilcek J: First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol Res*, 181(1): 5-6, 2008.
- Vittimberga F, Nolan B, Perugini R, Spector L, Callery M: Laparoscopic surgery and Kupffer cell activation. *Surg Endosc*, 14(12): 1171-1176, 2000.
- Vittimberga Jr FJ, Foley DP, Meyers WC, Callery MP: Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg*, 227(3): 326, 1998.
- Wagner AE, Miyake Y: Cardiac output and other hemodynamic variables in anesthetized dogs undergoing laparotomy because of abdominal neoplasia. *J Am Vet Med Assoc*, 232(4): 547-552, 2008.
- Wichmann MW, Hüttl TP, Winter H, Spelsberg F, Angele MK, Heiss MM, Jauch KW: Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study. *Arch Surg*, 140(7): 692-697, 2005.
- Wildt DE, Lawler DF: Laparoscopic sterilization of the bitch and queen by uterine horn occlusion. *Am J Vet Res*, 146: 864-869, 1985.
- Yang F, Haile DJ, Berger FG, Herbert DC, Van Beveren E, Ghio AJ: Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 284(2): L402-L409, 2003.
- Yanmaz LE, Okumus Z, Dogan E: Laparoscopic surgery in veterinary medicine. *Vet Res*, 1(1): 23-39, 2007.