



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

KEDİLERDE OVARİOHİSTEREKTOMİ OPERASYONU
ANESTEZİSİNDE KULLANILAN MEDETOMİDİN
KETAMİN, İSOFLURAN VE MEDETOMİDİN
BUTORFANOL, İSOFLURAN KOMBİNASYONLARININ
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİ YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YALIM UZEL

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.06



BALIKESİR
2023

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KEDİLERDE OVARİOHİSTEREKTOMİ OPERASYONU
ANESTEZİSİNDE KULLANILAN MEDETOMİDİN, KETAMİN,
İSOFLURAN VE MEDETOMİDİN, BUTORFANOL, İSOFLURAN
KOMBİNASYONLARININ POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİ
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YALIM UZEL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MUHARREM EROL

VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Bilim Alan Kodu: 10102.06

BALIKESİR

2023



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KABUL VE ONAY



Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde **Yalım UZEL** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan “ **Kedilerde Ovariohisterektomi Operasyonu Anestezisinde Kullanılan Medetomidin, Ketamin, İsofluran ve Medetomidin, Butorfanol, İsofluran Kombinasyonlarının Postoperatif Analjezik Etki Yönünden Karşılaştırılması**” başlıklı tez çalışması, Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/4/2023

TEZ SINAV JÜRİSİ
Prof. Dr. Cengiz CEYLAN
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. Muharrem EROL
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Doç. Dr. Hanifi EROL
Erciyes Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 25/5/2023 tarihinde teslim
edilmiştir.

Prof. Dr. Ziya İLHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

25/5/2023

İmza

Yalın UZEL

TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Sayın Doç. Dr. Muharrem EROL'a ve Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cengiz CEYLAN'a ve Araş. Gör. E. Tolga Akyol'a,

Tezin istatistiksel çalışmalarına olan katkısından dolayı Sayın Prof. Dr. Sinan SARAÇLI'ya,

İdolüm Prof. Dr. Alev Gürol BAYRAKTAROĞLU'na

Öğretileri ve davranışlarıyla, hayata ve mesleğe dair gelişimime önemli katkı sağlayan Dr. Sinan ULUSAN'a

Yoğunluğuna rağmen sabırla tüm sorularıma cevap vererek bana yol gösteren değerli dostum Araş. Gör. Ömer Faruk YEŐİLKAYA'ya

Bana olan sevgisi, güveni ve desteğinden güç aldığım eşim Meltem Biran UZEL'e,

Kendilerinden fedakârlık yaparak beni yetiştiren annem Nurhan UZEL'e ve babam Ali Fuat UZEL'e sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Ağrı.....	2
2. 2. Ağrı Mekanizması	3
2. 4. Ağrı Sınıflandırılması.....	4
2.4.1 Zamanına Göre Ağrı	4
2.4.2 Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı	5
2.5 Kedilerde Ağrının Tespiti.....	6
2. 5. 1. Ağrıya Davranışsal ve Fizyolojik Tepkiler.....	7
2.5.1.1. Colorado Üniversitesi Kedilerin Akut Ağrı Skalası	8
2.5.1.2. UNESP-Botucatu-MCPS Kedi Ağrı Skalası.....	10
2.6. N.S.A.I. Ajanlar.....	14
2.6.1. Yan Etkiler ve Kontra Endikasyonlar	15
2.6.1 Meloksikam	16
2.7 Opioid Ajanlar	16
2.7.1 Agonistler (Remifentanil, sufentanil, alfentanil, tapentadol)	19
2.7.1.1. Morfin	19
2.7.1.2. Pethidine (Meperidine).....	19
2.7.1.3. Hidromorfon.....	19
2.7.1.4. Oksimorfon	20
2.7.1.5. Fentanil.....	20
2.7.2. Agonist-Antagonistler	21
2.7.2.1. Butorphanol.....	21
2.7.2.2. Buprenorfin	22
2.7.3. Antagonistler (Naloxane, nalmefene, naltrexone)	22
2.7.3.1. Naloxane	22

2.8. N-Metil D-Aspartat Reseptör Antagonistleri	23
2.8.1. Ketamin.....	23
2.9. Alfa 2 Adrenoseptor Agonistleri	24
2.9.1 Ksilazin	25
2.9.2 Medetomidin.....	26
2.10. İnhalasyon Anestezisi.....	27
2.10.1. İzofluran.....	27
2.10.2. Sevofluran.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Anestezi ve Analjezi Protokolleri.....	29
3.2. Operasyon Yöntemi.....	30
3.3. İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR	33
4.1.Ağrı Dereceleri Saatler Arası Farkı.....	34
4.2.Nabız/Dk Saatler Arası Farkı	36
4.3.Solunum/Dk Saatler Arası Farkı	37
4.4.Vücut Sıcaklıkları (°C) Saatler Arası Farkı	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	51
EKLER.....	52
Ek-1 Etik Kurul Belgesi	52

ÖZET

KEDİLERDE OVARİOHİSTEREKTOMİ OPERASYONU ANESTEZİSİNDE KULLANILAN MEDETOMİDİN, KETAMİN, İSOFLURAN VE MEDETOMİDİN, BUTORFANOL, İSOFLURAN KOMBİNASYONLARININ POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİ YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmanın amacı, kedilerin sağlıklı yaşam sürelerini uzatmak için yapılan ovariohisterektomi işleminde kullanılan farklı analjezik ve anesteziik madde kombinasyonlarının operasyon sonrası analjezik etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Kedilerin ovariohisterektomi operasyonu sıklıkla yapılan bir operasyondur. Bu operasyon sonucunda hayvanlarda hafif-orta şiddetli ağrı oluşmaktadır. Hayvanların ağrıya karşı verdiği tepkiler ve davranışlar değişkenlik göstermektedir. Bu tepkileri ve davranışları gözlemlemek uzmanlık gerektirir. Ağrı kesici ilaç kombinasyonlarının karşılaştırılabilmesi için hayvanların post operatif olarak çok iyi gözlemlenmesi gerekmektedir. Ağrı mutlaka sağaltılması gereken bir durumdur. Günümüzde operasyon öncesi ve sonrası kullanılacak birçok ağrı kesici ajan mevcuttur. Bu ağrı kesiciler tek başlarına kullanılabilceği gibi birbirleri ile kombine olarak kullanıldıklarında daha etkili sonuçlar elde edilmektedir. Yapılan tez çalışmasının amacı, ovariohisterektomi operasyonu uygulanan kedilerde medetomidin, ketamin, isofluran, meloxicam ve medetomidin, butorfanol, isofluran, meloxicam ilaçlarının kombinasyonlarının postoperatif ağrı kesici etkileri yönünden karşılaştırılmasıdır. Çalışma materyalini Edrevent Veteriner Hekim Muayenehanesi' ne kısırlaştırılmak üzere getirilen farklı ırk ve en az 6 aylık yaşa sahip sağlıklı dişi kediler (n=20) oluşturmuştur. Operasyon için uygun olan kedilerin kiloları ölçülerek tüm kedilere preanesteziik olarak 80µg/kg dozda medetomidin kas içi, analjezik olarak ilk gruba ketamin 0.5mg/kg dozda deri altı olarak, ikinci gruba ise 0.4mg/kg deri altı butorfanol uygulanacak ve anestezinin induksiyon (%5) ve idamesi (%2) inhalasyon anestezisi(isofluran) ile sağlanmıştır. Göbek deliği ve pubis arasındaki mesafe üçe bölünerek bölgenin orta üçte birinden ensizyon yapılarak operasyonlar gerçekleştirildi. Operasyon sonrasında oluşturulan gruplar arasındaki ağrı farklılıklarını ölçmek amacıyla kedilerin postoperatif 0, 1, 2, 3, 4, 6 ve 12. saatlerde kalp atımı, solunum

sayısı ve vücut ısıları ölçülerek ayrıca vücut dilleri ‘Colorado State Üniversitesi Kedilerin Akut Ağrı Skalası’na göre değerlendirildi.

Ağrı skorları butorfanol grubunda post operatif birinci ve ikinci saatlerde ketamin grubuna göre daha yüksek bulundu. Gruplar arası nabız ve vücut sıcaklıkları benzer değerlerdeyken solunum sayıları gruplar arasında farklılık gösterdi.

Ketamin deri altı subanestezi ve analjezik dozunun butorfanolun analjezik dozuna kıyasla daha etkilidir.

***Anahtar Kelimeler:** Ağrı-postoperatif, butorfanol, kedi, ketamin, ovariyohistektomi.*

ABSTRACT

THE USE OF MEDETOMIDINE, KETAMINE, ISOFLURANE AND MEDETOMIDINE, BUTORPHANOL, AND ISOFLURANE SALES USED IN THE ANESTHESIA OF OVARIOHYSTERECTOMY OPERATION IN CATS TO CREATE POSTOPERATIVE ANALGESIC EFFECT

The aim of this study is to compare the post-operative analgesic effects of different combinations of analgesic and anesthetic agents used in the neutering procedure to prolong the healthy life span of cats.

It is a surgery performed using cat ovariohysterectomy surgery. As a result of this operation, mild to moderate pain occurs in animals. The responses and behaviors of animals to pain vary. This requires responses and extensive observation. In order to compare the combinations of painkillers, the animals must be observed very well post-operatively. Pain is a necessity that must be treated. There are many pain relief agents for use before and after the prenatal operation. These painkillers can be used as a single sample or combined with a painting to achieve more effective results in their songs. The aim of the thesis study was to compare the postoperative pain effects of medetomidine, ketamine, isoflurane, meloxicam and medetomidine, butorphanol, isoflurane, meloxicam drug combinations in cats who underwent ovariohysterectomy operations. The study material consisted of healthy female cats (n=20) of different breeds and at least 6 months old, brought to Edrevet Veterinary Clinic for sterilization. By measuring the weight of the cats suitable for the operation, 80µg/kg of medetomidine was administered intramuscularly as a pre-anesthetic, and ketamine at a dose of 0.5mg/kg subcutaneously in the first group, and 0.4mg/kg subcutaneous butorphanol loading in the second group and induction of anesthesia (5%.) and its maintenance (2%) was done with inhalation anesthesia (isoflurane). The distance between the navel and the pubis was divided into three, and the operations in which an incision was made from the middle third of the region were staged. The pain dimensions between the groups after the operation were evaluated according to the "Colorado State University Cat Acute Pain Scale" by measuring the heart rate, respiratory rate and body temperature in the postoperative 0, 1, 2, 3, 4, 6 and 12. Pain

scores and butorphanol findings were higher than the postoperative first and second ketamine groups.

While the pulse and body temperatures were similar between the groups, the respiratory rates differed between the groups.

The subcutaneous subanesthetic and analgesic dose of ketamine is more effective than the analgesic dose of butorphanol.

Keywords: *Pain-postoperative, butorphanol, cat, ketamine, ovariectomy.*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

Nsai	: Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
NDMA	: N-Metil D-Aspartat
COX1	: Siklooksijenaz 1
COX2	: Siklooksijenaz 2

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Colorado Eyalet Üniversitesi Tıp Merkezi Kedilerin Akut Ağrı Skalası... 9	9
Şekil 3. 1 Maske ile %5 İzofluran Uygulaması 29	29
Şekil 3. 2 Endotracheal Tüp ile %2 İzofluran Uygulaması. 30	30
Şekil 3. 3 Enzisyon Hattı ve Deri Dikişi..... 31	31
Şekil 4. 1 Post Operatif İkinci Saat, Butorfanol Uygulanan Üç Numaralı Hasta..... 34	34

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Opioid Reseptörlerin Etkileri (Stein 2016).	18
Tablo 4.1. Ağrı Derecesi Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistik Sonuçlarının Yorumlanması.	35
Tablo 4.2. Nabız Sayılarının Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistik Sonuçlarının Yorumlanması.	36
Tablo 4.3. Solunum Sayılarının Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistik Sonuçlarının Yorumlanması.	37
Tablo 4.4. Vücut Sıcaklık Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistik Sonuçlarının Yorumlanması.	38

1.GİRİŞ

Ovariohisterektomi, veteriner hekimlikte yapılan en yaygın operasyonlardan biridir. Üreme kontrolünün yanı sıra, bu cerrahi işlem pyometra, metritis, meme tümörleri ve üreme bozuklukları durumlarında endikedir. Tüm bu sebeplere ek olarak kedilerde sık ve yüksek sesli miyavlama, yerde yuvarlanma ve de çok kısa bir interöstrus aralığı gibi sebepler, kedi ve sahibi arasındaki ilişkiyi olumsuz etkileyebilmekte ve sahibini üreme kontrolü için bir yöntem aramaya yönlendirebilmektedir. (Oliveira ve ark., 2014).

Kedilerde uygulanan ovariohisterektomi ameliyatı, cerrahi travmanın derecesine göre değişen şiddette ağrı şekillendirir. Bu nedenle dokulara dikkatli ve iyi cerrahi prensiplere bağlı kalınarak yaklaşılmalıdır. Genel anestezi ve uygun analjezi protokolü şiddetle tavsiye edilir. Perioperatif yönetim için birçok seçenek mevcuttur. Ameliyattan sonra 3 güne kadar postoperatif analjezi uygulaması gerekebilir (Mathews ve ark., 2014).

Kedilerde ağrı yönetimi son yıllarda büyük ölçüde önem kazanmıştır. Hayvan refahından taviz vermemek adına anestezi protokolleri kadar analjezik ilaç kombinasyon seçimide önemlidir. Cerrahi prosedürlerin postoperatif ağrıya neden olduğu evrensel olarak kabul edilmektedir ve hem opioidlerin hem de steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'lerin) kedilerde postoperatif ağrıyı hafiflettiği bilinmektedir. Opioid ve NSAI kombinasyonlarının tek başına her iki ilaç türünden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu durumun opioidlerin NSAI'lara göre daha erken dönemde pik etki seviyesine çıkmasını ve ardından NSAI ilaçların daha uzun analjezi süresi sağlamaları ile mümkün olduğu ifade edilmektedir (Polson, 2014). Öte yandan opioid ilaçların erişimlerinin zor olması ve bir takım yan etkileri sebebiyle NSAI ilaçlarla opioid olmayan ağrı kesicilerin kombine etkilerinin araştırılmasına ilgi giderek artmaktadır (Malo, 2023).

2. GENEL BİLGİLER

Kedilerin ovariohisterektomi operasyonu iki farklı yöntem ile yapılmaktadır. Birincisi orta hat yaklaşımı ile linea alba üzerinden yapılan, İkincisi ise lateral yaklaşım ile fossaparaklumbalis bölgelerinden yapılan laparotomi ile gerçekleştirilen operasyonlardır. Ovaryumlar ve uterus çıkarıldıktan sonra yapılan kesi birkaç kat dikiş atılarak kapatılmakta ve işlem tamamlanmaktadır. (Vigneswari, 2020).

Nörolept analjezi ve anestezi, bilişsel işlev bozulmadan serebral korteks düzeyinde nosiseptif uyarının algılanmasını engelleyerek etki gösteren bir yöntemdir. Hafif ve orta şiddetli ağruların tedavileri için tek başına veya bir analjezik ile kombinasyon halinde yatıştırıcı veya hipnotik bir ilacın kullanımı olarak tanımlanmaktadır (Ushanthika, 2022).

Multimodal analjezi, etkinliği en yüksek düzeyde tutarken dozu ve yan etkileri en aza indirilerek optimal bir ağrı yönetimi sağlanmasıdır. Bu kavram kombinasyon halinde kullanıldıklarında sinerjik etkilere sahip olan ve farklı mekanizmalar yoluyla etki gösteren ilaçların kullanılmasına dayandırılmaktadır. Doğru bir multimodal analjezi kombinasyonu için seçilecek ilaçlar ve dozları uygulanacak işlemin sebep olacağı ağrının şiddetine, türüne ve bölgesine göre seçilmelidir. Bu esnada hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalıdır (Young, 2012).

2. 1. Ağrı

Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili, hoş olmayan bir duysal ve duygusal deneyimdir. Hayvanlar ağrılı uyarılara tepki olarak biyokimyalarını, fizyolojik parametrelerini ve davranışlarını değiştiren duysal deneyimler yaşarlar ve gelecekte bu tür uyarılardan kaçınmaya çalışırlar. Hayvanlarda ağrıyı tarif etmek gerekirse, 'Hayvan ağrısı, öğrenilmiş kaçınma ile sonuçlanan ve sosyal davranış da dahil olmak üzere türe özgü davranış özelliklerini değiştirebilen koruyucu motor eylemleri ortaya çıkaran rahatsız edici bir duysal deneyimdir (Landa, 2012). Bazı

hayvan türleri ise ağrı hissetse bile belirgin semptomlar göstermeyebilir; bu belirtileri gizlemek hayatta kalma stratejisinin bir parçası haline gelmiştir (Underwood, 2002).

Ağrı ile ilgili yapılan çalışmalara göre ağrının hayvanlar için, enfeksiyona yatkınlık ve yara iyileşmesini yavaşlatması gibi olumsuz etkileri vardır. Bu nedenle ağrının tanınması son derece önem taşımaktadır (Hekman ve ark., 2012). Ağrı bireyden bireye değişebileceği gibi aynı bireyde değişik zamanlarda da değişebilmektedir (Oğuz, 2005). Ağrının organik bir sebebi her zaman saptanamayacağı gibi, ağrılı uyaranlara karşı verilen cevap; cinsiyet, çevre, tür ve geçmişteki yaşam biçimine göre değişebilmektedir. Bu sebeple ağrının değerlendirilmesi güçtür (Mathews, 2000).

Ağrı fiziolojisinin bilinmesi terapötik açıdan bir zorunluluktur. 1965 yılında Melzack ve Wall ağrıyı kavramanın yolu, beyin ve medulla spinalisteki etkisinin açıklanmasıyla kolaylaşır demişlerdir. Ağrının analjezik ve fiziyojik olarak santral sistemdeki etkisi, dorsal boynuzdaki çeşitli laminalara nosiseptiv giriştir. (Alkan ve Baydaş, 2003)

2. 2. Ağrı Mekanizması

Dokularda hasar oluşturma ihtimali olan uyarılara noksiyus uyarı denir. Deri veya daha derin dokuların nöronları bir noksiyus uyarı aldığı zaman ağrı şekillenir. Yangı, sıcaklık iskemi, mekanik hasarlar, doku hasarlarına ilişkin olarak meydana gelen kimyasallar (prostaglandin, lökotrien, bradikinin, proteolitik enzimler, histamin, setotonin) noksiyus uyarı sayılabilirler. Nosiseptörler bu uyarıyı yanıtlayan reseptörler, uyarının yanıtlanmasına ise nosisepsiyon denir. Ağrı nosisepsiyonun bilinç ile algılanmasıdır. Noksiyus uyarılar, nosiseptörleri ve primer afferent lifleri aktive ederek liflerde nosiseptif impulslara yol açarlar. Bu impulslar omuriliğin dorsal boynuzundaki sinir hücrelerine iletilir. Organizma P maddesi ve kolesistokinin gibi nöral hormonlar aracılığı ile ağrılı uyaranı kontrol altına almaya çalışır. İmpuls eğer ağrı eşliğinin üstündeyse merkezi sinir sistemine afferent lifler aracılığı ile iletilerek talamus ve beyin duyu korteksine iletilir ve böylece impuls bilgisel kodlara çevrilerek ağrı algılanmış olur. (Koç ve ark., 2021)

2. 3. Ağrı Reseptörleri

Ağrı reseptörleri tüm vücutta bulunmasına karşın homojen bir dağılım göstermemektedir. Dişin dentin tabakası, kulak zarı, kornea, periost, pankreas ve idrar yolları gibi vücudun belli bölgelerinde daha fazla sayıda sinir sonlanmaları bulunmaktadır. Bu reseptörler Mekanoreseptör Basınç-temas veya kas gerginliği gibi mekanik uyarılara karşı, Termoreseptör sıcaklık değişikliklerine (soğuk, sıcak) karşı, nosiseptör fiziksel veya kimyasal uyarılara karşı oluşan doku hasarı sonucu, fotoreseptör ışığa karşı ve kemoreseptörler ise kimyasal maddelere karşı duyarlıdır (İzel, 2019).

Nosiseptörlerde sensitizasyon, periferik dokuların zedelendiğinde ağrılı uyarılara verilen cevabın artmasıdır. Yani zedelenen dokudan salgılanan kimyasallar nosiseptörlerin uyarım eşiğini düşürür. Bu olay hiperaljezidir. Zedelenmiş dokulardaki hassasiyetin artmasına primer hiperaljezi bu dokuların çevresindeki sağlam dokunun hassasiyetinin artmasına sekonder hiperaljezi denir. Örneğin hareket esnasında eklemlerdeki nosiseptörler sessizdirler fakat eklemde inflamasyon varsa normal eklem hareketinde bile nosisepsiyon şekillenir (Cafer, 1993).

2. 4. Ağrı Sınıflandırılması

2.4.1 Zamanına Göre Ağrı

Akut ağrı, doku hasarı sonucu oluşan noxious stimulusla ilgilidir; lezyonla birlikte ortaya çıkar ve iyileşme süreci ile uyumlu olarak giderek azalır ve kaybolur. Akut ağrı ile neden olan lezyon arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki vardır. Akut ağrının tanı ve sağaltımı daha kolaydır. Akut ağrı, iyileşme süreci boyunca sürer, hasarlı doku iyileşince kısa süre içerisinde kaybolur veya etkili medikal ya da cerrahi sağaltımla genellikle günler ve haftalar içinde düzelir. Yetersiz sağaltım sonucu veya ağrıya neden olan patofizyolojik olayın ilerlemesi sonucu, ağrının kronikleşmesine yol açabilir. (Hande, 2021; Oğuz, 2005)

Kalp atış hızı, arteriyel kan basıncı, plazma kortizol ve katekolamin seviyeleri gibi nesnel ölçümler akut ağrı ile ilişkilendirilmiştir; ancak, stres, korku ve anestezi ilaçlarının bunları etkilediği unutulmamalıdır. Bu nedenle, ağrının değerlendirilmesi öncelikle subjektiftir ve davranışsal belirtilere dayanmaktadır. (Mathews ve ark., 2014)

Kronik ağrı, kesin sınırları olmayan, vücudun çeşitli bölgelerine az ya da çok yayılmış şekildeki duygu sıkıntısını temsil eder. Kronik ağrının belirgin bir nedeni veya başlangıcı olmayabilir. Kronik ağrı, ağrının nedenine yönelik olarak yapılan tedavilere cevap vermeyebilir. (Hande, 2021)

Kronik ağrıda psikolojik ve davranışsal faktörlerde rol oynamaktadır. Kronik ağrının nedenleri arasında dejeneratif, otoimmün, metabolik, neoplastik, enfeksiyöz hastalıklar, travma sonucu oluşan sinir hasarı ve psikojenik etkenler sayılabilir. Bazen de hiçbir neden bulunamaz. (Oğuz, 2005)

2.4.2 Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı

Nosiseptif Ağrı Nosiseptif ağrılar, sağlam bir sinir sistemindeki özel reseptörlerin (nosiseptörlerin) uyarılması sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaktadır. Somatik ve Viseral ağrı olarak iki çeşiti vardır.

Somatik ağrı, sinir lifleriyle taşınan ağrı anlamına gelmektedir. Deri, kaslar, bağlar, eklemler ve kemiklerde hissedilen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Ani başlar, keskindir, iyi lokalize edilebilir.

Viseral Ağrı İç organlardan kaynaklanan ağrıdır ve ilgili organlardan farklı bir yerde hissedilen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Yavaş başlar; künt, sızlayıcı ve yaygındır. İyi lokalize edilemez, yanılmalara neden olabilir. Bulantı kusma gibi otonomik belirtiler ağrıya eşlik edebilir.

Nonnosiseptif ağrılar sinir dokusu kaynaklı ağrılardır; bu nedenle nöropatik ağrı olarak da isimlendirilirler. Nöropatik Ağrı Sinir liflerinin yapısındaki değişiklikler

ve periferik veya santral sinirsistemi hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu tür ağrılar diyabet, zona ve kanser hastalarında görülebilmektedir. (İzel, 2019, Oğuz, 2005)

Deafferentasyon ağrısı: Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoriyal uyarıların iletiminin merkezi sinir sistemine akışının kesilmesiyle ortaya çıkar. Talamik ağrılar, brakial pleksus avulsiyonu sonucu ortaya çıkan ağrılar deafferentasyon ağrılarına örnek olarak verilebilir.

Sempatik ağrı: Sempatik sinir sistemi uyarılması ile meydana gelir. Damar kaynaklı ağrılar ve kozalji örnek olarak verilebilir. Kozalji, periferik sinir dokusunun hasarı sonucu ortaya çıkan yanıcı karakterdeki bir ağrıdır. (Oğuz, 2005)

2.5 Kedilerde Ağrının Tespiti

Farklı ağrı kontrolü modellerine ilişkin herhangi bir tartışma sunulmadan önce, hastaların ağrı düzeyinin nasıl değerlendirileceği tartışılmalıdır. Günümüzde çok sayıda değerlendirme yöntemi mevcuttur ve elbette söz konusu ağrı olduğu için hiçbiri mükemmel değildir. İnsan hastalarda, hastanın kendi ağrısını değerlendirmesine ve bu ağrıya bir sayı atmasına izin veren görsel analog ağrı skalası şu anda kullanılan en yaygın skaladır. Ancak bu, bakıcıyla aynı dili konuşan hastalarda bile sorunlu olabilir. Hastaların ağrı deneyimine ilişkin farklı toleransları ve beklentileri vardır ve 10 üzerinden 5'lik bir ağrı düzeyi genellikle farklı insanlar için farklı etkilere sahiptir ki hayvanlarda ağrı değerlendirmesi yapmak insana nazaran çok daha zor bir işlemdir. Bu nedenle, hayvanların nasıl ağrı gösterdiğini anlamak, hastayı ne zaman ve nasıl tedavi edeceğini bilme açısından çok önemlidir (Fossum, 2012).

Ağrı değerlendirmesi, hastaların genel sağlığı ve refahı için çok önemlidir. Doğru bir ağrı tedavisi yapabilmek için vücut sıcaklığı, solunum şekli, nabız atımı gibi muayene sonuçlarının yanında davranışsal olarak hastaları çok iyi gözlemek gereklidir. İnsanlarda ağrı algısında önemli bir rol oynayan duygusal etkiler muhtemelen kedilerde de benzer şekilde etki göstermektedir. Bu nedenle, kedi dostu yaklaşım tekniklerinin ve sessiz, temiz ve sıcak bir ortamın ağrının duygusal yönünü iyileştirmeye yardımcı olabileceğini varsaymak mantıklıdır. Ağrının bilişsel yönünü ise önceki deneyimler veya bilgilerin etkisi ile ortaya çıkar. Bu sebeplerden dolayı

kedilerde ağrının doğru değerlendirilmesi zordur. İştahdaki değişiklikler diğer bir önemli fizyolojik göstergedir; ağrılı kedilerin iştahının azaldığı kanıtlanmıştır ancak bazı kediler ağrıları olmasa bile sadece yemek yemeyi istemiyor olabilir. Artan ağrıya bağlı kortizol konsantrasyonlarını klinik ortamda izlenmesi her zaman pratik değildir (Steagall, 2018). Fizyolojik değişiklikler, örneğin, kalp ve solunum hızları, gözbebeği boyutu kedilerde akut ağrı ile zayıf bir şekilde ilişkilidir. Çünkü kaygı, stres ve korku, özellikle klinik ortamında bu değişkenleri etkileyebilmektedir (Quimby, 2011). Kedilerde utangaç veya korkulu ve agresif davranış gösterme gibi tavırlar hastaların gerçekten ağrılı olup olmadıklarını veya davranışlarının ağrı değerlendirmesini etkileyip etkilemediğini ayırt etmek için zorlayıcı kriterler olabilmektedir (Buisman, 2017). Bu nedenle, ağrı değerlendirmesi kedilerde genellikle öznel davranış değişiklikleri gözlemlenerek yapılır. Kedi ile dinamik ve etkileşimli bir şekilde uyarılmış tepkiler (palpasyona tepki) en iyi değerlendirmeyi sağlayabilir. Ancak dinlenen kediler ağrı değerlendirmesi için rahatsız edilmemelidir. Ağrı ve disforiyi kedilerde ayırt etmek zor olabilir. Disfori genellikle yüksek dozda opioid uygulamasıyla ilişkilendirilir ve diğer olumsuz duygusal durumların yanı sıra çevreye karşı kızgınlık, huzursuzluk ve ajitasyon gibi davranışsal değişiklikler olarak kendini gösterir. Ağrı ve disforiyi ayırt etmek için bir analjezik müdahale uygulanabilir, gözlemlenen davranışlarda bir azalma ağrının varlığını gösterir, oysa davranışlarda değişiklik olmaması veya kötüleşme disforiyi düşündürür. Başka bir seçenek olarak, farmakolojik ajanın tersine çevrilmesi veya sakinleştirici verilmesi önerilir; opioidlerin etkileri naloksan gibi bir opioid antagonistinin uygulanmasıyla antagonize edilebilir ancak daha sonra sürekli ağrı değerlendirmesi yapılmalıdır (Steagall, 2018).

2. 5. 1. Ağrıya Davranışsal ve Fizyolojik Tepkiler

Davranışsal olarak;

Ses: İnleme, sızlanma, hırıltı, mırıltı

Yüz ifadesi: Sabit veya donuk bakış, şaşkı gözler, genişlemiş pupil, çatık kaş

Vücut duruşu: Kamburluk, sabit duruş ve diğer anormal pozisyonlar

Aktivite: Huzursuz veya kısıtlı hareket, titreme

Tutum: Saldırganlık, korku, çekingenlik, rahat pozisyon arayışı, yarayı veya ağrıyan uzuvları korur, ağırlık bindirmez, yalama, ısırma

İştah: Genellikle Azalma eğilimindedir

İdrar ve bağırsak alışkanlıkları: Poliüri, idrar kaçırma veya kum kabı dışına ürinasyon

Tüy yapısı: Tüylerde parlaklık kaybı, dağınık görünüm

Fizyolojik olarak;

Kardiyovasküler sistem: Artan kalp hızı ve kan basıncı, vazokonstriksiyon

Pulmoner sistem: Artan solunum hızı, yüzeysel solunum

Sindirim sistemi: İştahsızlık, salivasyon, kusma, ishal veya kabızlık, anal bezlerin boşaltılması

Kas-iskelet sistemi: Kaslarda gerginlik, titreme

Bağışıklık sistemi: Azalmış direnç, stres lökogramı, artan metastaz

Nöroendokrin sistem: Artan katabolizma, azalmış anabolizma

2.5.1.1. Colorado Üniversitesi Kedilerin Akut Ağrı Skalası

Colorado Üniversitesi Akut Ağrı Skalası sözlü ve görsel betimlemelerle kullanıcı dostu bir skala olarak tasarlanmıştır. Kedi popülasyonunu ele almak için tasarlanmış ilk ölçektir. 0'dan 4'e kadar sayısal bir skaladır. Hem gözlemsel hem de uygulamalı bölümlere sahiptir. Vücut gerginliğini değerlendirmek için bir bölüm de dahildir (Fossum, 2012).

Colorado Üniversitesi akut ağrı ölçeğinin içinde diğer ağrı ölçeklerinden farklı olarak az sayıda ağrı ölçeğinde bulunan ensizyon bölgesinin palpasyonunu içeren kısım da bulunmaktadır. Ensizyon bölgesinin palpasyonunun ağrının değerlendirmesinde oldukça önemli bir gösterge olduğu bilinmektedir (Al-Gizawiy ve Rude, 2004).

2.5.1.2. UNESP-Botucatu-MCPS Kedi Ağrı Skalası

1. Alt Ölçek- Ağrı İfadeleri (0-12)

A - Kedi uzanıyor ve sessiz ama kuyruğunu hareket ettiriyor

B - Kedi pelvik uzuvlarını kasar ve uzatır veya karın kaslarını kasar

C - Kedinin gözleri kısmen kapalı

D - Kedi cerrahi yarayı yalar veya ısırır

Yukarıdaki tüm davranışlar yoktur 0

Yukarıdaki davranışlardan birinin varlığı 1

Yukarıdaki davranışlardan ikisinin varlığı 2

Yukarıdaki davranışlardan üçünün veya hepsinin varlığı 3

Operasyon Bölgesi Palpasyonu Yanıtı

Ameliyat yarasına dokunulduğunda veya basıldığında kedi tepki vermez veya cerrahi öncesi yanıtta değişiklik olmaması durumunu içerir (eğer bazal değerlendirme yapılmışsa). 0

Kedi, ameliyat yarasına dokunulduğunda tepki vermez, ancak basıldığında tepki verir. Ses çıkarabilir ve/veya ısırmaya çalışabilir 1

Kedi ameliyat yarasına dokunulduğunda ve basıldığında tepki verir. Ses çıkarabilir ve/veya ısırmaya çalışabilir 2

Gözlemci ameliyat yarasına yaklaştığında kedi tepki verir. Ses çıkarabilir ve/veya ısırmaya çalışabilir. Kedi cerrahi yaranın palpasyonuna izin vermiyor 3

Abdomen bölgesi palpasyon yanıtı

Karın/böğre dokunulduğunda veya basıldığında kedi tepki vermez veya cerrahi öncesi yanıtta değişiklik olmaması (eğer bazal değerlendirme yapılmışsa). Karın/yan kısım gergin değil 0

Kedi, karnına/böğrüne dokunulduğunda tepki vermez, ancak bastırıldığında tepki verir. Karın/yan kısım gergin 1

Kedi, karnına/böğrüne dokunulduğunda ve basıldığında tepki verir. Karın/yan kısım gergin 2

Gözlemci karına/yan kısma yaklaştığında kedi tepki verir. Ses çıkarabilir ve/veya ısırmaya çalışabilir. Kedi, karın/böğür palpasyonuna izin vermez 3

Sesli iletişim tepkileri

Kedi sessizdir, uyarıldığında mırıldanır veya gözlemciyle etkileşime girerken miyavlar ama hırlamaz, inlemez veya tıslamaz 0

Kedi kendiliğinden mırlıyor (gözlemci tarafından uyarılmadan veya dokunulmadan) 1

Kedi, gözlemci tarafından tutulduğunda hırlıyor, uluyor veya tıslıyor (gözlemci tarafından vücut pozisyonu değiştirildiğinde) 2

Kedi kendiliğinden hırlıyor, uluyor, tıslıyor (gözlemci tarafından uyarılmadan veya dokunulmadan) 3

2. Alt Ölçek- Psikomotor değişim (0-12)

Duruş

- Kedi, kasları gevşemiş doğal bir duruşta (normal hareket eder) 0
- Kedi doğal bir duruşta ama gergin (az hareket ediyor veya hareket etmekte isteksiz) 1
- Kedi sırtı kemerli ve başı aşağı gelecek şekilde oturuyor veya göğse yaslanmış durumda; veya
- Kedi, pelvik uzuvları uzatılmış veya kasılmış olarak dorso-lateral yaslanmış durumdadır. 2
- Kedi rahat bir duruş bulmak için vücut pozisyonunu sık sık değiştirir 3

Refah

- Kedi rahat, uyanık veya uykuda ve uyarıldığında etkileşime giriyor (gözlemciyle etkileşime giriyor veya çevresiyle ilgileniyor) 0
- Kedi sessizdir ve uyarıldığında biraz alıcıdır (gözlemciyle çok az etkileşime girer veya çevresiyle pek ilgilenmez) 1
- Kedi sessizdir ve "çevreden kopuktur" (uyarıldığında bile gözlemciyle etkileşime girmez veya çevreyle ilgilenmez) Kedi, kafesin ark.,asına bakıyor olabilir 2
- Kedi rahatsız, huzursuz (vücut pozisyonunu sık sık değiştirir) ve uyarıldığında biraz alıcı veya "çevreden kopuk", kedi kafesin ark.,asına bakıyor olabilir 3

Hareketlilik

- Kedi normal hareket eder (kafes açıldığında hemen hareket eder; kafesin dışında uyarıldığında veya dokunulduğunda kendiliğinden hareket eder) 0

- Kedi normalden daha fazla hareket eder (kafesin içinde sürekli olarak bir yandan diğer yana hareket eder) 1
- Kedi normalden daha sessizdir (kafesi terk etmekte tereddüt edebilir ve kafesten çıkarılırsa geri dönme eğilimi gösterir, uyarıldıktan veya dokunulduktan sonra kafesin dışına biraz hareket eder) 2
- Kedi hareket etmeye isteksizdir (kafesi terk etmekte tereddüt edebilir ve kafesten çıkarıldığında geri dönme eğilimindedir, uyarıldığında veya dokunulduğunda bile kafesin dışına hareket etmez) 3

Davranış ve tepki

A - Memnun: Kedi uyanık ve çevresiyle ilgileniyor (çevresini keşfediyor), gözlemciye karşı ark.,adaş canlısı ve etkileşime girebilir (uyaranlarla oynuyor ve/veya bunlara tepki veriyor).

Not: Kedi başlangıçta onu acıdan uzaklaştırmak için gözlemciyle oyunlar aracılığıyla etkileşime girebilir.

B - İlgisiz: Kedi, gözlemci ile etkileşime girmez (oyuncaklarla ilgilenmez veya biraz oynar; gözlemcinin çağrılarına veya vuruşlarına cevap vermez). Oyun oynamayı sevmeyen kedilerde, gözlemci ile etkileşimi çağrılara ve vuruşlara tepkisine bakarak değerlendirilir.

C - Kayıtsız: Kedi çevresiyle ilgilenmez (meraklı değildir, çevresini keşfetmez). Kedi başlangıçta çevresini keşfetmekten korkabilir. Gözlemcinin kediyi tutması ve kendi kendine hareket etmesi için teşvik etmesi gerekir (kediyi kafesten çıkarması veya vücut pozisyonunu değiştirmesi).

D - Endişeli: Kedi korkmuştur (saklanmaya veya kaçmaya çalışır) veya gergindir (sabırsızlık gösterir ve okşandığında veya dokunulduğunda hırlar, ulur veya tıslar).

E - Agresif: Kedi agresiftir (okşayınca veya dokunulduğunda ısırmaya veya tırmalamaya çalışır)

- Zihinsel durumun varlığı A 0
- B, C, D veya E zihinsel durumlarından birinin varlığı 1
- B, C, D veya E zihinsel durumlarından ikisinin varlığı 2
- B, C, D veya E zihinsel durumlarının üçünün veya tümünün varlığı 3

Alt ölçek 3: Fizyolojik değişkenler (0 – 6)

Arter kan basıncı

- Ameliyat öncesi değerin %0 ila %15 üzerinde 0
- Ameliyat öncesi değeri 1'in %16 ila %29 üzerinde
- Ameliyat öncesi değeri 2'nin %30 ila %45 üzerinde
- Ameliyat öncesi değeri 3'ün > %45 üzerinde

İştah

- Kedi normal yemek yiyor 0
- Kedi normalden fazla yiyor 1
- Kedi normalden az yiyor 2
- Kedi yemekle ilgilenmiyor 3

Skalay kullanma talimatı

Başlangıçta kedinin davranışını kafesi açmadan gözlemleyin. Dinleniyor mu yoksa aktif mi? Çevresiyle ilgili veya ilgisiz, sessiz veya sesli (Davranış ve tepki bölümü kontrolü bu esnada yapılır). Kafesi açın ve kedinin hızla dışarı çıkıp çıkmadığını veya kafesi terk etmekte tereddüt edip etmediğini gözlemleyin. Kediye yaklaşın ve tepkisini değerlendirin, arkadaş canlısı, agresif, korkmuş, kayıtsız veya sesli olabilir. Kediye dokunun ve onunla etkileşime geçin, iletişime açık olup olmadığını kontrol edin. Kedi kafesi terk etmekte tereddüt ederse, onu uyarılarla (ismiyle çağırın ve okşayın) ve el yordamıyla (vücut pozisyonunu değiştirin veya kafesten çıkarın) hareket etmeye teşvik edin. Kafesin dışındayken, kedinin kendiliğinden, çekingen bir şekilde hareket edip etmediğini veya hareket etmeye isteksiz olup olmadığını gözlemleyin. Ona lezzetli yiyecekler sunun ve tepkisini gözlemleyin. Son olarak, kediyi yan veya sternal pozisyonda yatırın ve arteriyel kan basıncını ölçün. Abdomene ilk dokunulduğunda (parmaklarınızı bölge üzerinde kaydırın) ve sırayla hafifçe bastırıldığında (bölgeye doğrudan baskı uygulayın) kedinin tepkisini değerlendirin. Bir süre bekleyin ve kedinin ameliyat yarasının palpasyonuna verdiği tepkiyi değerlendirmek için aynı işlemi yapın. Ameliyattan hemen sonraki dönemde iştahı değerlendirmek için, anesteziden çıktıktan hemen sonra başlangıçta az miktarda lezzetli yiyecek verin. Çoğu kedi, ağrının varlığından veya yokluğundan bağımsız olarak normal bir şekilde yemek yer. Biraz bekleyin, tekrar mama verin ve kedinin tepkisini gözlemleyin (Brondani, 2013).

2.6. N.S.A.I. Ajanlar

NSAI ilaçlar analjezik olarak postoperatif ve posttravmatik durumlar sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca kronik ağrılarda, romatoid ve osteoartrit gibi vakalar da uzun süreli kullanılabilirler. N.S.A.I. ilaçların analjezik etkileri araziidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı prostanoidlerin (tromboksan, prostasiklin, prostaglandin) şekillenmesini katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmelerine dayanmaktadır. Siklooksijenaz enziminin Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) adında iki adet isoformu mevcuttur. Siklooksijenaz-1 renal kan akımının dñzenlenmesi ve gastrik mukus sentezinin dñzenlenmesi gibi fizyolojik gñrevleri mevcuttur. Siklooksijenaz-2 ise yangılı dokulardaki prostaglandinlerin ve prostanoidlerin sentezlenmesinde rol oynar. N.S.A.I. ilaçlar COX-1 ve COX-2 enzimlerine etki etmelerine gñre sınıflandırılmaktadırlar. (Erol ve ark., 2014).

COX-2 enziminin keşfinden sonra COX-1'e gñre daha az yan etkisi olduğu var sayılarak yaygın bir şekilde insan ve hayvanlarda kullanılmaya başlanılmıştır. Bununla birlikte insanlarda yan etkilerle ilgili yapılan yeni araştırmalar bu durumun tekrar gñzden geçirilmesini zorunlu kılmıştır. Örneğin, insan hastalarda COX-2 seçici ilaç rofekoksib kullanımı, miyokard enfarktüsü, kardiyak trombüs ve ani ölüm gibi trombotik kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde artırmıştır (Mukherjee ve ark., 2001). Benzer şekilde, köpeklerde gastrointestinal perforasyon, özellikle yüksek dozlarda uygulandığında veya diğer N.S.A.I.'ler ile kombine edildiğinde, bir COX-2 seçici ilaç olan derakoksibin uygulanması ile ilişkilendirilmiştir (Lascelles ve ark., 2005). Bu bilgilere dayanarak, bir COX-1 seçici N.S.A.I., bir COX-2 seçici N.S.A.I.'den daha fazla soruna neden olabilir fakat belirli durumlarda bunun tersi de geçerlidir. (Egger ve ark., 2013)

2.6.1. Yan Etkiler ve Kontra Endikasyonlar

NSAI kullanımına bağlı ciddi yan etkiler olabilir. Çoğu NSAI için dar bir terapötik indeks vardır ve güvenli kullanım için etkilenen organ sistemleri ve ilişkili klinik toksisite belirtileri hakkında kapsamlı bir bilgi gereklidir. En yaygın olarak Gastrointestinal, renal ve hepatik sistemlerde NSAI toksisitesi şekillenebilir, ancak pıhtılaşma, hematopoetik ve kas-iskelet sistemleri de etkilenebilmektedir (Egger ve ark., 2013).

Gastrointestinal sistemde, mukozanın düzgün çalışması ve onarımı için hem COX-1 hem de COX-2 gereklidir. Ek olarak mukozal kan akışını ve epitel hücrelerinin dönüşümünü düzenlemeye yardımcı olurlar (Simmons ve ark., 2004).

Prostaglandinler, özellikle sistemik hipotansiyon dönemlerinde renal kan akışını ve glomerüler filtrasyonu düzenler. Yeterli renal perfüzyonu sürdürmek için hem COX-1 hem de COX-2 enzimleri gereklidir. Renal prostaglandin üretiminin nonsteroid antiinflatuarlar tarafından baskılanması, otoregölasyonu bozabilir ve renal iskemiye neden olabilir.

NSAI'ler karaciğerde metabolize edilir ve aşırı doz hepatotoksisiteye yol açabilir. Uzun süreli olarak NSAIİ reçete edilen hastalarda karaciğer enzim aktivitesi periyodik olarak değerlendirilmelidir ve özellikle tedavi kesildikten sonra değerler normale dönerse, aktivite başlangıcına göre üç ila beş kat artış hepatotoksisiteyi gösterebilir (Egger ve ark., 2013).

Tromboksan, uygun trombosit işlevi için gereklidir ve COX-1 enzimi aracılığıyla üretilir. COX-1'i güçlü bir şekilde baskılayan NSAI'lerin trombositler ve pıhtı oluşumu üzerinde önemli etkileri olabilir. Aspirinin trombosit agregasyonunu engelleyebildiği iyi bilinmektedir ve bu amaçla terapötik olarak kullanılmaktadır (Brainard ve ark., 2007).

NSAI'lerin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisine ilişkin tartışmalar devam etmektedir (Pountos ve ark., 2012.) Kısa süreli NSAI kullanımı ağrı yönetimi için güvenli ve etkili bir yol olarak kabul edilmektedir (Kurmis ve ark., 2012). Kemik

ağrısının tedavisi için NSAİ'lerin kullanımının opioidler kadar etkili olduğu gösterilmiştir ve bazı insan çalışmaları ağrı skorlarında daha büyük bir azalma olduğunu göstermiştir (Camu ve ark., 2002).

2.6.1 Meloksikam

Enjektabl, oral ve transmukozal sprey formülasyonları mevcuttur. Paranteral olarak 0.1-0.2mg/kg tek bir doz ile 20 saat boyunca etkilidir. Günde bir kez kullanılır. Siklooksijenazı bloke ederek analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkiler sağlar. Gastrointestinal operasyon geçirmiş, gastrointestinal bozukluğa sahip, kanama bozuklukları ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez. Preoperatif olarak kullanıldığında hastanın operasyon boyunca kan basıncının normal düzeylerde olmasına dikkat edilmelidir. Kan basıncı normal sınırlar içinde değilse postoperatif olarak kullanımı önerilmemektedir (Shelby, 2022).

İki retrospektif çalışma, oral meloksikam ile uzun süreli tedavinin, önceden stabil kronik böbrek hastalığı olan kedilerin yaşam süresini kısaltmadığını ve böbrek hastalıklarını kötüleştirmediğini ortaya koymuştur. Ayrıca meloksikam hemostazi diğer NSAİ'lara göre minimal düzeyde etkilemektedir (Eger, 2013).

2.7 Opioid Ajanlar

"Opium" Yunancadan türetilmiştir ve "meyve suyu" anlamına gelir. İlk keşfedilen opioid ajan olan morfin (1804-Alman farmakolog, Friedrich Sertürner) *Papaver somniferum* (haşhaş) bitkisinden elde edilir. Diğer doğal kökenli alkaloidler arasında kodein, tebain, papaverin ve noskapin bulunur. Opioid ajanlar opioid reseptörlerine bağlanabilen ve morfin benzeri bir etki üretebilen doğal veya sentetik tüm ekzojen maddelerdir. Opioidler dokunma, propriyosepsiyon veya bilinç kaybı olmaksızın analjezi üretebilir. Opioidler genellikle opioid agonistleri, agonist-antagonistleri ve antagonistleri olarak sınıflandırılır. (Egger ve ark., 2013)

Opioid reseptör sistemi iştahın düzenlenmesi, termoregülasyon, stres tepkileri, solunum kontrolü ve ağrının ayrılmaz bir parçasıdır (Pattinson, 2008).

Opioid reseptörleri, Long guanin (G) protein-bağlı reseptör ailesine aittir. Opioid G-protein reseptörleri, protein biriminin iç ucu, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını kapatan, potasyum akışını uyaran ve siklik adenozin monofosfat üretimini azaltan hücre sinyal basamaklarına bağlı yedi transmembran biriminden oluşur. Bu eylemler genellikle hücrenin hiperpolarizasyonu yoluyla nöronal uyarılabilirliğini azaltır ve asetilkolin, dopamin, norepinefrin, madde P ve GABA dahil olmak üzere nörotransmitterlerin salınımını engeller. (Egger ve ark., 2013) Memelilerde üç tip opioid reseptörü 'Mu (μ veya MOP), Kappa (κ veya KOP) ve Delta (δ veya DOP)' tanımlanmıştır. Reseptör proteinlerinin her biri bağımsız bir gen tarafından kodlanır (Maddison ve ark., 2008). Opioid reseptörler, merkezi ve periferik nöronlar ayrıca nöroendokrin (hipofiz, adrenal), immün ve ektodermal hücreler tarafından eksprese edilirler.

Tablo 2. 1. Opioid reseptörlerin etkileri (Stein, 2016).

	Etkilenen bölge	Etki
Mu	Sistemik etki	Analjezi, öfori, konstipasyon, respiratoral depresyon
Mu	Periferal etki	Analjezi, konstipasyon, yangı baskılama
Delta	Sistemik etki	Analjezi, konvulzyon
Delta	Periferal etki	Analjezi, konstipasyon
Kappa	Sistemik etki	Analjezi, diurezis, disfori
Kappa	Periferal etki	Analjezi, yangı baskılama

Opioid agonistleri, periferik (topikal, eklem içi), nöraksiyel (intratekal, epidural, intraserebroventriküler) veya sistemik (intravenöz, oral, subkutan, sublingual, transdermal) uygulama sonrası ağrıyı etkili bir şekilde inhibe edebilir. Yaygın olarak bulunan opioid ilaçlardan; morfin, kodein, metadon, fentanil ve bunların türevleri esas olarak mu reseptör agonistleridir (Stein 2016). Agonist/antagonistler (buprenorfin, butorfanol, nalbufin, pentazosin) düşük dozlarda agonist olarak ve yüksek dozlarda (aynı veya farklı bir reseptör tipinde) antagonistler olarak hareket edebilir. Bu tür bileşikler tipik olarak analjezi için tavan etkileri sergilerler ve saf bir agonist ile birlikte uygulandıklarında akut yoksunluk sendromunu ortaya çıkarabilirler. Üç opioid reseptör tipinin tümü analjeziye aracılık eder ancak farklı yan etkileri vardır. Bu büyük olasılıkla, merkezi ve periferik organ sistemlerinin farklı bölümlerindeki reseptörlerin değişken bölgesel dağılımı ve fonksiyonel aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, mu reseptörleri solunum depresyonu, sedasyon, öfori, mide bulantısı, idrar retansiyonu, safra spazmı ve kabızlığa aracılık ederken; kappa reseptörleri disfori, yatıştırıcı ve idrar söktürücü etkilere aracılık eder ve delta reseptörleri, solunum depresyonu ve konvülsiyonlara aracılık edebilir. Saf agonistlerin uzun süreli uygulanması ile tolerans ve fiziksel bağımlılık meydana

gelebilir ve ilacın aniden kesilmesi veya antagonist uygulanması yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioid reseptör antagonistleri, opioid ilaç tedavilerinin yan etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak için kullanılmıştır. Örneğin cerrahi ve kanser hastalarında en sık görülen yan etkilerden kabızlığın tedavisinde naloksan(selektif olmayan antagonist) müşil ilaçlarıyla birlikte kullanılır. (Zöllner, 2006).

2.7.1 Agonistler (Remifentanil, sufentanil, alfentanil, tapentadol)

2.7.1.1. Morfin

Morfin tam bir agonisttir ve Mu, Kappa ve Delta opioid reseptörlerine etki eder. Göreceli hidrofilikliğı nedeniyle merkezi sinir sistemine yavaş bir geçiş yapar; ancak gecikme süresi klinik olarak önemsizdir ve 3-4 saatlik boyunca süren bir etkisi vardır (Egger ve ark., 2013).

2.7.1.2. Pethidine (Meperidine)

Meperidin, fenilpiperidinin sentetik bir türevidir, yapısal olarak atropine benzer ve klinik olarak faydalı bir spazmolitik etkiye sahiptir. Mu ve Kappa opioid reseptörlerinde bir agonisttir ve başlıca etkileri morfine benzer. Meperidin, morfinin onda biri etkiye sahiptir, ancak eşdeğer dozlarda benzer derecede sedasyon, mide bulantısı ve solunum depresyonu üretir (Wilson ve ark., 2007).

2.7.1.3. Hidromorfon

Hidromorfon saf bir opioid agonistidir. Morfinden 5-10 kat daha güçlüdür ve etki açısından oksimorfona benzerlik gösterir (Pettifer ve Dyson, 2000). Daha ucuz olması ve benzer özelliklere sahip olması nedeniyle Kuzey Amerika'nın veteriner uygulamalarında büyük ölçüde oksimorfonun yerini almıştır. (Wright ve ark., 2001) Köpeklerde hiperventilasyon, defekasyon ve kusmaya neden olur. IM hidromorfon

enjeksiyonundan 15 dakika önce asepromazin uygulamasıyla kusma insidansı %18'e düşürülebilirken, ilaçlar aynı anda enjekte edildiğinde %45'tir. (Valverde ve ark., 2004). Diğer opioidlerde olduğu gibi, IV enjeksiyonda kusma merkezi üzerindeki inhibitör etki baskın olduğu için genellikle kusma görülmez (Robertson ve ark., 2009). Köpekler için 2 saatlik I.V. doz (0.1 mg/kg) veya (0.03 mg/kg/saat) infüzyon hızı önerilir (KuKanich ve ark, 2008a). Kedilerde, hidromorfon etkili bir analjeziktir ancak hafif ağrılarda kullanıldığı zaman ağrı ortadan kalksa bile hasta disforik hale gelebilir. 0.1 mg/kg'lık bir IV dozundan sonra, hidromorfonun plazma konsantrasyonu 6 saat içinde ölçülebilen limitlerin altına düşer ancak antinosiseptif etkiler uygulamadan 15 dakika sonra ortaya çıkar ve 7,5 saat sürer (Wegner ve ark., 2004). 0.1mg/kg hidromorfonun kedilere deri altı uygulaması, IV veya IM yollar kadar etkili değildir hatta hipertermi, disfori ve kusma gibi olumsuz etkilerle birlikte daha yavaş başlayan (2 saatten az) ve daha kısa süren (3.5 saat) antinosisepsiyon şekillenir (Robertson ve ark., 2009).

2.7.1.4. Oksimorfon

Morfinden on kat daha güçlü bir opioid agonistidir ve köpeklerde histamin salınımına neden olduğu bildirilmemiştir. Sedasyonun yanı sıra köpeklerde hiperventilasyon ve disfori belirtileri gösterebilir. IV enjeksiyon bradikardiye ve hipovolemik köpeklerde bile artan sistemik vasküler direnç sebebiyle arteriyel kan basıncında artışa neden olur. Artan solunum hızı ve azalan alveolar ventilasyon sonucu kan karbondioksit seviyesi artış gösterirken oksijen seviyesi ise düşüş gösterir (Egger ve ark., 2013).

2.7.1.5. Fentanil

Fenilpiperidin türevi fentanil oldukça lipofiliktir ve morfinden 75-125 kat daha güçlüdür. Fentanil, lipofilik yapısından dolayı morfine göre daha hızlı etki ve eliminasyona sahiptir. Pulmoner ilk geçiş etkisine sahiptir ve %75'i akciğerlere alınır ve depolanır. Sık dozlama veya uzun süreli infüzyonlarla depolandığı bölgeler doymuş hale gelir ve plazma konsantrasyonu iki kat daha yavaş bir düşüş gösterir. (Sano ve

ark., 2006). Kedilerde optimal analjezik plazma konsantrasyonunun 1.07 ng/mL'den büyük olduğu kabul edilmektedir (Robertson ve ark., 2005b). 0.95 ng/mL'den yüksek plazma fentanil konsantrasyonları köpeklerde analjeziktir (Robinson ve ark., 1999).

2.7.1.6. Tramadol

Serotonin ve norepinefrin alımını da inhibe eden atipik bir opioid agonisti olarak sınıflandırılır. (Kukanich ve Papich, 2004). Tramadol, morfinin onda biri etkiye sahiptir ve hafif ila orta şiddette ağrının tedavisi için en ideal opioid ajandır (Mastrocinque ve Fantoni, 2003). Az sayıda solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal etkiye sahiptir, öksürük önleyici olarak kullanılabilir ve hafif yatıştırıcı özelliklere sahiptir (Monteiro ve ark., 2009). 2 mg/kg'lık IV dozun, kedilerde kastrasyon veya ovariohisterektomi operasyonları için yeterli postoperatif analjezik etkilere sahip olduğu ve solunum veya kardiyovasküler sistem üzerinde çok az etki gösterdiği görülmektedir (Cagnardi ve ark., 2011). Kedilerde analjezik etkileri sürdürmek için her 6 saatte bir 4 mg/kg'lık bir dozlama programı önerildi (Pypendop ve ark., 2009).

2.7.2. Agonist-Antagonistler

2.7.2.1. Butorphanol

Veteriner tıbbında yaygın olarak kullanılan sentetik bir agonist-antagonisttir. Kappa-opioid reseptörlerinde bir agonisttir ve Mu-opioid reseptörlerinde antagonisttir. Butorphanol hafif ila orta şiddette ağrı için kullanılmaktadır. Kedi ve köpeklerde 90 dakika süren bir miktar visseral analjezi sağlayabilir (Lascelles ve Robertson, 2004). Etkiler zayıf veya kısa süreli olabilir bu sebeple hasta ağrı belirtileri açısından izlenmelidir (Love ve ark., 2009).

Butorphanol minimal sedasyon üretir ve potansiyel olarak disforiye neden olabilir. Daha güvenilir sedasyon sağlamak ve invazif olmayan uygulamalar için genellikle sakinleştirici olarak veya bir sakinleştirici ile birlikte. Butorphanol, IV

enjeksiyonda histamin salınımına sebep olmaz ayrıca solunum veya kardiyovasküler sistem üzerinde çok az etkisi vardır (Egger ve ark., 2013).

2.7.2.2. Buprenorfin

Yarı sentetik, oldukça lipofilik, kısmi bir Mu-opioid agonistidir. Başta globülinler olmak üzere %96 oranında proteine bağlanır. Buprenorfin, Mu-opioid reseptörüne morfinden 1000 kat daha yüksek bir afinite ile bağlanır, ancak yavaş ayrışır ve maksimum bir tepki göstermez. Mu-opioid reseptöründen ayrışmanın yarı ömrü 166 dakikadır. Buprenorfin, antagonistik etkilerle Delta-opioid reseptörü için zayıf bir afiniteye sahiptir. Kappa-opioid reseptörlerinede zayıf bir antagonisttir (Lutfy ve Cowan, 2004; Megabane ve ark., 2006). Buprenorfinin bir tavan etkisi veya çan şeklinde bir doz-yanıt eğrisi olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle klinik üstü dozlar etkiyi artırmamaktadır. Bunun, Mu-opioid reseptörlerindeki kısmi agonist etkilerden ve daha yüksek dozlarda Kappa-opioid reseptörlerindeki antagonistik etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve "oto-inhibisyon" olarak adlandırılır (Lutfy ve Cowan, 2004). IV uygulanan 15 mikrogram/kg'lık bir doz, köpeklerde ve kedilerde benzer farmakokinetiklere sahiptir. Analjezik etkiyi sürdürmek için bu dozun her 3-4 saatte bir verilmesi önerilir (Krotscheck ve ark., 2008; Taylor ve ark., 2001). Buprenorfinin kedilere oral transmukozal uygulaması, intravenöz uygulamaya benzer biyoyararlanım ve analjezik etkilerle sonuçlanır (Robertson ve ark., 2005a).

2.7.3. Antagonistler (Naloxane, nalmefene, naltrexone)

2.7.3.1. Naloxane

Mu-opioid agonistlerinin bir antagonistidir. İlk olarak 1960 yılında sentezlendi ve mu, delta ve kappa reseptörlerinde antagonistik olduğu bulundu (Dahan ve ark., 2010). Tüm gerçek antagonistlerde olduğu gibi, agonist doz-yanıt eğrileri için sağa doğru bir kayma üretir. Kullanılan agonist dozu ne kadar yüksek olursa, etkileri tersine çevirmek için gereken naloksan dozu da o kadar yüksek olur. Solunum depresyonunu

tersine çevirmek için kullanılabilir çünkü solunum depresyonu için gereken reseptör işgali analjezi sağlamak için gerekenden daha fazladır.

2.8. N-Metil D-Aspartat Reseptör Antagonistleri

2.8.1. Ketamin

Ketamin gibi dissosiyatif anestezipler NMDA reseptörü antagonistleri, geleneksel olarak veteriner tıbbında genel anestezi olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, akut ve kronik ağrı durumlarında yardımcı analjezikler olarak NMDA antagonistlerinin kullanımı tekrar yeni bir ilgi odağıdır. En yaygın olarak kronik ağrının tedavisinde kullanılırlar, ancak akut ağrının tedavisinde ve akut ağrının kronik bir ağrı durumuna dönüşmesini sınırlamada etkilidirler (Egger ve ark., 2013). Ketaminin subanestezi dozlarında bir analjezik olarak kullanımını ilk olarak sistematik bir şekilde yapan çalışmalardan biri 1971 yılında Sadove ve arkadaşlarıydı (Sadove ve ark., 1971) Subanestetik dozlarda ketamin kendi başına zayıf bir analjeziktir (Bergadano ve ark., 2009); bununla birlikte düşük doz perioperatif ketamin, opioid etkinliğini artırır (Suzuki ve ark., 1999), ameliyat sonrası opioid gereksinimlerini ve yan etkileri azaltır (Javery ve ark., 1996; Zakine ve ark., 2008). Ketamin, özellikle nöropatik kökenli kronik ağrı durumlarını hafifletmede rol oynayabilir (Elsewaisy ve ark., 2010; Goldberg ve ark., 2010).

Karmaşık bölgesel ağrı sendromu olan insanlarda çok günlük subanestezi ketamin infüzyonları, ağrı skorlarında azalmaya neden olmuştur (Sigtermans ve ark., 2009a; Dahan ve ark., 2011). Travmatik yaralanma ve cerrahi müdahaleler dahil olmak üzere akut ağrı durumlarında, geleneksel analjezikler tarafından sağlanan analjeziyi artırmak, gevşemeyi ve merkezi duyarlılığı azaltmak ve potansiyel olarak kronik ağrı durumlarının gelişimini azaltmak amacıyla kullanımı mevcuttur (Egger ve ark., 2013).

Ketaminin analjezik etkisi ile ilgili yapılan çalışma başlıklarından bazıları; NMDA reseptör antagonizması, opioid reseptör agonizması, lokal anestezi etkisi, sigma reseptör interaksyonu, kolinerjik etki, monoamin etki, supraspinal mekanizmalar, antiinflamatuvar etkiler şeklinde sıralanabilir (Persson, 2013). Ketamin

için çok çeşitli plazma konsantrasyon verileri mevcuttur, ancak çoğu çalışma anestezik dozları içermektedir. Analjezik etkiler, plazma ketamin konsantrasyonları ile korele olmayabilir (Goldberg ve ark., 2010) ve bunun nedeni, etki bölgesi konsantrasyonları veya grafiksel aşağı akış esnasındaki metabolitleri olabilir (Sigtermans ve ark., 2010). Farklı ketamin etkilerine ilişkin çok sayıda mekanizma araştırılmıştır. Birçoğunun analjezik etkilerle çok az ilgisi vardır veya hiç ilgisi yoktur. Ketaminin antiinflamatuvar etkileri ise son yıllarda rapor edilmiştir ve proinflamatuvar sitokin sekresyonunun inhibisyonuna yol açtığı bulunmuştur. Ketamin analjezisinde spinal mekanizmalar kesinlikle bir rol oynasa da ağrının giderilmesinin çoğu muhtemelen supraspinaldır (Persson, 2013).

Ketamin, veteriner klinik uygulamalarında anestezi sağlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kendi başına güçlü bir analjeziktir. İnsanlarda hem preemptif ve postoperatif analjezi sağlamak için düşük dozlar (0.15-1 mg/kg) kullanılmıştır (Taylor, 1999). Ketaminin kediler için analjezik olarak kullanılabilir doz aralığı deri altı, damar içi ve kas içi olarak 0.1-1mg/kg'dır (Lamont, 2002). Ketamin, nosiseptif uyarıdan önce uygulandığında ve uyarın süresi boyunca devam ettiğinde en etkilidir (Nagasaka ve ark., 2000). Ketamin, akut nosiseptif girdiyi bloke etmez, ancak merkezi uyarımın şekillenmesini önler. Ketamin bolus veya sabit oranlı infüzyon şeklinde postoperatif dönemde analjezi sağlar ve subanestetik dozlarda yan etki göstermez (Bell ve ark., 2006).

2.9. Alfa 2 Adrenoseptor Agonistleri

Doza bağımlı sedasyon, analjezi ve kas gevşemesi sağlar. Bu etkilere esas olarak presinaptik Alfa-2 adrenerjik reseptörlerinin uyarılması neden olur, bu da merkezi ve periferik olarak norepinefrin salınımında bir azalmaya ve ardından merkezi sinir sistemi sempatik çıkışında ve dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olur. Supraspinal ve spinal bölgelerdeki alfa-2 adreno reseptörlerin aktivasyonu, antihiperanaljezi, analjezi ve sedasyon üretir. Adrenerjik reseptörler (veya adrenoseptörler), katekolaminler, norepinefrin (noradrenalin) ve epinefrin (adrenalin) için çeşitli dokularda bulunan hedeflerdir. Adrenerjik reseptörler, hücre içi sinyali

başlatmaktan sorumlu olan reseptörlerden G proteinleri ile yapısal ve işlevsel olarak yakından ilişkilidir. Alfa-2 agonistlerinin sedatif ve anksiyolitik etkileri serebral korteks ve limbik sistem üzerinden şekillenirken antinosisepsiyon mekanizmaları tam anlaşılammış olsa da spinal reseptör tutulumu sayesinde olduğu düşünülmektedir (Chirstine, 2013).

Klinik olarak, bir alfa-2 agonisti tarafından üretilen sedasyon ve analjezi derecesi, yalnızca alfa-2 adrenoseptörlerinin yoğunluğu, yeri ve türü ile değil, aynı zamanda spesifik ilaç molekülünün reseptör bağlanma bölgeleri için bireysel seçiciliği ve afinitesiyle de ilgilidir (Sinclair, 2003). Deksmetomidin reseptör seçiciliğinin doza bağımlı olduğu bilinmektedir. Düşük dozların veya yavaş infüzyon hızlarının uygulanması sırasında, yüksek derecede alfa-2 adrenoseptör seçiciliği gözlenir ancak yüksek dozlar veya hızlı infüzyon hızları, hem alfa-1 hem de alfa-2 reseptör aktivasyonu şekillendirir (Virtanen ve ark., 1988). Daha çok Alfa-2 reseptörüne ilgi gösteren ajanların; etki süreleri daha uzun, analjezik özellikleri daha yüksek ve olumsuz kardiyovasküler etkilerinde azalma eğilimi vardır (Selmi ve ark., 2005). Sedasyon ve analjezinin istenen etkilerini korurken alfa-2 agonistlerinin olumsuz kardiyovasküler etkilerini ortadan kaldıran mekanizmalar araştırılmaktadır. Umut verici bir teknik, merkezi sinir sistemine geçmeyen bir antagonistin eşzamanlı olarak uygulanmasıdır (Honkavaara ve ark., 2012).

Alfa-2 reseptörleri, periferik ve merkezi sinir sistemlerinde, karaciğer, böbrek, pankreas, göz, vasküler düz kas ve trombositler gibi diğer dokularda bulunur (Maze ve Tranquilli, 1991). Bu nedenle, alfa-2 agonistlerinin aracılık ettiği fizyolojik tepkiler, etkilerinin çeşitliliğini hesaba katarak, etkilenen reseptörlerin konumuna bağlıdır. Bu gruptaki bazı ilaçlar (örneğin, klonidin, medetomidin ve deksmedetomidin) adrenerjik olmayan imidazolin reseptörlerini de aktive eder ve bu sayade hipotansif ve antiaritmik etkilerinden sorumlu olabilir (Tibirica ve ark., 1991).

2.9.1 Ksilazin

Ksilazin, yalnızca 160:1'lik bir a2:a1 bağlanma oranı ile klinik olarak kullanım sahası olan en az seçici a2-agonisttir. Ksilazinin etkilerini tersine çevirmek için

yohimbin, tolazolin, idazoksan ve daha yakın zamanda, atipemezol gibi çeşitli α_2 -antagonistleri kullanılmıştır. Hala büyük hayvan pratiğinde sedatif analjezik ajan olarak yaygın olarak kullanılmasına rağmen, ksilazin köpeklerde ve kedilerde analjezik adjuvan olarak nadiren kullanılır (Gaynor, 2015).

Sedatif analjezik ve kas gevşetici özellikleri nedeniyle hem küçük noninvaziv prosedürlerde hem de dissosiyatif anestetiklerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Opioidlerle birlikte premedikan olarak kullanılabilir. Merkezi sinir sistemindeki alfa-2 reseptörleri üzerindeki etki, grafik üzerinde bir platoya kadar doza bağlı sedasyon derecesine neden olur, bundan sonra daha yüksek dozlar yalnızca sedasyonun süresini ve ilaç yan etkilerini artırır. Ksilazin epidural veya doğrudan subaraknoidal boşluğa ulaşacak şekilde uygulandığında, omuriliğin dorsal boynuzundaki reseptörler üzerindeki etkisi nedeniyle en üst düzeyde analjezi sağlar.

Karaciğerde metabolize edilir. Hipotansiyon, aritmi, vazokonstriksiyon, geçici hiperglisemi, diürez ve kusmaya sebep olur. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan, geriatrik, diyabetik, hamile, pediatrik veya kaşektik hastalarda kullanımı önerilmez.

Tek başına ksilazin ile sakinleştirilen hayvanlar aniden ayağa kalkabilir ve dış uyaranlara tepkiler gösterebilir. Opioidlerle kombinasyon bu tepkileri azaltır ve derin sedasyon ve anestezi üretir. (Shelby, 2022)

2.9.2 Medetomidin

Medetomidin de diğer α_2 -agonistleri gibi sedasyon, analjezi, anksiyoliz ve kas gevşemesini indükleyen etkinliğe sahiptir. Analjezi, presinaptik olarak primer afferent nosiseptif lifler üzerinde ve postsinaptik olarak dorsal boynuz α_2 -adrenoseptörlerinin aktivasyonu ile büyük ölçüde omurilik seviyesinde etki gösterir. Ayrıca vazokonstriksiyona ve sistemik vasküler dirençte artışa neden olur. Kedilerde medetomidinin bradikardiye ve hipertansiyona ardından değişen derecelerde hipotansiyona neden olduğu bildirilmiştir (Lamont, 2001).

Deksmetomidin ve medetomidin şu anda köpeklerde ve kedilerde analjezik olarak en çok kullanılan α_2 -agonistlerdir. Medetomidin lipofiliktir ve intramüsküler uygulamadan sonra hızlı absorpsiyonu kolaylaştırır; doruk plazma

konsantrasyonlarına yaklaşık yarım saatte ulaşılır. Medetomidin 1620:1, a2:a1 bağlanma oranı ile klinik olarak mevcut en spesifik a2-agonistlerdendir. Atipamezol a2-agonistlerle ilişkili tüm sedatif, analjezik ve kardiyovasküler etkileri de hızla tersine çevirir (Gaynor, 2015).

2.10. İnhalasyon Anestezisi

İnhalar anestezi ajanlarının kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, etkilerini merkezi sinir sisteminin elektriksel aktivitesini omurilik düzeyinde hücre zarı lipit tabakası etkileyerek gösterdikleri düşünülmektedir. En önemli etkiler merkezi sinir sistemi depresyonuna, omurilik üzerinden hareketin önlenmesine, doza bağlı olarak ise kardiyovasküler ve solunum depresyonuna, vazodilatasyona ve hipotansiyona, artan serebral kan akışına ve kafa içi basıncına, vücut sıcaklığı düzenleyici merkezlerin depresyonuna ve kas gevşemesine neden olur. Duyarlı bireylerde, inhalar anestezisi, ölüme neden olan hücresel bir hipermetabolik durum sonucu olan malign hipertermi olarak bilinen bir klinik sendromu tetikleyebilir. Çoğunlukla insan ve domuzların etkilenmesine rağmen, diğer türlerin de etkilendiği bildirilmiştir (Amande, 2022).

Minimum alveolar konsantrasyonun (MAC) klasik tanımı, ağırlı uyarana maruz kalan deneklerin %50'sinde hareketi önlemek için gereken inhale anestetik konsantrasyonunun bir ölçümüdür (Shaughnessy, 2014). Minimum alveolar konsantrasyonu düşürmek için gaz anestezisi öncesi premedikasyon amaçlı medetomidin ve propofol kullanılarak yapılan çalışmada, premedikan olarak medetomidin kullanılması daha az sevofluran kullanımını mümkün kılmıştır (Decramer ve ark., 2017).

2.10.1. İzofluran

İzofluran, oda sıcaklığında ve deniz seviyesinde berrak, renksiz ve uçucu bir sıvıdır (Amande, 2022). Kaynama noktası 48.5 °C olup buhar basıncı 20°C'de

252mmHg'dır. 1965'te Dr. Ross Turrell tarafından sentezlenmiştir. 1980'lerin sonlarında klinik kullanıma başlanan florlu bir eterdir. Sadece %0.02'si vücutta metabolize olur geri kalan kısmını ise akciğerlerden atılır, oysa metoksifluranın %50'si halotanın %20'si, enfluranın %2.5'i metabolize olur. İrritasyon ve sekresyona yol açmaz, iyi bir kas gevşemesi sağlar, bronkodilatatördür, kusturucu etkisi yoktur ve uyuma ve uyanma süresi hızlıdır öte yandan titremeye, karaciğer bozukluğuna ve yüksek konsantrasyonlarda maruziyette hipotansiyona yol açabilir (Koç ve ark., 2021).

Kedilerin MAC oranı 1.63 ile 2.21 arasındadır. Yapılan kardiyopulmoner çalışmada 1.3 MAC değerinde kardiyopulmoner depresyon çok düşük olarak rapor edilmiştir ve solunum spontandır. Derin anestezi için 2.0 MAC değerinde hipotansiyon ve hiperkarbi şekillenmesine rağmen kalp indeksi sabit kalır. Hiperkapni kontrollü ventilasyon ile düzeltildiğinde ise kardiyak indeks düşmüştür. Kedide, tidal hacim azalırken doz arttıkça solunum hızı korunma eğilimindedir. Apneye neden olan alveoler konsantrasyon oranı ise 2.4 MAC'dir (Steagall, 2017). Operasyon öncesinde IV Lidokain uygulaması yapılan kedilerin izofluran mac değerlerinde azalma olmuştur (Pypendop, 2005).

2.10.2. Sevofluran

Berrak, renksiz, yanmaz ve hoş kokulu ve solunum yollarını tahriş etmediği bildirildi. Çözünürlüğü izoflurandan daha azdır, izoflurandan teorik olarak daha kısa indüksiyon ve uyanma sürelerine sahiptir fakat bu fark klinik olarak önemsiz seviyededir. Ayrıca desfluran kadar hızlı değildir (Decramer ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Anestezi ve Analjezi Protokolleri

Çalışmaya sekiz aylık yaştan büyük (8-16 ay) ve yapılan genel muayene sonucu sağlıklı olan (2.5-5kg) dişi kediler dahil edilmiştir. İlk gruba(n=10) premedikasyon amacı ile intramüsküler medetomidin (80 µg/kg) uygulandıktan sonra analjezik olarak butorfanol (0.4 mg/kg, deri altı) uygulandı. Genel anestezi olarak induksiyon (Maske ile %5) ve anestezi devamı amacıyla (Endotracheal tüp ile %2) inhalasyon anestezi (isofluran) uygulandı (Şekil 3.1, 3.2) (Silingsby, 2015). İkinci gruba ise intramüsküler olarak medetomidin (80 µg/kg), analjezik olarak ketamin (0.5mg/kg, deri altı) uygulanarak, anestezinin induksiyonu (Maske ile %5) ve devamlılığı (Endotracheal tüp ile %2) inhalasyon anestezi (isofluran) ile sağlanarak ovariohisterektomi operasyonu gerçekleştirildi. Operasyon bitiminde her iki grubada 0.2mg/kg dozda meloxicam deri altı uygulandı (Koç, 2021; Mathew, 2014).



Şekil 3.1. Maske ile %5 izofluran uygulaması.



Şekil 3.2. Endotracheal tüp ile %2 izofluran uygulaması.

3.2. Operasyon Yöntemi

Operasyon için kediler sırt üstü yatırıldı. Ventral orta hat ensizyonunun uzunluğu, hayvanın boyutuna bağlıdır. Genel olarak göbek deliği ve pubis arasındaki mesafe üçe bölünerek kesi orta 1/3'lük hattan yapıldı. Ensizyonun uzunluğu intraabdominal yapıların rahat şekilde görülebilmesi ve güvenli bir şekilde operasyonun gerçekleştirilmesi için yeterikadar genişletildi. Ovarium'un dışarı alınırken asıcı ligamentinin yırtılmamasına dikkat edilerek uterus çengeli veya bir parmak yardımı ile sağ veya sol cornu abdomen dışına alındı. Uterus craniele doğru takip edilerek ovariumlar bulundu. Ovariumların cranial arter ve ligamentine çift ligatür yerleştirildi. Bu işlem her iki ovarium içinde uygulandı. Daha sonra uterus takip edilerek Cerviks uteri bulunup ligatüre edilerek uterus ve ovariumlar total olarak uzaklaştırıldı. Linea alba, deri altı dokular ve deri uygun dikiş ile kapatılarak operasyon sonlandırıldı (Şekil 3.3) (Monnet, 2013).



Şekil 3.3. Enzisyon hattı ve deri dikişi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Operasyon sonrasında oluşturulan gruplar arasındaki ağrı farklılıklarını ölçmek amacıyla kedilerin postoperatif 0, 1, 2, 3, 4, 6 ve 12. saatlerde kalp atımı, solunum sayısı ve vücut ısıları ölçülerek ayrıca vücut dilleri ‘Colorado State Üniversitesi Kedilerin Akut Ağrı Skalasına göre değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar gruplar arası Mann Whitney, grup içi saat farklarının istatistiği ise Friedman (IBM SPSS Statistics 26) testi ile analiz edildi. Veriler tablo halinde ortalama (standart sapma) (\bar{x} ($S\bar{x}$)) şeklinde sunuldu. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda $P<0.05$ anlamlı olarak yorumlandı (Er, 2019).

4. BULGULAR

Hiçbir hasta palpasyona tepki vermedi abdominal defans yoktu. Sadece Butorfanol grubundaki 3 numaralı hasta post operatif 1. ve 2. saatlerde tek gözünü kısıma, muayene izin vermeme ve pasif agresyon davranışında bulunmasına rağmen abdominal defans veya dikiş bölgesinde hassasiyet yoktu. Butorfanol grubundaki 1,3,7, 9 ve ketamin grubundaki 7 ve 8 numaralı hastalarda ise post operatif 1. saatte gözlemciden ve muayeneden kaçarak uzaklaşmaya çalışma, yara bölgesini saklama, hafif dereceli vücut gerginliği ve çevreye olan ilgi azalması gözlemlendi ancak abdominal defans veya dikiş bölgesi palpasyonunda hassasiyete ve tepkiye rastlanmadı.

Operasyon sonrası her iki grupta da nabız, solunum ve vücut sıcaklığı değerlerinde anlamlı yükseliş gözlemlendi.

Gruplar arası tek anlamlı fark vücut sıcaklıklarının post operatif 0, 1, 2 ve 3. saatlerdeki ölçümlerinde görüldü.

4.1.Ağrı Dereceleri Saatler Arası Farkı

Yapılan post operatif ağrı değerlendirmelerinde gruplar arası anlamlı bir fark yoktur ($P>0.05$). Butorfanol grubunda post operatif bir ve ikinci saatlerde ağrı gözlemlenmiştir. Ketamin grubunda ise sadece post operatif birinci saatte ağrı gözlemlenmiştir. Grup içi saatler arası ağrı skor puanları Butorfanol grubunda post operatif birinci saatte diğer saatlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0.05$). Ketamin grubunda ise grup içi saatler arası anlamlı bir ağrı farklı şekillenmemiştir (Tablo 4.1).



Şekil 4. 1 Post operatif ikinci saat, butorfanol uygulanan üç numaralı hasta. (Colorado Üniversitesi Kedilerin Akut Ağrı Skalasına göre ağrı 1. seviye ağrı durumu kulaklar hafifçe yana yatmış durumda, hafif dereceli vücut gerginliği mevcut ve çevreye olan ilgi azalmış.)

Tablo 4. 1. Ağrı derecesi grup içi ve gruplar arası istatistik sonuçlarının yorumlanması (Colorado Üniversitesi Kedilerin Akut Ağrı Skalası).

	Ağrı Dereceleri							P(i) zaman
	Post op 0. saat	Post op 1. saat	Post op 2. saat	Post op 3. saat	Post op 4. saat	Post op 6. saat	Post op 12. saat	
Butorfanol Gurubu	- (-) ^b	0.4 (0,51) ^a	0.1 (0,31)	- (-) ^b	- (-) ^b	- (-) ^b	- (-) ^b	0.003
Ketamin Gurubu	- (-)	0.2 (0.42)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.062
Grup P(a)	1.0	0.48	0.73	1.0	1.0	1.0	1.0	

Veriler ortalama (standart sapma) (\bar{x} ($S\bar{x}$)) şeklinde sunulmuştur.

P(a) : Gruplar arası önem dereceleri.

P(i): Grup içi önem dereceleri.

A, B: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0,05$)

a, b, c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0,05$)

4.2.Nabız/Dk Saatler Arası Farkı

Tablo 4. 2. Nabız sayılarının grup içi ve gruplar arası istatistik sonuçlarının yorumlanması.

	Nabız							P(i) zaman
	Post op. 0. saat	Post op 1. saat	Post op 2. saat	Post op 3. saat	Post op 4. saat	Post op 6. saat	Post op 12. saat	
Butorfanol	99.70	110.60	138.80	154.60	178.20	183.20	182.10	0
Gurubu	(16.34) ^b	(34.79) ^b	(33.93)	(21.78) ^a	(19.73) ^a	(9.27) ^a	(10.81) ^a	
Ketamin	101.80	113.90	144.50	167.90	177.60	177.30	178.70	0
Gurubu	(16.34) ^c	(30.75) ^{bc}	(24.45)	(17.59) ^{ab}	(14.78) ^a	(11.10) ^a	(18.13) ^a	
P(a) grup	0.68	0.68	0.52	0.12	0.97	0.24	1.00	

Veriler ortalama(standart sapma) (\bar{x} ($S\bar{x}$)) şeklinde sunulmuştur.

P(a) : Gruplar arası önem dereceleri.

P(i): Grup içi önem dereceleri.

A, B: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0.05$)

a, b, c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0.05$)

Butorfanol ve ketamin gruplarının grup için nabız/dk sayıları post operatif sıfıncı saatten onikinci saate kadar önemli düzeyde yükseliş gösterdiği belirlendi ($P=0.000$). Gruplar arası nabız/dk sayılarında ise benzerlik görüldü ($P>0.05$) (Tablo 4.2).

4.3.Solunum/Dk Saatler Arası Farkı

Tablo 4. 3. Solunum sayılarının grup içi ve gruplar arası istatistik sonuçlarının yorumlanması.

	Solunum							P(i) zaman
	Post op 0. saat	Post op 1. saat	Post op 2. saat	Post op 3. saat	Post op 4. saat	Post op 6. saat	Post op 12. saat	
Butorfanol	37.70	40.00	40.00	40.50	41.60	42.40	46.20	0.045
Gurubu	(10.85) ^b	(9.59)	(4.76)	(6.11)	(6.68)	(4.32)	(3.73) ^a	
Ketamin	36.60	39.50	41.60	41.20	43.20	43.70	43.40	0.044
Gurubu	(5.46) ^b	(6.15)	(6.65) ^a	(6.33) ^a	(5.43) ^a	(3.56) ^a	(7.10) ^a	
P(a) grup	0.91	0.79	0.68	0.63	0.63	0.39	0.21	

Veriler ortalama(standart sapma) (\bar{x} ($S\bar{x}$)) şeklinde sunulmuştur.

P(a) : Gruplar arası önem dereceleri.

P(i): Grup içi önem dereceleri.

A, B: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0.05$)

a, b, c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0.05$)

Gruplar arasında aynı saatlerde solunum sayıları bakımından bir farklılık görülmemiştir ($P>0.05$). Grup içi saatler arası yapılan değerlendirmede ise iki grupta da postoperatif sıfırıncı saatten on ikinci saate kadar hastaların dakika solunum sayıları anlamlı bir yükseliş göstermiştir ($P<0.05$)(Tablo 4.3).

4.4.Vücut Sıcaklıkları (°C) Saatler Arası Farkı

Gruplar arası vücut sıcaklık ölçümü karşılaştırmasında post operatif sıfır, bir, iki ve üçüncü saatlerde ketamin grubu butorfanol grubuna göre daha yüksek vücut sıcaklığına sahiptir ($P<0.05$)(Tablo 4.4).

Grup içi yapılan değerlendirme her iki grubunda operasyon bitiminden post operatif on ikinci saate kadar vücut sıcaklık değerlerinde anlamlı düzeyde artış şekillenmiştir ($P<0.05$)(Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Vücut sıcaklık değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistik sonuçlarının yorumlanması.

		Vücut Sıcaklığı (°C)						P(i) zaman
	Post op	Post op	Post op	Post op	Post op	Post op		
	0. saat	1. saat	2. saat	3. saat	4. saat	6. saat	12. saat	
Butorfanol	36.52	36.38	36.89	37.37	37.83	38.14	38.53	0.000
Gurubu	(0.78) ^{cA}	(0.42) ^{cA}	(0.48) ^{bcA}	(0.38) ^A	(0.30) ^{ab}	(0.31) ^a	(0.34) ^a	
Ketamin	37.28	37.16	37.49	37.89	38.14	38.32	38.38	0.000
Gurubu	(0.59) ^{cB}	(0.49) ^{cB}	(0.50) ^{bcB}	(0.39) ^B	(0.39) ^{ab}	(0.29) ^a	(0.33) ^a	
P(a) grup	0.035	0.003	0.035	0.009	0.052	0.280	0.315	

Veriler ortalama (standart sapma) (\bar{x} ($S\bar{x}$)) şeklinde sunulmuştur.

P(a): Gruplar arası önem dereceleri.

P(i): Grup içi önem dereceleri.

A, B: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0.05$)

a, b, c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli. ($P<0.05$)

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, daha önce belirtildiği üzere kedilerin ovariyohisterektomi operasyonunda analjezi oluşturmak amacıyla kullanılan Butorfanol ile subanestezik dozda Ketamin'in post operatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ağrı davranışlarının olmaması, kullanılan protokollerin analjezik bir etki ürettiğinin kanıtı olarak kabul edilmektedir (Polson, 2014). Anestezi protokolünde midozolam, medetomidin ve ketamin kullanılan bir çalışmada analjezi amacıyla butorfanol ve meloksikam kullanımının analjezi için yeterli olduğu ve nabız değerlerinin normal aralık arasında seyrettiğini bildirmektedir (Polson, 2014). Sunulan çalışmada da bu duruma paralel olarak ketamin uygulanan grup ile butorfanol uygulanan grubun kalp atım sayıları arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmaması ketaminin subanestezik dozda kalp atımını hızlandırıcı etkisi olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca istenmeyen yan etkileri göstermemesine rağmen iyi bir analjezik etkiye de sahiptir (Nagasaka ve ark., 2000). Nitekim ağrı dereceleri açısından butorfanol ve subanestezik dozda ketamin uygulanan grup arasında anlamlı bir fark meydana gelmemiştir.

Butorfanolün analjezik etkisinin kısa süreli (yaklaşık bir saat) olduğu ifade edilmektedir. Kedi ve köpeklerde ortopedi kaynaklı ağrılarda butorfanol kullanımının yetersiz kaldığı ancak kranial ve abdominal kaynaklı ağrılarda (özellikle az ve orta düzey) güvenli ve etkili bir analjezik olduğu belirtilmektedir (Koç ve ark., 2021). Medetomidinin analjezik etkisinin tek başına kullanıldığında zayıf olduğu ifade edilmektedir (Ansah, 1998). Medetomidin butorfanol ile birlikte kullanıldığında da ortaya çıkan analjezik etki ovariyohisterektomi için yeterli değildir. Medetomidin, propofol, izofluranın yanında butorfanol veya bufrenorfin kullanılarak yapılan ovariyohisterektomi operasyonu sonrası butorfanol grubundan tüm kediler için ilk 360 dakika içinde analjezik takviyeye ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (Warne, 2014). Sunulan çalışmada ise butorfanol uygulanan grupta en fazla bir puanlık bir ağrı belirtisi görülmüş olup en geç üçüncü saatte iyileşme sağlanmıştır. Dolayısıyla ek analjezi uygulamasına gerek görülmemiştir. Bu durum prosedürümüzde analjezik olarak meloksikamın da yer alması sebebiyle şekillenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise

medetomidin ve butorfanol içeren prosedürün anestezi ajanı olarak ketamin tercih edilmiş olması sebebiyle meloksikam kullanılmadan kedilerin ovariohisterektomisi için yeterli analjezik etki elde edilmiştir (Ansah, 2002). Çalışmamızdaki butorfanol grubuna benzer şekilde meloksikam ve butorfanol birlikte kullanıldığında da ovariohisterektomi operasyonu için yeterli analjezi sağladığı bildirilmektedir (Zlateva, 2014). Ovariohisterektomi operasyonu için meloksikam veya ketamin olmadan butorfanol ve medetomidin tek başına yeterli analjezik etkiyi üretmekte zayıf kalabildiği gibi aynı durum meloksikamın tek analjezik olarak kullanıldığı protokoller içinde geçerlidir. Asepromazin, halotan ve meloksikam ile yapılan ovariohisterektomi operasyonu sonrası ek analjeziye ihtiyaç duyulması meloksikamın tek başına ovariohisterektomi analjezisi için yetersiz olduğunu ortaya koymuştur (Slingsby, 2002). Sunulan çalışmada da kullanılan analjeziklerden biri meloksikamdır. Ancak ek analjezik uygulamaya gerek duyulmamıştır. Bunun sebebi meloksikamın yanında butorfanol veya subanestezi dozda ketamin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Cerrahi sonrası akut ağrıda ketaminin analjezik etkinliği, ameliyatın tipine, doz rejimine ve eşlik eden diğer ilaçlara bağlı olarak değişse de tek başına verildiğinde bir opioid ile karşılaştırılabilir. Yapılan çalışmada 0,3 mg/kg ketamin, 0,7 mg/kg petidin ile eşdeğer analjezik olarak tanımlanmıştır (Chizh, 2007). Bu araştırmadan hareketle ketamin ve butorfanolün karşılaştırmasını yaparak 0,5mg/kg ketamin ile 0,4mg/kg butorfanol dozları karşılaştırılmıştır. Grupların ağrı skorları arasında fark görülmediği için butorfanol ve subanestezi dozda ketaminin analjezik etkileri benzerdir.

Polson'un (2014), analjezi karşılaştırdığı çalışmada kedilerin ovariohisterektomi operasyonu sonrası solunum sayıları ortalama olarak dakikada (21-24/dk) değerleri arasında seyretmiştir. Aynı zamanda nabız sayıları ise post operatif ikinci saatte 126/dk iken altı saat sonrası 160/dk olduğu bildirilmektedir. Sunulan çalışmada ise solunum sayıları (37-43/dk) özellikle de post operatif ikinciden sonra yükseldiği görülmektedir. Ayrıca nabız ortalamalarının post operatif ikinci saatte 140/dk' ve altı saatten sonra ise 180/dk olduğu görülmektedir. Benzer iki çalışmada da premedikan olarak medetomidin, genel anestezi idamesi için isofluran ve analjezik olarak meloksikam ve butorfanol kullanılmıştır.

Polson (2014), ayrıca midazolam ve anestezi doz da ketamin kullandığı için muhtemelen anestezi derinliğinin artış göstermesi sebebiyle solunum ve nabız sayılarının sunulan çalışmayla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmektedir. Seth ve arkadaşlarının (1990) yaptığı çalışmaya göre kedilere ketamin tek başına 4mg/kg dozda ketaminin uygulanması bradikardiye ve hipotansiyona neden olabileceği belirtilmektedir. Nitekim ketaminin subanestezi dozlarında (0.5mg/kg veya 1mg/kg) uygulandığında normal sınırlar içinde olmak üzere nabız ve kan basıncı yükselişi görüldü. Bu durum sunulan çalışma ile Polson (2014) arasında çıkan nabız farkını desteklemektedir. Ancak çalışmada ketamin ve butorfanol grubu arasında anlamlı bir nabız farkı görülmedi. Bu durum medetomidinin bradikardik etkisinin ketaminin subanestezi dozdaki nabız yükseltici etkisine baskın gelmiş olabileceği düşünülmektedir (Hayashi ve ark., 1994). Kedilerde medetomidin, ketamin ve morfin kullanılan çalışmada, sunulan çalışmadan (Post op. 0. saat kalp atım sayısı 100/dk) farklı olarak kalp atım sayıları post operatif olarak 140/dk olarak elde edilmiştir. Ayrıca medetomidinin ve morfinin kedilerde bradikardik etkisi olmasına rağmen bradikardinin gözlenmediği bildirilmektedir. Bu durum ketamini anestezi dozda (5mg/kg) kullanmaları sebebiyle morfin ve medetomidinin bradikardik etkilerini engellemesi sebebiyledir (Wiese ve Muir, 2007). Yapılan farklı bir çalışmada da butorfanol ve ketaminin nabız üzerine etkileri enjeksiyonu takip eden ilk 30 dakika sonrası birbirine benzer bulunduğu bildirilmektedir (Selmi, 2003). Rutinde anestezi dozlarında ketamin nabız yükseltirken butorfanolun ise düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Koç ve ark., 2021). Butorfanolün, ketaminin hem anestezi hem de sunulan çalışmada olduğu gibi subanestezi dozu ile karşılaştırılmasında nabızlar arası fark çıkmamasının sebebi bu çalışmalarda premedikan olarak kullanılan α_2 reseptör agonistlerinin bradikardik etkisinin daha baskın olması kaynaklı olabilir (Lamont, 2001). Butorfanol ise tek başına analjezik dozda kullanıldığında nabız ve kan basıncı üzerine etkisi olmamıştır (Sawyer, 1991). Ketamin tek başına anestezi dozda kullanıldığında bradikardiye sebep olduğu bildirilmektedir (Seth ve ark., 1990). Ancak ketamin, medetomidin gibi bradikardik etkili bir α_2 reseptör antagonisti ile birlikte kullanıldığında, bradikardiyi engelleyebilmektedir (Ko, 2000). O halde ketamin subanestezi dozlarında tek başına kullanıldığında da nabız ve kan basıncında normal sınırlar içinde yükselmelere sebep olmuş olsa da bir anestezi protokolü içinde kullanıldığında aynı etkiyi göstermiyor olabilir.

Günümüzde sıkça kullanılan anesteziklerden ketaminin disosiyatif anesteziklerden barbitürat türevidir. Fakat intrakraniyel ve intraoküler basıncı artırması ve nistagmus oluşturabilmesi, antagonisti olmaması, krizlere sebep olması, postoperatif delirium ve salivasyon gibi dezavantajlara da sahiptir (Koç ve ark., 2021). Ancak ketamin subanestezik dozlarda kullanıldığında bu yan etkileri daha az ya da hiç görülmemektedir (Bell ve ark., 2006). Buna rağmen sunulan çalışmada ketamin grubunun vücut sıcaklık ortalamaları butorfanol grubundan anlamlı derecede yüksek seyretti. Grupların solunum ve nabız sayıları benzer olmasına rağmen vücut sıcaklığı düşüşüne, butorfanolün sedatif etkisi sebebiyle ve izofluranın MAC değerini düşürerek anestezi derinliğini arttırması sonucunda sebep olacağı ifade edilmektedir (Ilkiw, 2002; Ansah, 2002). Ketamin uygulanan kedilerde vücut ısısını yükselebildiği bilinmektedir. Fakat yüksek dozlara çıkılıp anestezi derinleştikçe aksine vücut sıcaklığı önce düşüp anestezi derinliği azaldıkça yükselmeye başlamaktadır. Bu durum anesteziden uyanma esnasında artan motor aktiviteyle ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada izofluran kullanılan kedilerde vücut sıcaklığında anlamlı düşüşler meydana geldiği bildirilmektedir. İzofluranın yanında ise ilk gruba opioid olarak hidromorfon ve ikinci gruba ise hidromorfona ek olarak ketamin uygulanmıştır. İzofluranın kesilmesiyle birlikte vücut sıcaklıkları tekrar normal seviyelere dönmüştür. Ancak hidromorfona ketamin eklenen grubun post operatif olarak vücut sıcaklık ortalamaları sadece hidromorfon olan gruptan daha yüksek elde edilmiştir (Posner, 2010). Nitekim sunulan çalışmada da ketamin uygulanan grubun operasyon sonrası ilk üç saatte vücut sıcaklık ortalamaları butorfanol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunması Posner'in (2010) çalışmasına paralellik göstermektedir. Termoregülasyonun ise birçok faktörden etkilenen bir mekanizma olduğu düşünüldüğünde çalışma konusuna dahil olmayan birçok etmenin buna sebep olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aynı anestezi protokolü uygulanan kedilerde ketamin ve butorfanolün deri altı uygulaması ile ortaya çıkan analjezik etkilerinin ağrı skalalarıyla karşılaştırılması ve bu verilerin nabız, solunum ve vücut sıcaklığı gibi ölçülebilir değerlerle birlikte yorumlanması ile yapılan bu tez çalışmasında;

Subanestezi dozda kullanılan ketamin ile analjezik dozda kullanılan butorfanolün kedilerin post operatif ağrı puanlarına olan etkileri benzer olsa da ovariyohisterektomi operasyonu her ne kadar abdominal ağrı içerse de deri altı analjezik dozlarda butorfanol yerine ketamin tercih edilmesi ağrı yönetimi açısından daha uygundur. Butorfanol kullanılan hastaların vücut sıcaklıklarının ketamin kullanılan gruptan düşük olması sebebiyle iyileşme gecikmesi ve enfeksiyon gibi komplikasyonların yaşanma ihtimalinin daha yüksek olmasıdır.

Colorado Kedi Ağrı Skalası korkak ve asosyal kedilerin davranışlarının gözlemlenmesi için yeterli olmayabilir. Yapılacak araştırmalarda çalışmaya dahil edilecek kediler daha önceden gözlemlenerek klinik ortamında rahat olup olmadıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut skalaları geliştirerek dezavantajlı noktalarını azaltmaya yönelik çalışmalara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Al-Gizawiy, M. M., and PRudé, E. (2004). Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(3), 164–174. doi:10.1111/j.1467-2987.2004.00180.x .
- Amanda M. Shelby and Carolyn M. McKune (2022). Section II: Drug Formulary. *Small Animal Anesthesia Techniques* (1st ed 328-361). Wiley-Blackwell.
- Ansah, O. B., Raekallio, M., and Vainio, O. (1998). Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 21(5), 380-387.
- Ansah, O. B., Vainio, O., Hellsten, C., and Raekallio, M. (2002). Postoperative pain control in cats: clinical trials with medetomidine and butorphanol. *Veterinary Surgery*, 31(2), 99-103.
- Bell, R. F., Dahl, J. B., Moore, R. A., and Kalso, E. A. (2006). Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
- Bergadano, A., Andersen, O. K., Arendt-Nielsen, L., Theurillat, R., Thormann, W., and Spadavecchia, C. (2009). Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. *The Veterinary Journal*, 182(2), 252-260.
- Brainard, B. M., Meredith, C. P., Callan, M. B., Budsberg, S. C., Shofer, F. S., Driessen, B., and Otto, C. M. (2007). Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 68(3), 251-257. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.3.251>
- Brondani, J. T., Mama, K. R., Luna, S. P., Wright, B. D., Niyom, S., Ambrosio, J., and Padovani, C. R. (2013). Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 1-15.
- Buisman, M., Hasiuk, M. M., Gunn, M., and Pang, D. S. (2017). The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(3), 646-655.
- Buisman, M., Wagner, M. C., Hasiuk, M. M., Prebble, M., Law, L., and Pang, D. S. (2016). Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(8), 643-651.
- Cafer M. (1993) Ağrı ve Analjezinin Fizyolojik Temelleri, *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 10(3-4):93- 109.
- Cagnardi, P., Villa, R., Zonca, A., Gallo, M., Beccaglia, M., Luvoni, G. C., and Ravasio, G. (2011). Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. *Research in Veterinary Science*, 90(3), 503-509.
- Camu, F., Beecher, T., Recker, D. P., and Verburg, K. M. (2002). Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. *American Journal of Therapeutics*, 9(1), 43-51.
- Chizh, B. A. (2007). Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. *Journal of Psychopharmacology*, 21(3), 259-271. <https://doi.org/10.1177/0269881105062484>
- De Cramer, K. G. M., Joubert, K. E., and Nöthling, J. O. (2017). Puppy survival and vigor associated with the use of low dose medetomidine premedication, propofol induction and maintenance of anesthesia using sevoflurane gas-inhalation for cesarean section in the bitch. *Theriogenology*, 96, 10-15.

Düzgün O. ve Perk E.C. (1998): Köpeklerde ketamin indüksiyonu ile gerçekleştirilen isofloran anestezisi ve kan tablosuna etkileri üzerine araştırmalar. *İstanbul Üni. Vet. Fak. Der.* 24:379-401

Egger, C. M., Love, L., and Doherty, T. (Eds.). (2013). *Pain management in veterinary practice*. (1st ed). John Wiley and Sons.

Elsewaisy, O., Slon, B., and Monagle, J. (2010). Analgesic effect of subanesthetic intravenous ketamine in refractory neuropathic pain: a case report. *Pain medicine*, 11(6), 946-950.

Er İ. (2019) *Ovaryohistektomi Yapılan Kedilerde Preemptif Butorfanol ve Karprofen Uygulamalarının Kortizol, C- Reaktif Protein ve Yaşamsal Veriler Üzerine Etkileri*, Yüksek Lisans Tezi- Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. <http://adudspace.adu.edu.tr:8080/jspui/handle/11607/3592>

Fossum T. W., (2012) *Anesthesia and Perioperative Multimodal Therapy Small Animal Surgery (4.ed., 132 Tablo 12-1)*. Elsevier.

Gaynor J. S., (2015). Categorical scoring systems. *Handbook of Veterinary Pain Management*. (3rd ed., pp. 91.) Elsevier.

Goldberg, M. E., Torjman, M. C., Schwartzman, R. J., Mager, D. E. and Wainer, I. (2010). Pharmacodynamic profiles of ketamine (R-) And (S+) with five day inpatient infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain physician*, 13(4), 379.

Hall L.W. and Clark, e K.W. (1991): General Pharmacology of the Inhalation Anaesthetics. *Veterinary Anaesthesia* (Capter 6. p.: 108). London.

Hande D. (2021) *Kastrasyon Yapılan Köpeklerde Cerrahi Deneyimin Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi- Afyon Tez no: 2021-020 <http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/8961>

Hekman, J. P., Karas, A. Z. and Dreschel, N. A. (2012). Salivary cortisol concentrations and behavior in a population of healthy dogs hospitalized for elective procedures. *Applied Animal Behaviour Science*, 141(3-4), 149-157.

Hieble, J. P. and Ruffolo Jr, R. R. (1995). Possible structural and functional relationships between imidazoline receptors and alpha 2-adrenoceptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 763, 8-21.

Honkavaara, J., Restitutti, F., Raekallio, M., Salla, K., Kuusela, E., Ranta-Panula, V. and Scheinin, M. (2012). Influence of MK-467, a peripherally acting α 2-adrenoceptor antagonist on the disposition of intravenous dexmedetomidine in dogs. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(3), 445-449.

Alkan, İ. ve Baydaş, B., (2003) Ağrı ve Postoperatif Analjezi. *YYÜ. Vet. Fak. Derg.* 2003, 14 (1):87-90

Javery, K. B., Ussery, T. W., Steger, H. G. and Colclough, G. W. (1996). Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 43(3), 212-215.

Ko J.C.H., Lange D.N., Mandsager R.E., Payton M.E., Bowen C., Kamata A. and Kuo W. (2000): Effect of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *JAVMA*. 217:1025-1028

Koç B., Sarıtaş Z. K. ve Şenel O. O. (2021) *Veteriner anesteziyoloji*. (1. Baskı) Ankara Nobel Tıp Kitap Evleri.

Krotscheck, U., Boothe, D. M., and Little, A. A. (2008). Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 69(6), 722-727.

KuKanich, B. and Papich, M. G. (2004). Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(4), 239-246.

- Kurmis, A. P., Kurmis, T. P., O'Brien, J. X., and Dalén, T. (2012). The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review. *JBJS*, 94(9), 815-823.
- Lamont, L. A. (2002). Feline perioperative pain management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32(4), 747-763.
- Landa, L., (2012). Pain in domestic animals and how to assess it: a review. *Veterinarni Medicina*, 57(4).
- Lascelles, B. D. X. and Robertson, S. A. (2004). Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65(8), 1085-1089.
- Lascelles, B. D. X., Blikslager, A. T., Fox, S. M. and Reece, D. (2005). Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(7), 1112-1117.
- Lutfy, K. and Cowan, A. (2004). Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology. *Current neuropharmacology*, 2(4), 395-402.
- Maddison, J. E., Page, S. W. and Church, D. B. (Eds.). (2008). Opioid Analgesics. *Small animal clinical pharmacology* (Vol. 5 310-313). Elsevier Health Sciences.
- Mastrocinque, S. and Fantoni, D. T. (2003). A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 30(4), 220-228. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2995.2003.00090.x>
- Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V. and Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council Members and co-authors of this document. *Journal of Small Animal Practice*, 55(6), E10-E68.
- Mathews, KA. (2000). Management of pain. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 30:785-790.
- Maze, M. and Tranquilli, W. (1991). Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 74(3), 581-605.
- Mégarbane, B., Hreiche, R., Pirnay, S., Marie, N. and Baud, F. J. (2006). Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression. *Toxicological reviews*, 25(2), 79-85.
- Monnet E. (2013). Feline midline ovariohysterectomy. *Small Animal Soft Tissue Surgery*. (1st ed. pp.654). Wiley-Blackwell.
- Monteiro, E. R., Junior, A. R., Assis, H. M. Q., Campagnol, D. and Quitzan, J. G. (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(1), 25-33.
- Mukherjee, D., Nissen, S. E., and Topol, E. J. (2001). Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama*, 286(8), 954-959.
- Nagasaka, H., Nakamura, S., Mizumoto, Y., and Sato, I. (2000). Effects of ketamine on formalin-induced activity in the spinal dorsal horn of spinal cord-transected cats: differences in response to intravenous ketamine administered before and after formalin. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 44(8), 953-958.
- Oğuz K. (2005). *Köpeklerde karprofen ve flunixin'in postoperatif analjezik etkilerinin karşılaştırılması*, Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Tezi-Ankara. <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/37581/194450.pdf?sequence=1>
- Oliveira, J. P., Mencialha, R., Sousa, C. A. dos S., Abidu-Figueiredo, M., and Jorge, S. da F. (2014). Pain assessment in cats undergoing ovariohysterectomy by midline or lateral celiotomy through use of a

previously validated multidimensional composite pain scale. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29(10), 633–638.

Pattinson, K. T. (2008). Opioids and the control of respiration. *British Journal of Anaesthesia*, 100(6), 747-758.

Perk E.C. ve Yücel R. (1994): Köpeklerde genel anestezi ve kan tablosu ilişkileri. *İst. Üniv. Vet. Fak. Der.* 20:33-50.

Persson, J. (2013). Ketamine in pain management. *CNS neuroscience and therapeutics*, 19(6), 396-402.

Pettifer, G. and Dyson, D. (2000). Hydromorphone: a cost-effective alternative to the use of oxymorphone. *The Canadian Veterinary Journal*, 41(2), 135.

Polson, S., Taylor, P. M., and Yates, D. (2012). Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: a prospective, randomised clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(8), 553-559.

Pypendop, B. H. and Ilkiw, J. E. (2005). The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesthesia and Analgesia*, 100(1), 97-101.

Pypendop, B. H., Siao, K. T., and Ilkiw, J. E. (2009). Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 70(12), 1465-1470.

Quimby, J. M., Smith, M. L., and Lunn, K. F. (2011). Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 733-737.

Robertson, S. A., Lascelles, B. D. X., Taylor, P. M., and Sear, J. W. (2005a). PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration 1. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(5), 453-460.

Robertson, S. A., Taylor, P. M., Sear, J. W., and Keuhnel, G. (2005b). Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats 1. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(1), 87-93.

Robertson, S. A., Wegner, K., and Lascelles, B. D. X. (2009). Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11(2) <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.05.003>

Robinson, T. M., Kruse-Elliott, K. T., Mark, el, M. D., Pluhar, G. E., Massa, K., and Bjorling, D. E. (1999). A comparison of transdermal fentanyl versus epidural morphine for analgesia in dogs undergoing major orthopedic surgery. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(2), 95-100.

Sadove, M. S., Shulman, M., Hatano, S., and Fevold, N. (1971). Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesthesia and Analgesia*, 50(3), 452-457.

Sano, T., Nishimura, R., Kanazawa, H., Igarashi, E., Nagata, Y., Mochizuki, M., and Sasaki, N. (2006). Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(4), 266-273.

Sawyer, D. C., Rech, R. H., Durham, R. A., Jandron, S. R., Richter, M. A., and Striler, E. L. (1991). Does butorphanol provide adequate surgical analgesia in the dog and cat?. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 18, 383-384.

Selmi, A. L., Mendes, G. M., Lins, B. T., Figueiredo, J. P., and Barbudo-Selmi, G. R. (2003). Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(1), 37-41.

- Shaughnessy, M. R., and Hofmeister, E. H. (2014). A systematic review of sevoflurane and isoflurane minimum alveolar concentration in domestic cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 41(1), 1-13.
- Sigtermans, M. J., Van Hilten, J. J., Bauer, M. C., Arbous, M. S., Marinus, J., Sarton, E. Y., and Dahan, A. (2009). Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*, 145(3), 304-311.
- Simmons, D. L., Botting, R. M., and Hla, T. (2004). Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological reviews*, 56(3), 387-437.
- Sinclair, M. D. (2003). A review of the physiological effects of $\alpha 2$ -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal*, 44(11), 885.
- Skarada R.T., Bednarski R.M., Muir W.W., Hubbell J.A.E. (1996). Inhalation Anesthesia. *Handbook of Veterinary Anesthesia* (pp.133-141). Philadelphia, London, Madrid.
- Slingsby, L. S., and Waterman-Pearson, A. E. (2000). The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy a comparison between pre-or post-operative administration. *Research in Veterinary Science*, 69(2), 147-152.
- Slingsby, L. S., and Watterman-Pearson, A. E. (2002). Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice*, 43(7), 286-289.
- Slingsby, L. S., Bortolami, E., and Murrell, J. C. (2015). Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(10), 864-872.
- Steagall, P. V., and Monteiro, B. P. (2019). Acute pain in cats: recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(1), 25-34.
- Steagall, P. V. M., Taylor, P. M., Rodrigues, L. C. C., Ferreira, T. H., Minto, B. W., and Aguiar, A. J. D. A. (2009). Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. *Veterinary Record*, 164(12), 359-363.
- Steffey E.P. (1996): Inhalation Anesthetics. *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia* (3rd ed. pp. 297-322. (Williams and Wilkins Co. U.S.A.).
- Stein, C. (2016). Opioid receptors. *Annual review of medicine*, 67, (433-451). <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100>
- Suzuki, M., Tsueda, K., Lansing, P. S., Tolan, M. M., Fuhrman, T. M., Ignacio, C. I., and Sheppard, R. A. (1999). Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 89(1), 98-103.
- Taylor, P. M. (1999). Newer Analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(3), 719-735.
- Taylor, P. M., Robertson, S. A., Dixon, M. J., Ruprah, M., Sear, J. W., Lascelles, B. D. X., and Bloomfield, M. (2001). Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 24(6), 391-398.
- Tibirica, E., Feldman, J. O. S. I. A. N. E., Mermet, C. L. A. I. R. E., Gonon, F. R. A. N. O. I. S., and Bousquet, P. A. S. C. A. L. (1991). An imidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 256(2), 606-613.
- Underwood W. J., (2002). *Pain and distress in agricultural animals. Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(2), 208-211.

- Ushanthika, T., Vikraman, R., Ganapathy, D. M., and Duraisamy, R. (2022). Knowledge and awareness on neurolept anesthesia among dental students. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 13(5), 16. DOI: 10.4103/japtr.japtr_233_22
- Valverde, A., Cantwell, S., Hernández, J., and Brotherson, C. (2004). Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(1), 40-45.
- Vigneswari, M., Kumaresan, A., Kathirvel S., and Mekala P. (2020) *The Pharma Innovation Journal* 2020; SP-9(7): 191-193
- Virtanen, R., Savola, J. M., Saano, V., and Nyman, L. (1988). Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 150(1-2), 9-14.
- Vlerick, L., Peremans, K., Dockx, R., Audenaert, K., Baeken, C., Saunders, J. H., and Polis, I. (2019). The long-term effects of single and repeated subanaesthetic ketamine administration on regional cerebral blood flow in healthy dogs measured with 99mTc-HMPAO SPECT. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 285, 18-24.
- Warne, L. N., Beths, T., Holm, M., Carter, J. E., and Bauquier, S. H. (2014). Evaluation of the perioperative analgesic efficacy of buprenorphine, compared with butorphanol, in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(2), 195-202.
- Westfall, T. C., and Westfall, D. P. (2011). Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous system. *Goodmans and Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (12th ed., pp. 171-218). (New York, Mc Graw Hill).
- Wilson, D. V., Evans, A. T., and Mauer, W. A. (2007). Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(1), 15-22.
- Wright, A. W., Mather, L. E., and Smith, M. T. (2001). Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sciences*, 69(4), 409-420.
- Young, A., and Buvanendran, A. (2012). Recent advances in multimodal analgesia. *Anesthesiology Clinics*, 30(1), 91-100. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.anclin.2011.12.002>
- Zakine, J., Samarcq, and D., Lorne, E. (2008) Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesthesia and Analgesia*, 106(6), 1856–1861
- Zöllner, C., and Stein, C. (2006). Opioids. *Handbook of Experimental Pharmacology* 177(1st ed., pp.31-63). (Springer-Verlag Berlin Heidelberg).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Yalım UZEL
Eğitim	
Lise	Ahmet Alper Dinçer Anadolu Lisesi: ANKARA / GÖLBAŞI (2012)
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2012-2019)
Yüksek Lisans	-
Doktora	-
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Balıkesir Veteriner Hekimler Odası Veteriner Ortopedi Derneği

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Belgesi



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>"Kedilerde ovariohisterektomi operasyonu anestezisinde kullanılan medetomidin, ketamin, isofluran ve medetomidin, butorfanol, isofluran kombinasyonlarının postoperatif analjezik etki yönünden karşılaştırılması."</i>	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Muharem EROL BAÜN Veteriner Fakültesi Cerrahi AD.	
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Vet. Hek. Yalım UZEL Edrevet Veteriner Hekim Muayenhanesi	
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans	
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	30/07/2022 – 15/04/2023	
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	KEDI – 20 ADET	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	
	HADYEK BAŞVURU FORMU	01/03/2023	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2023/2-8	Tarih :30/03/2023	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Prof. Dr. Erdoğan UZLU Başkan	Veterinerlik İç Hastalıklar	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sinan SARAÇLI Başkan Vekili	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

Prof. Dr. Cengiz CEYLAN Üye	Veterinerlik Cerrahisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veterinerlik Mikrobiyolojisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOP
Prof. Dr. Recai KULAKSIZ Üye	Dölerme ve Suni Tohumlama	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Mehmet Faruk AYDIN Üye	Veteriner Histoloji ve Embriyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Pelin PALAS KARACA Üye	Ebelik	Sağlık Bilimleri Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Muharrem EROL Üye	Veterinerlik Cerrahisi	Veteriner Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	İK
Doç. Dr. İhsan KISADERE Üye	Veterinerlik Fizyolojisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOI
Doç. Dr. Nevzat SAAT Üye	Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Özgür BULMUŞ Üye	Tıbbi Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT Üye	Tıbbi Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Vet. Hekim Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Dr. Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hekim Hüdayi TANRIKULU Üye	Veteriner Hekim	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Zir. Yük.Müh. Mustafa YILDIRIM Üye	Ziraat Mühendisi	Sivil Üye	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılardan birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurul görüşmesine katılamaz.



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

