



**KÖPEKLERİN LAPAROSKOPİK  
OVAREKTOMİ OPERASYONLARINDA  
MULTİMODAL ANALJEZİ UYGULAMASININ  
İNTRA POST OPERATİF AĞRI VE OKSİDATİF  
STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Alper Yasin ÇİPLAK**

**Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Bülent POLAT**

**Doktora Tezi-2026**



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

**KÖPEKLERİN LAPAROSKOPİK OVAREKTOMİ  
OPERASYONLARINDA MULTİMODAL ANALJEZİ  
UYGULAMASININ İNTRA POST OPERATİF AĞRI VE  
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Alper Yasin ÇİPLAK**

**Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Bülent POLAT**

**ERZURUM  
2026**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                           |      |
|---------------------------------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER .....                                                         | I    |
| TEŞEKKÜR .....                                                            | V    |
| ÖZET .....                                                                | VI   |
| ABSTRACT.....                                                             | VII  |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....                                      | VIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                      | XI   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                     | XIII |
| 1. GİRİŞ .....                                                            | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                   | 5    |
| 2.1. Dişi Köpeklerde Genital Organların Morfolojisi ve Lokalizasyonu..... | 5    |
| 2.1.1. İç Üreme Organları.....                                            | 5    |
| 2.1.2. Dış Üreme Organları .....                                          | 7    |
| 2.2. Dişi Köpeklerde Üreme Fizyolojisi .....                              | 7    |
| 2.2.1. Pubertas .....                                                     | 7    |
| 2.2.2. Dişi Köpeklerde Seksüel Siklus ve Evreleri.....                    | 8    |
| 2.3. Dişi Köpeklerde Üremenin Denetlenmesi .....                          | 10   |
| 2.3.1. Fiziksel Kontrasepsiyon Yöntemleri .....                           | 10   |
| 2.3.2. Medikal Kontrasepsiyon Yöntemleri.....                             | 11   |
| 2.3.3. Cerrahi Kontrasepsiyon Yöntemleri.....                             | 11   |
| 2.3.3.1. Açık Cerrahi Kontrasepsiyon Yöntemleri.....                      | 12   |
| 2.3.3.2. Kapalı Cerrahi Yöntemler.....                                    | 13   |
| 2.4. Laparoskopik Cerrahi .....                                           | 13   |
| 2.4.1. Laparoskopik Cerrahide Kullanılan Alet ve Ekipmanlar .....         | 15   |
| 2.4.1.1. Görüntüleme Sistemi .....                                        | 15   |

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.4.1.2. İnsüflasyon Sistemi.....                             | 19        |
| 2.4.1.3. Abdomene Giriş Ekipmanları .....                     | 20        |
| 2.4.1.4. Mühürleme ve Koterizasyon Sistemleri .....           | 22        |
| 2.4.1.5. Laparoskopi Masası .....                             | 24        |
| 2.4.2. Laparoskopik Cerrahinin Avantaj ve Dezavantajları..... | 25        |
| 2.5. Ağrı ve Nosisepsiyon .....                               | 26        |
| 2.5.1. Ağrının Sınıflandırılması.....                         | 29        |
| 2.5.1.1. Başlangıç Süresine Göre Ağrı.....                    | 29        |
| 2.5.1.2. Oluşum Mekanizmasına Göre Ağrı .....                 | 30        |
| 2.5.1.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı .....                | 30        |
| 2.5.2. Postoperatif Ağrı.....                                 | 31        |
| 2.5.2.1. Postoperatif Ağrının Belirlenmesi .....              | 31        |
| 2.5.3. Cerrahi Stres .....                                    | 33        |
| 2.5.3.1. Cerrahi Stresin Belirlenmesi .....                   | 34        |
| 2.5.4. Ağrı Yönetimi.....                                     | 37        |
| 2.5.4.1. Multimodal analjezi .....                            | 37        |
| 2.5.4.2. Ağrı Yönetiminde Lokal Anestezik İlaçlar .....       | 38        |
| <b>3. MATERYAL ve METOT.....</b>                              | <b>40</b> |
| 3.1. Materyal.....                                            | 40        |
| 3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....                 | 40        |
| 3.2. Metot.....                                               | 40        |
| 3.2.1. Sağlıklı Köpeklerin Belirlenmesi .....                 | 40        |
| 3.2.1.1. Genel Muayene .....                                  | 40        |
| 3.2.1.2. Hemogram ve Serum Biyokimya Değerleri .....          | 41        |
| 3.2.1.3. Vajinal Sitoloji .....                               | 42        |

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.1.4. Transabdominal Ultrasonografi .....                  | 43        |
| 3.2.2. Operasyon Öncesi Hazırlık .....                        | 44        |
| 3.2.2.1. Anestezi Protokolü .....                             | 44        |
| 3.2.3. Laparoskopik Ovarektomi .....                          | 45        |
| 3.2.3.1. Operatif Hazırlık .....                              | 45        |
| 3.2.3.2. Laparoskopik Ovarektomi Operasyonu .....             | 47        |
| 3.2.4. Postoperatif Süreç .....                               | 53        |
| 3.2.4.1. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi .....         | 53        |
| 3.2.4.2. Oksidatif ve Cerrahi Stresin Değerlendirilmesi ..... | 55        |
| 3.3. İstatistiksel Analizler .....                            | 55        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                      | <b>57</b> |
| 4.1. Operasyon süresi .....                                   | 57        |
| 4.2. UMPS .....                                               | 57        |
| 4.3. Süperoksit Dismutaz .....                                | 58        |
| 4.4. Katalaz .....                                            | 60        |
| 4.5. Kortizol .....                                           | 61        |
| 4.6. C-Reaktif Protein .....                                  | 63        |
| 4.7. Glikoz .....                                             | 64        |
| 4.8. Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ .....                    | 66        |
| 4.9. İnterlökin-6 .....                                       | 67        |
| 4.10. İnterlökin 1- $\beta$ .....                             | 69        |
| 4.11. Sodyum .....                                            | 70        |
| 4.12. Potasyum .....                                          | 72        |
| 4.13. Klor .....                                              | 73        |
| 4.14. Kalp Frekansı .....                                     | 75        |

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| 4.15. Solunum Frekansı .....     | 76         |
| 4.16. Oksijen Satürasyonu .....  | 78         |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>          | <b>80</b>  |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b> | <b>93</b>  |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>            | <b>95</b>  |
| <b>EKLER .....</b>               | <b>120</b> |



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve rehberliğiyle bana yol gösteren, akademik gelişimime değerli katkılar sağlayan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bülent POLAT'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ana Bilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve tez çalışmamda emeği olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Armağan ÇOLAK, Dr. Öğr. Üyesi Damla Tuğçe OKUR ve Dr. Öğr. Üyesi Vefa TOHUMCU'ya, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet CENGİZ'e, tez izleme komitesinde ve tezimin biyokimyasal analizlerinin yapılması aşamasında göstermiş olduğu ilgi için Prof. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM'a, tezimin istatistiksel analiz sürecinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ömer ÇOBAN ve Doç. Dr. Sıtkıcan OKUR'a, desteğini her zaman hissettiğim dönem arkadaşım Şifanur AYDIN'a, çalışma sürecinde emeği ve katkısı geçen değerli veteriner teknikeri arkadaşlarıma, ayrıca tez projesini TDK-2023-13014 BAP proje kodu ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim. Hayatımın her evresinde olduğu gibi doktora sürecimde de desteğini üzerimden esirgemeyen ve bu tezin ilk cümlesini kaleme alarak bana sadece destek değil, ömür boyu taşıyacağım bir anı da armağan eden canım anneme ve babama, fedakâr ablama, değerli abime ve bu yolculukta bana sabırla eşlik eden, her daim yanımda olan değerli eşime teşekkür ederim. Son olarak bu çalışmada yer alan tüm can dostlara; sessizce katlandıkları süreç ve bilime sundukları katkı için sonsuz bir minnet borçluyum. Bu tez canım anneme ve babama ithaf edilmiştir.

**Alper Yasin ÇİPLAK**

## ÖZET

### **Köpeklerin Laparoskopik Ovaryektomi Operasyonlarında Multimodal Analjezi Uygulamasının İntra Post Operatif Ağrı ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi**

**Amaç:** Laparoskopik ovarektomi sırasında farklı analjezi protokollerinin cerrahi stres ve ağrı üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Lokal anesteziklerin özellikle oksidatif stres ve ağrı kontrolünde yarar sağladığı bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı dişi köpeklerde laparoskopik ovarektomi operasyonunda multimodal analjezinin oksidatif stres ve operatif ağrı üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

**Materyal ve Metot:** Çalışma, 24 sağlıklı dişi köpek üzerinde yürütüldü. Hayvanlar, yalnızca genel anestezi ile laparoskopik ovarektomi yapılan LOVE grubu ve genel anesteziye ek olarak operasyon öncesi ovaryum pedikülüne lokal bupivakain HCl uygulanan BPLOVE grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki grupta preoperatif, intraoperatif ve postoperatif (0., 2. ve 4. saat) dönemlerde SOD, CAT, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , kortizol, glikoz, CRP, UMPS, elektrolitler, oksijen satürasyonu ile solunum ve nabız frekansları değerlendirildi. Serum parametreleri biyokimyasal yöntemlerle, postoperatif ağrı ise UMPS ile ölçüldü.

**Bulgular:** BPLOVE grubunda, LOVE grubuna kıyasla SOD ve CAT aktiviteleri daha yüksek, UMPS ise daha düşük bulundu. İki grup arasında IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , glikoz ve CRP’de fark saptanmadı. Kortizol değeri LOVE grubunda BPLOVE’ye göre daha düşük ölçüldü. Elektrolitler, kalp ve solunum frekansı ile oksijen satürasyonunda gruplar arasında bir fark görülmedi.

**Sonuç:** LOVE operasyonlarında ovaryum pedikülüne uygulanan lokal bupivakain HCl’nin, SOD ve CAT enzim aktivitelerini yükselterek oksidatif stresi azalttığı; LOVE grubunda tespit edilen daha yüksek UMPS’nin ise bupivakain HCl’nin postoperatif ağrı kontrolünde etkili bir seçenek olabileceğini ortaya koyduğu değerlendirilmektedir. Bulgular, multimodal analjezinin oksidatif stres ve operatif ağrıyı azaltmada yararlı olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bupivakain HCl, köpek, laparoskopik ovarektomi, multimodal analjezi, oksidatif stres, operatif ağrı

## ABSTRACT

### **The Effect of Multimodal Analgesia Application on Intra Post Operative Pain and Oxidative Stress Parameters in Laparoscopic Ovarectomy Operations in Bitches**

**Aim:** The effects of different analgesia protocols on surgical stress and pain during laparoscopic ovariectomy have been investigated in various studies. Local anesthetics have been reported to be beneficial, particularly in controlling oxidative stress and pain. The objective of this study was to investigate the effects of multimodal analgesia on oxidative stress and operative pain during laparoscopic ovariectomy in healthy female dogs.

**Materials and Method:** The present study was conducted on a sample of 24 healthy female canines. The animals were divided into two groups: the LOVE group, which underwent laparoscopic ovariectomy under general anesthesia only, and the BPLOVE group, which underwent general anesthesia plus local bupivacaine administration to the ovarian pedicle prior to surgery. In both groups, a comprehensive array of biological markers, including SOD, CAT, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , cortisol, glucose, CRP, UMPS, electrolytes, oxygen saturation, respiration, and pulse rates, were evaluated in the preoperative, intraoperative, and postoperative (0, 2, and 4 hours) periods. Serum parameters were measured using biochemical methods, while postoperative pain was measured using UMPS.

**Results:** In the BPLOVE group, SOD and CAT activities were higher compared to the LOVE group, while UMPS was lower. No differences were found between the two groups in IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , glucose, and CRP. Cortisol levels were measured to be lower in the LOVE group compared to BPLOVE. No differences were observed between the groups in electrolytes, heart and respiratory rates, or oxygen saturation.

**Conclusion:** It has been suggested that local administration of bupivacaine HCl to the ovarian pedicle during LOVE procedures reduces oxidative stress by increasing the activities of the SOD and CAT enzymes. The higher UMPS levels detected in the LOVE group indicate that bupivacaine HCl may be an effective option for controlling postoperative pain. These results support the idea that multimodal analgesia can reduce oxidative stress and operative pain.

**Keywords:** Bitch, bupivacaine HCl, laparoscopic ovariectomy, multimodal analgesia, oxidative stress, operative pain

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|                               |                                                 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>ACTH</b>                   | : Adrenokortikotropik hormon                    |
| <b>ADH</b>                    | : Antidiüretik hormon                           |
| <b>AVMA</b>                   | : Amerikan veteriner hekimler birliği           |
| <b>BPLOVE</b>                 | : Bupivakain kullanılan laparoskopik ovarektomi |
| <b>bpm</b>                    | : Dakikadaki atım sayısı                        |
| <b>CAT</b>                    | : Katalaz                                       |
| <b>Cl</b>                     | : Klor                                          |
| <b>cm</b>                     | : Santimetre                                    |
| <b>CO<sub>2</sub></b>         | : Karbondioksit                                 |
| <b>CRH</b>                    | : Kortikotropin salgılatıcı hormon              |
| <b>CRP</b>                    | : C-Reaktif Protein                             |
| <b>Dk</b>                     | : Dakika                                        |
| <b>DNA</b>                    | : Deoksiribonükleik asit                        |
| <b>EDTA</b>                   | : Etilendiamintetraasetik asit                  |
| <b>Eks</b>                    | : Ekspirasyon                                   |
| <b>EU</b>                     | : Enzim ünitesi                                 |
| <b>G</b>                      | : Gauge                                         |
| <b>mol</b>                    | : Molar kütle                                   |
| <b>GnRH</b>                   | : Gonadotropin salgılatıcı hormon               |
| <b>HCl</b>                    | : Hidroklorik asit                              |
| <b>IASP</b>                   | : Uluslararası ağrı araştırmaları derneği       |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b> | : İnterlökin-1 beta                             |
| <b>IL-6</b>                   | : İnterlökin-6                                  |
| <b>IM</b>                     | : İntramuskuler                                 |

|                      |                                       |
|----------------------|---------------------------------------|
| <b>IV</b>            | : İntravenöz                          |
| <b>K</b>             | : Potasyum                            |
| <b>kg</b>            | : Kilogram                            |
| <b>L</b>             | : Litre                               |
| <b>LH</b>            | : Luteinleştirici hormon              |
| <b>LOVE</b>          | : Laparoskopik ovarektomi             |
| <b>m</b>             | : Metre                               |
| <b>mg</b>            | : Miligram                            |
| <b>mL</b>            | : Mililitre                           |
| <b>mm</b>            | : Milimetre                           |
| <b>mmHg</b>          | : Milimetre civa                      |
| <b>Na</b>            | : Sodyum                              |
| <b>ng</b>            | : Nanogram                            |
| <b>nm</b>            | : Nanometre                           |
| <b>NSAİİ</b>         | : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar |
| <b>O<sub>2</sub></b> | : Oksijen                             |
| <b>ORS</b>           | : Ovaryan remnant sendrom             |
| <b>Ov</b>            | : Ovaryum                             |
| <b>P</b>             | : Fosfor                              |
| <b>pg</b>            | : Pikogram                            |
| <b>pH</b>            | : Hidrojen konsantrasyonu             |
| <b>pKa</b>           | : Asit ayrışma sabiti                 |
| <b>ROS</b>           | : Reaktif oksijen türleri             |
| <b>rpm</b>           | : Dakikadaki devir sayısı             |
| <b>SC</b>            | : Subkutan                            |

|                                |                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| <b>SH</b>                      | : Standart hata                     |
| <b>SOD</b>                     | : Süperoksit dismutaz               |
| <b>SpO<sub>2</sub></b>         | : Oksijen satürasyonu               |
| <b>T<sub>0</sub></b>           | : Preoperatif dönem                 |
| <b>T<sub>1</sub></b>           | : İntraoperatif dönem               |
| <b>T<sub>2</sub></b>           | : Postoperatif 0. saat              |
| <b>T<sub>3</sub></b>           | : Postoperatif 2. saat              |
| <b>T<sub>4</sub></b>           | : Postoperatif 4. saat              |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör nekroz faktör-alfa          |
| <b>UMPS</b>                    | : Melbourne Üniversitesi Ağrı Skoru |
| <b><math>\bar{x}</math></b>    | : Aritmetik Ortalama                |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil No</u>                                                                   | <u>Sayfa No</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 2.1. Laparoskop (0° açılı) .....                                            | 16              |
| Şekil 2.2. Kamera başlığı.....                                                    | 16              |
| Şekil 2.3. Kamera sistem ünitesi .....                                            | 17              |
| Şekil 2.4. Monitör.....                                                           | 17              |
| Şekil 2.5. Işık kaynağı .....                                                     | 18              |
| Şekil 2.6. Fiberoptik kablo .....                                                 | 19              |
| Şekil 2.7. İnsüflasyon sistemi .....                                              | 20              |
| Şekil 2.8. Laparoskopik cerrahide kullanılan veress iğnesi.....                   | 21              |
| Şekil 2.9. Laparoskopik cerrahide kullanılan farklı tipte trokar örnekleri .....  | 21              |
| Şekil 2.10. Laparoskopik cerrahide kullanılan monopolar koter.....                | 22              |
| Şekil 2.11. Laparoskopik cerrahide kullanılan bipolar koter.....                  | 23              |
| Şekil 2.12. LigaSure .....                                                        | 23              |
| Şekil 2.13. LigaSure cihazı.....                                                  | 24              |
| Şekil 2.14. Laparoskopik cerrahide kullanılan harmonik skalpel .....              | 24              |
| Şekil 2.15. Laparoskopik operasyonlarda kullanılan "V" tipi operasyon masası..... | 25              |
| Şekil 3.1. Köpeklerde operasyon öncesi abdominal ultrasonografik muayene .....    | 43              |
| Şekil 3.2. Köpeklere operasyon öncesi entübasyon uygulaması .....                 | 45              |
| Şekil 3.3. Operasyon bölgesine asepsi ve antisepsi uygulaması .....               | 46              |
| Şekil 3.4. Laparoskopik ovarektomi operasyonunda kullanılan cerrahi aletler ..... | 46              |
| Şekil 3.5. Operasyon öncesi steril hazırlık .....                                 | 47              |
| Şekil 3.6. İlk ensizyon hattının oluşturulması .....                              | 48              |
| Şekil 3.7. İnsüflasyon öncesi veress iğnesi ile abdominal boşluğa giriş .....     | 48              |
| Şekil 3.8. İnsüflasyon işlemi ile pneumoperitoneumun oluşturulması.....           | 49              |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 3.9. Laparoskopik kamera için ilk trokarın abdominal boşluğa yerleştirilmesi ....      | 49 |
| Şekil 3.10. Işık kaynağı yardımıyla ikinci ve üçüncü ensizyon hatlarının belirlenmesi        | 50 |
| Şekil 3.11. Laparoskopik kamera ile ovaryumların belirlenmesi .....                          | 50 |
| Şekil 3.12. Yakalama forsepsi ile ovaryumların tespit edilmesi.....                          | 51 |
| Şekil 3.13. Ovaryum pedikülüne topikal (bupivakain HCl-serum izotonik) uygulama .            | 51 |
| Şekil 3.14. Ovaryum pedikülünün ve asıcı bağların mühürlenmesi.....                          | 52 |
| Şekil 3.15. Ovaryumun ekstirpe edilmesi.....                                                 | 52 |
| Şekil 3.16. Laparoskopik ovarektomi operasyonunda oluşturulan portlar .....                  | 53 |
| Şekil 4.1. Gruplar arası operasyon süresinin karşılaştırılması.....                          | 57 |
| Şekil 4.2. Gruplar arası süperoksit dismutaz aktivitesinin karşılaştırılması.....            | 59 |
| Şekil 4.3. Gruplar arası katalaz aktivitesinin karşılaştırılması .....                       | 61 |
| Şekil 4.4. Gruplar arası kortizol değerlerinin karşılaştırılması.....                        | 62 |
| Şekil 4.5. Gruplar arası C-Reaktif Protein değerlerinin karşılaştırılması.....               | 64 |
| Şekil 4.6. Gruplar arası glikoz değerlerinin karşılaştırılması .....                         | 65 |
| Şekil 4.7. Gruplar arası Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$ düzeylerinin karşılaştırılması ..... | 67 |
| Şekil 4.8. Gruplar arası İnterlökin-6 düzeylerinin karşılaştırılması .....                   | 68 |
| Şekil 4.9. Gruplar arası İnterlökin-1 $\beta$ düzeylerinin karşılaştırılması .....           | 70 |
| Şekil 4.10. Gruplar arası sodyum değerlerinin karşılaştırılması .....                        | 71 |
| Şekil 4.11. Gruplar arası potasyum değerlerinin karşılaştırılması.....                       | 73 |
| Şekil 4.12. Gruplar arası klor değerlerinin karşılaştırılması.....                           | 74 |
| Şekil 4.13. Gruplar arası kalp frekansı değerlerinin karşılaştırılması .....                 | 76 |
| Şekil 4.14. Gruplar arası solunum frekansı değerlerinin karşılaştırılması .....              | 77 |
| Şekil 4.15. Gruplar arası oksijen saturasyonu değerlerinin karşılaştırılması .....           | 79 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                                                                               | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Tablo 3.1.</b> Köpeklerde vital bulgulara ait referans aralıklar.....                             | 41                     |
| <b>Tablo 3.2.</b> Köpeklerde hemogram ve serum biyokimya parametrelerine ait referans aralıklar..... | 42                     |
| <b>Tablo 3.3.</b> Dişi köpeklerde seksüel siklus safhasına göre vajinal sitoloji bulguları.....      | 43                     |
| <b>Tablo 3.4.</b> Melbourne Üniversitesi Ağrı Skorlaması.....                                        | 54                     |
| <b>Tablo 4.1.</b> Gruplar arası Melbourne Üniversitesi Ağrı Skorlarının karşılaştırılması .....      | 58                     |
| <b>Tablo 4.2.</b> Gruplar arası süperoksit dismutaz aktivitesinin karşılaştırılması.....             | 59                     |
| <b>Tablo 4.3.</b> Gruplar arası katalaz aktivitesinin karşılaştırılması .....                        | 60                     |
| <b>Tablo 4.4.</b> Gruplar arası kortizol değerlerinin karşılaştırılması .....                        | 62                     |
| <b>Tablo 4.5.</b> Gruplar arası C-reaktif protein değerlerinin karşılaştırılması .....               | 63                     |
| <b>Tablo 4.6.</b> Gruplar arası glikoz değerlerinin karşılaştırılması.....                           | 65                     |
| <b>Tablo 4.7.</b> Gruplar arası Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$ düzeylerinin karşılaştırılması.....   | 66                     |
| <b>Tablo 4.8.</b> Gruplar arası İnterlökin-6 düzeylerinin karşılaştırılması .....                    | 68                     |
| <b>Tablo 4.9.</b> Gruplar arası İnterlökin-1 $\beta$ düzeylerinin karşılaştırılması .....            | 69                     |
| <b>Tablo 4.10.</b> Gruplar arası sodyum değerlerinin karşılaştırılması .....                         | 71                     |
| <b>Tablo 4.11.</b> Gruplar arası potasyum değerlerinin karşılaştırılması.....                        | 72                     |
| <b>Tablo 4.12.</b> Gruplar arası klor değerlerinin karşılaştırılması .....                           | 74                     |
| <b>Tablo 4.13.</b> Gruplar arası kalp frekansı değerlerinin karşılaştırılması .....                  | 75                     |
| <b>Tablo 4.14.</b> Gruplar arası solunum frekansı değerlerinin karşılaştırılması .....               | 77                     |
| <b>Tablo 4.15.</b> Gruplar arası oksijen satürasyonu değerlerinin karşılaştırılması .....            | 78                     |

# 1. GİRİŞ

Köpekler, uzun yıllardır insanoğlu için sosyal hayata yardımcı, güvenilir ve sadık birer dost olmuşlardır. Köpekler, sahip oldukları bu özellikler nedeniyle insan yaşamında önemli bir rol oynamaktadır. Elde edilen verilere göre köpek varlığının dünyada yaklaşık 900 milyon, Türkiye’de ise yaklaşık 10 milyon adet olduğu tahmin edilmektedir (DrDataStats, 2022).

Dişi köpekler fizyolojik olarak yılda 1-2 defa östrüs göstermektedir. Her dişi köpeğin yılda 2 kez çiftleşmesi ve bir batında 6-10 adet yavru doğurması sonucunda, 6 yıl içerisinde yaklaşık 67.000 adet köpeğin dünyaya geldiği öngörülmektedir (Bleifer, 2004). Türkiye’de 2004 yılından itibaren sokak köpeği popülasyonu, “Asla Öldürme” ve ‘Yakala-Kısırlaştır-Aşıla-Geri Bırak’ prosedürüyle kontrol altında tutulmaya çalışılmasına rağmen bu popülasyonun giderek arttığı bildirilmektedir (Salgirli Demirbas ve ark., 2019).

Geçmişten günümüze artan köpek popülasyonunun, olumlu yönleri yanında bazı olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Köpek popülasyonunun çoğunluğunu sokak köpeklerinin oluşturması sebebiyle, başta kuduz olmak üzere çeşitli zoonoz hastalıkların görülme sıklığı artmakta ve sonuç olarak doğal yaşamdaki diğer canlıların hayatı olumsuz etkilenmektedir (Smith ve ark., 2019). Artan sokak köpeği popülasyonu; özellikle ısırılma vakalarına, biyogüvenlik sorunlarına, trafik kazalarına, aşırı havlamaları sebebiyle toplumsal huzursuzluğa ve çiftlik hayvanlarının refahının olumsuz etkilenmesine sebep olabilmektedir. Kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde; proöstrüs evresinde görülen kanamaların köpek sahiplerini rahatsız etmesi, östrüs evresinde özellikle görev köpeklerinin verilen emre itaat etmemesi ve agresif davranışlar göstermesi gibi problemler de bulunmaktadır. Ayrıca kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde görülen bazı hastalıklar (piyometra, metritis, yalancı gebelik, prolapsus vajina/uteri, meme

neoplazileri, vb.) nedeniyle hem hayvan sağlığı olumsuz yönde etkilenmekte hem de bu hastalıkların tedavisi sonucu ekonomik kayıplar oluşmaktadır. Belirtilen bu olumsuzluklar sebebiyle köpek popülasyonunun kontrol altında tutulması, insan ve hayvan sağlığı ve refahı açısından büyük bir öneme sahiptir (Sakundech ve ark., 2020).

Köpek popülasyonunun kontrol altında tutulabilmesi için bazı fiziksel, medikal ve cerrahi kontrasepsiyon yöntemleri bulunmaktadır. Yavru elde edilecek köpeklerde, üremenin denetlenmesi amacıyla fiziksel veya medikal yöntemler tercih edilmektedir. Bu kontrasepsiyon yöntemleri arasında; gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), progesteron türevleri, zona pelusida ile luteinleştirici hormon (LH) açıları ve elektrolitik bakır bulunan intravajinal araç uygulaması bulunmaktadır (Kutzler ve Wood, 2006). Gebe kalması istenmeyen köpeklerde ise cerrahi kontrasepsiyon yöntemleri uygulanabilmektedir. Cerrahi kontrasepsiyon yöntemleri açık (ovarektomi, ovaryohisterektomi, histerektomi, prepubertal gonadektomi ve salpingektomi) ve kapalı cerrahi yöntemler (laparoskopik ovarektomi, laparoskopik ovaryohisterektomi) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Howe, 2006). Dişi köpek sterilizasyonunda yaygın olarak kullanılan yöntemler geleneksel (açık) ovarektomi ve ovaryohisterektomidir (Van Goethem ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada, ovarektomi ve ovaryohisterektomi operasyonlarında organların manipülasyonuna bağlı olarak oluşabilen enfeksiyon ve doku travmaları sonucunda, postoperatif ağrının artabileceği ve iyileşme suresinin uzayabileceği bildirilmektedir (Lemke ve ark., 2002). Bu sebeple köpeklerin cerrahi sterilizasyonunda minimal invaziv bir teknik olan laparoskopik ovarektomi (LOVE) yöntemi yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır.

Laparoskopik ovarektomi sayesinde genital kanal daha iyi gözlemlenebilmekte ve minimal invaziv maniplasyonlar yapılabilmektedir. Bu sayede intra-postoperatif ağrı ve stres parametrelerinin düzeyleri ile kanama, adezyon ve Ovaryan Remnant Sendrom

(ORS) gibi postoperatif komplikasyonların görülme ihtimalinin azalabileceği belirtilmektedir. Ayrıca LOVE operasyonlarında, operasyon sonrası hastanın iyileşme süreci kısalmakta ve hasta kısa sürede normal yaşamına geri dönmektedir (Gower ve Mayhew, 2008). Bu olumlu özelliklerin yanı sıra; alet ve ekipman maliyetinin yüksek olması, operasyonun deneyim gerektirmesi ve öğrenim sürecinin uzun olması gibi nedenler LOVE yönteminin kullanımını sınırlandırmaktadır (Dupré, 2008). LOVE minimal invaziv bir yöntem olmakla birlikte intra-postoperatif dönemde ağrı ve stresin bir miktar artmasına neden olabilmektedir (Fuertes-Recuero ve ark., 2024). İntraoperatif dönemde ağrının etkin kontrolü, hastanın operasyon sonrası erken dönemde hareketliliğinin sağlanması açısından büyük önem taşımakta ve bu nedenle operasyon sırasında etkili analjezi uygulanması gerekmektedir (As-Sanie ve ark., 2017). Kontrol altına alınamayan akut ağrı, hastada oksidatif stres yanıtı uyatarak yara iyileşmesini geciktirmekle birlikte hipersensitivite ve kronik ağrıya neden olabilmektedir (Şahin, 2023). Bu nedenle hem hasta konforunu olumlu yönde etkilemesi hem de postoperatif komplikasyon oluşumuna neden olmaması amacıyla akut ağrı ve oksidatif stresin kontrol altına alınması gerekmektedir.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) 1979 yılında ağrı terimini, potansiyel veya gerçek doku hasarı ile ilişkili, hoş olmayan duyu ve kişisel bir deneyim olarak tanımlamaktadır (Raja ve ark., 2020). Ağrı, esas olarak vücudu korumak ve bu doğrultuda vücudu uyarmak için var olan bir fizyolojik mekanizmadır. Fakat bu mekanizma canlılarda sağlığı ve konforu olumsuz etkileyebilmektedir (Bell, 2018). Canlılarda, operasyon sonrası ağrı oluşumu beklenen bir durumdur. Genellikle operatif işlemlerde kullanılan anestezi maddelerinin, analjezik özelliği bulunmamakta veya bulunsan bile etkinlikleri kısa sürmektedir (Mathews, 2000). Bu nedenle, postoperatif süreçte canlıların yaşam konforunu koruyabilmesi için uygun analjezik ilaç ve uygulama

yönteminin seçilmesi, ağrı ve oksidatif stres seviyelerini en düşük düzeye indirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Dişi köpek kısırlaştırma operasyonlarında postoperatif ağrı ve oksidatif stres seviyelerini kontrol altında tutmak amacıyla kullanılan başlıca kimyasallar; lokal anestezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve narkotik analjezik ajanlardır. (Karademir ve ark., 2016). Bu kimyasal ajanların birbirleriyle kombine olarak kullanımları sonucu oluşan analjezi yöntemi, multimodal analjezi olarak adlandırılmaktadır. Multimodal analjezi, doğru bir şekilde uygulandığı takdirde yerel ve lokal sinir blokaajlarını etkin bir şekilde oluşturabilmektedir (Mathews ve ark., 2015).

Lokal anestezik maddeler, özellikle doku manipölasyonları sırasında oluşabilecek akut ağrıyı önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Cicirelli ve ark., 2022). Bu kimyasal ajanlar, hücre içine sodyum girişini geçici olarak engelleyerek aksiyon potansiyeli oluşumunu geri dönüşümlü olacak şekilde engellemektedir (Heavner, 2007). Bu ajanların, özellikle yumuşak doku operasyonları sonucu ortaya çıkan postoperatif ağrıyı azaltmak için kullanımlarının etkili olduğu bildirilmektedir (Richman ve ark., 2006).

Bu çalışmanın amacı, dişi köpeklerin LOVE operasyonlarında ovaryum pedikülüne lokal anestezik bir madde olan bupivakain HCl'nin bölgesel olarak uygulanmasının, intra-postoperatif ağrı ve oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dişi Köpeklerde Genital Organların Morfolojisi ve Lokalizasyonu

Laparoskopik ovarektomi başta olmak üzere ovarektomi, ovaryohisterektomi ve salpingektomi gibi kontrasepsiyon yöntemlerinin güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilmesi için operasyon esnasında manipüle edilecek organların anatomisinin ayrıntılı biçimde bilinmesi gereklidir. Dişi üreme organları iç ve dış üreme organları olmak üzere iki grupta incelenmektedir. İç üreme organları ovaryum, ovidukt, uterus ve vajina; dış üreme organları ise vulva ve klitoristen oluşmaktadır (Dursun, 2001, s. 161). Vajina, diğer iç üreme organlarından farklı olarak karın boşluğu dışında yer almaktadır (Hermanson ve De Lahunta, 2018).

#### 2.1.1. İç Üreme Organları

**Ovaryum:** Dişi gonadları olarak isimlendirilen ovaryumlar, abdominal boşlukta ve böbreklerin kaudalinde bulunan, ayrıca peritondan köken alan ligamentlerle (*ligamentum suspensorium ovarii* ve *mezovaryum*) sağlı ve sollu olacak şekilde abdomende asılı duran, oval görünümlü bir çift organdır (Deveci, 2001; Johnston ve ark., 2001, s. 453). Ovaryumların, endokrin (progesteron, östrojen üretimi) ve egzokrin (oosit üretimi) fonksiyonları bulunmaktadır (Dursun, 2001, s. 161). Köpeklerde sağ ovaryum, sol ovaryuma kıyasla daha kraniyal tarafta bulunmaktadır. Her iki ovaryum, ilgili böbreğin kaudal tarafında lokalize olup genellikle L1–L4 vertebra aralığında konumlanmaktadır. Ovaryumların bulunduğu kısım hayvanın ırkı ve vücut ölçülerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Ovaryumlar, geçirilen gebelik sayısına göre ventral kısma doğru yer değiştirebilmektedir. Ovaryumların arteriyel beslenmesi, aorttan köken alan *A. ovarika* tarafından sağlanmaktadır. Ovaryumlar korteks (kabuk) ve medulla (öz) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Korteks bölümü primer-sekonder-tersiyer-

graaf-atretik folikülleri, korpus luteumları, korpus albicansları; medulla bölümü ise kan/lenf damarlarını, sinirleri ve kas liflerini içermektedir (Deveci, 2001).

**Ovidukt:** Ovaryum ve kornu uteriler arasında yer alan ovidukt ayrıca salpinks, tuba uterina ve fallop tüpü olarak da isimlendirilen bir çift organdır (Gürler ve Kaymaz, 2013, s. 10). Ovidukt; infundibulum, ampulla ve istmus olarak isimlendirilen 3 bölümden oluşmaktadır (Akın, 2019). Oviduktun görevi oositin veya fertilize oositin (embriyo), uterusun kraniyal kısmına iletilmesini sağlamaktır. Ortalama uzunluğu 6-10 cm ve kalınlığı 1-3 mm olan ovidukt, fertilizasyonun gerçekleştiği reproduktif bir organdır (Deveci, 2015, s. 5; Johnston ve ark., 2001). Oviduktun vaskülarizasyonu, *A. uterina* ve *A. ovarika* aracılığıyla sağlanmakta olup, bu arteriyel yapıya venöz damarlar da eşlik etmektedir (Sontaş, 2005).

**Uterus:** Fertilizasyon için gerekli olan sperm transportundan sorumlu olan uterus, aynı zamanda embriyonun yerleştiği, gelişimini sürdürdüğü ve yeterince büyüyen yavrunun zamanı geldiğinde kontraksiyonlar yardımıyla dış ortama çıkmasını sağlayan kassel bir reproduktif organdır. Uterus, peritondan köken alan *ligamentum latum uteri* sayesinde sublumbal bölgede asılı halde durmakta ve “Y” harfine benzemektedir. Uterusun kraniyal kısmında ovidukt, kaudal kısmında ise vajina bulunmaktadır. Uterus, kraniyalden kaudale doğru olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler sırasıyla; kornu uteri, korpus uteri ve serviks uteridir. Kornu uteriler, sağ ve solda birer tane olmak üzere *ligamentum ovarii proprium* ile ovaryumlara bağlanmaktadır (Dursun, 2001, s. 161). Uterusun vaskülarizasyonunda ve beslenmesinde *A. uterina* ve *A. ovarika* başlıca rol oynamaktadır (Smith, 1999a, s. 435).

**Vajina:** Uterus ile vulva arasında ve tamamı pelvik boşlukta bulunan, zar ve kas yapılı bir reproduktif organdır. Vajinanın dorsal kısmında rektum, ventral kısmında ise idrar kesesi bulunmaktadır. Vajinanın kraniyal kısmı serviks uteri ile iştirak halinde olup,

bu kısımdaki çıkıntıya *forniks* ismi verilmektedir. Vajinanın vaskülarizasyonu, *A. vaginalis* tarafından sağlanmaktadır (Deveci, 2001; Dursun, 2001, s. 161).

### 2.1.2. Dış Üreme Organları

**Vulva:** Anüsün hemen altında bulunan vulva, dişi genital kanalın en dışta bulunan organıdır. Vulva iki adet labiyumdan oluşmaktadır. Dudaklar, elastik ve yumuşak yapıda olup, fibröz bağ doku, yağ ve düz kas liflerinden meydana gelmektedir (Deveci, 2001; Evans ve de Lahunta, 2012).

**Klitoris:** Vajinal vestibulumun hemen altında yağ dokuyla gizlenmiş olan klitoris, erkeklerdeki penisin dişilerdeki karşılığı olarak bilinmektedir (Fossum, 2018). Dış üreme organlarının kan akışı, *A. vaginalis* ve *A. pudenda eksterna* ile *interna* damarları sayesinde sağlanmaktadır (Smith, 1999b, s. 481).

## 2.2. Dişi Köpeklerde Üreme Fizyolojisi

Dişi köpekler seksüel açıdan monoöstrik canlılardır. Bu özellikleri nedeniyle mevsime bağlı olmadan yılda 1 veya 2 kere östrüs gösterebilmektedirler (Eldegre ve ark., 2007). İnek, koyun, keçi ve kedi gibi türlerden farklı olarak, köpeklerin seksüel siklusunda bulunan dönemlerin süresi ve anöstrüs döneminin varlığı, köpeklerin seksüel siklusunun daha uzun olmasına neden olmaktadır (Feldman ve ark., 2014).

### 2.2.1. Pubertas

Evcil hayvanlarda ovaryumun siklik aktivitesi, türlere özgü belirli yaş ve canlı ağırlığına ulaşıldığında başlamakta ve belli bir süre içerisinde düzene girmektedir. Ovaryumun siklik aktivitesinin başlaması sonucu oluşan bu cinsel olgunluğa erişim dönemine ergenlik veya pubertas ismi verilmektedir. Kısacası pubertas, dişi hayvanlarda ilk ovulasyonun meydana geldiği dönemdir (Noakes ve ark., 2018).

Dişi köpeklerde pubertasa ulaşma zamanını; ırk, genetik, bakım-besleme şartları, canlı ağırlığı, hastalıklar ve stres gibi faktörler etkilemektedir. Köpeklerin canlı ağırlığı,

diğer türlerde olduğu gibi pubertasa ulaşma zamanını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Küçük ırk köpekler ilk östrüs belirtilerini ortalama 6-10 aylık yaşta gösterirken, bu süre büyük ırk köpeklerde 18-24 aylık yaşları bulmaktadır (Johnston ve ark., 2001, s. 453).

### **2.2.2. Dişi Köpeklerde Seksüel Siklus ve Evreleri**

Östrüs siklusu; oosit üretimi, fertilizasyon ve konseptusun intrauterin gelişimini sağlamak için ovaryum, uterus, vajina ve davranışsal değişikliklerin birbiriyle ilişkili olduğu bir fizyolojik döngü olarak adlandırılmaktadır. Dişi köpeklerde östrüs, yılın herhangi bir döneminde ve yılda en fazla iki kere görülmektedir. Dişi köpeklerin seksüel siklusu proöstrüs, östrüs, metöstrüs-diöstrüs ve anöstrüs dönemlerinden oluşmaktadır (Feldman ve ark., 2014).

**Proöstrüs:** Seksüel siklusun ilk safhası olup, bu dönemde vulvada şişkinlik ve ödemle birlikte kanlı vajinal akıntı gibi belirtiler görülmektedir. Kanlı vajinal akıntının görüldüğü ilk gün, proöstrüsün ilk günü olarak kabul edilmektedir. Bu dönem ortalama 9 (2-22) gün sürmektedir. Östrüs öncesi yüksek foliküler aktiviteye bağlı olarak artan östrojen miktarı kan damarlarını genişletmekte ve fragilitiyi artırmaktadır. Dişi köpek, bu dönemde erkek köpeğe çekici gelmekte fakat çiftleşmeyi kabul etmemektedir. Çiftleşmeyi kabulün ilk günü, proöstrüsün bitişi olarak kabul edilmektedir (Concannon, 2011).

**Östrüs:** Bu evre dişi köpeğin çiftleşmeyi kabul etmesiyle başlamakta ve erkek köpeği reddetmesiyle son bulmaktadır. Östrüs evresi de proöstrüs evresi gibi ortalama 9 (2-22) gün sürmektedir. Östrüsün başlangıcından ortalama 1-2 gün önce östrojen piki oluşmaktadır. Östrojen pikini takiben gelişen foliküller luteinleşmekte ve östrojen miktarı azalırken progesteron miktarı artmaktadır. Progesteron ve östrojen arasındaki bu ilişki, davranışsal değişikliklerin ve preovulatorik LH pikinin oluşmasını sağlamaktadır. LH

pikinin oluşmasından ortalama 48-72 saat sonra ovulasyon şekillenmekte ve serum progesteron konsantrasyonu 2 ng/mL'nin üzerine çıkmaktadır (Kalkan ve Öcal, 2013, s. 32).

**Diöstrüs:** Ovulasyonun ve korpus luteum formasyonunun östrüs evresinde şekillenmesi nedeniyle metöstrüs evresi, östrüs evresi içerisinde başlayıp biten bir evre olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle östrüs sonrası anöstrüse kadar geçen sürece diöstrüs evresi denilmektedir (Kalkan ve Horoz, 2007, s. 23). Seksüel siklusun bu evresi östrüsü takip eden ve korpus luteum formasyonunun bulunduğu evredir. Korpus luteumun bulunması sebebiyle progesteron hormon yoğunluğu bu evrede artmaktadır. Diöstrüs ortalama 65 gün sürmektedir. Diöstrüs evresi, progesteron konsantrasyonunun bazal seviyeye inmesiyle ( $\leq 1-2$  ng/mL) sonlanmaktadır (Akın, 2019).

**Anöstrüs:** Diöstrüsün veya bir gebeliğin sonlanması ile foliküler dinamiğin artmaya başladığı proöstrüs arasındaki evreye anöstrüs denilmektedir. Anöstrüs evresi reproduktif açıdan dinlenme ve durgunluk evresi olarak adlandırılmaktadır. Ortalama 120 gün süren anöstrüs evresinde, reproduktif sistem kendini yenilemektedir. Bu evrede, ovaryum inaktivitesi, endometriyal rejenerasyon-dejenerasyon ve uterus involüsyonu gibi olaylar şekillenmektedir. Anöstrüs döneminde kısa süreli foliküler dalgaların oluşumuna bağlı östrojen konsantrasyonunda dalgalanmalar görülmektedir. Buna karşılık progesteron konsantrasyonu anöstrüs dönemi boyunca bazal seviyede seyretmektedir (Alaçam, 2008; Feldman ve Nelson, 2004, s. 752).

## **2.3. Dişi Köpeklerde  remenin Denetlenmesi**

### **Kontrasepsiyon**

Üreme faaliyetlerinin fiziksel, medikal ve cerrahi işlemler kullanarak geçici veya kalıcı olarak engellenmesine kontrasepsiyon denilmektedir. Öncelikli olarak köpeklerin bir batında fazla sayıda yavru doğurması ve doğan yavruların sahipsiz/başıboş olarak büyümesi, hayvan sahiplerinin proöstrüs döneminde görülen kanama ve östrüs döneminde görülen agresif davranışlardan rahatsız olması, görev köpeklerinin östrüs döneminde verilen emre itaat etmemesi, kontrolsüz çoğalan köpek popülasyonunun zoonoz hastalıklar ve halk sağlığı açısından tehlike oluşturması sebebiyle, kontrasepsiyon yöntemleri köpeklerde üremenin denetlenmesi amacıyla sıklıkla uygulanan yöntemlerdir. Fiziksel ve medikal yöntemler üreme faaliyetlerini geçici bir süreliğine, cerrahi yöntemler ise kalıcı bir şekilde ortadan kaldırmaktadır (Alaçam, 2001, s. 77; Kırсан, 2000; Romagnoli ve Sontaş, 2010, s. 23).

#### **2.3.1. Fiziksel Kontrasepsiyon Yöntemleri**

 str s döneminde, dişi köpeklerin erkek köpeklerden uzak tutulması üremenin denetlenmesinde kullanılan en basit, ucuz ve etkili yöntemdir. Fakat bu yöntemle köpeklerin gebe kalması engellenebilse de istenmeyen östrüs davranışlarının önüne geçilememektedir (Sontaş, 2005).

Ayrıca fertilizasyonu engellemek amacıyla bakır elektrotlarla kaplı intravajinal ve intrauterin araçlar kullanılmaktadır. Fakat bu araçların yerleştirme problemlerinin yanı sıra inflamasyon veya perforasyon gibi olumsuz sonuçlar oluşabilmesi nedeniyle, bu tür fiziksel kontrasepsiyon yöntemleri fazla tercih edilmemektedir (Kustritz, 2009, s. 69).

### **2.3.2. Medikal Kontrasepsiyon Yöntemleri**

#### **Hormonal Yöntemler**

Down regülasyonuna neden olan veya hipotalamus-hipofiz-ovaryum aksının üreme faaliyetlerini doğrudan etkileyen hormonlar, gonadotropinlerin sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek köpeklerde üremenin denetlenmesi amacıyla kullanılabilir. Bu hormonlar GnRH agonist/antagonistleri, progesteron türevleri ve androjenlerdir (Kutzler ve Wood, 2006).

#### **Hormonal Olmayan Yöntemler**

Belirli bir dönem boyunca üreme ile ilişkili bir proteinin kontrollü aralıklarla uygulanması sonucunda canlıda humoral bir immün yanıt oluşturularak fertilitenin baskılanmasına immünokontresepsiyon (immünizasyon) adı verilmektedir.

İmmünokontresepsiyon amacıyla GnRH, zona pelusida ve LH aşılı kullanılabilmektedir (Kustritz, 2009, s. 69). Ayrıca selektif olarak gonadotropin salgılayıcı hipofiz hücrelerini yok eden GnRH'a bağlanan sitotoksin uygulamasının, kalıcı bir kontrasepsiyon oluşturacağı düşünülmektedir (Sontaş, 2005).

### **2.3.3. Cerrahi Kontrasepsiyon Yöntemleri**

Veteriner Doğum ve Jinekoloji alanında dişi köpeklerin kontrasepsiyonunda kullanılan en yaygın uygulamalar cerrahi kontrasepsiyon yöntemleridir. Cerrahi kontrasepsiyon yöntemleri açık ve kapalı olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Açık cerrahi yöntemler; ovariectomi, ovariectomidektomi, salpingectomi, histerektomi ve prepubertal gonadektomi, kapalı cerrahi yöntemler ise; LOVE ve laparoskopik ovariectomidektomidir. Cerrahi kontrasepsiyon yöntemlerinin özellikle östrüs dönemlerinde ortaya çıkan vajinal hiperplazi gibi hormonal hastalıkların nüksünün önlenmesi, kalıtsal hastalıkların genetik aktarımının önüne geçilmesi, steroid hormonların sebep olabileceği kistik endometriyal hiperplazi-piyometra kompleks ve

meme tümörleri gibi hastalıkların engellenmesi, torsiyo uteri ve uterus rupturu gibi olguların tedavisi ve östrüs döneminde ortaya çıkan istenmeyen özelliklerin kalıcı olarak ortadan kaldırılması gibi avantajları bulunmaktadır (DeTora ve McCarthy, 2011; Howe, 2006).

#### **2.3.3.1. Açık Cerrahi Kontrasepsiyon Yöntemleri**

**Ovarektomi:** Ovaryumların, cerrahi müdahale ile vücut dışına çıkarılması olarak tanımlanmaktadır. Ovarektomi, daha küçük ensizyon hattı gerektirmesi, operasyon süresinin daha kısa ve postoperatif ağrı seviyesinin daha düşük düzeyde olması gibi avantajları nedeniyle ovaryohisterektomiye bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Ovaryumların asıcı bağları ve kornu uterilerin kraniyal kısımları ligatüre edildikten sonra ovaryumlar uzaklaştırılmakta ve ensizyon hattı kapatılmaktadır. Ovarektomi operasyonları genellikle linea alba üzerinden umbilikusun kaudal kısmından yapılmaktadır (Howe, 2006).

**Ovaryohisterektomi:** Veteriner Doğum ve Jinekoloji alanında en yaygın uygulanan operasyonlardan biri ovaryohisterektomidir. Bu yöntemde ovaryumlar, korpus ve kornu uteriler vücut dışına çıkarılmaktadır. Köpeklerde ovaryohisterektomi operasyonları daha kolay yapılması nedeniyle genellikle medyan hat üzerinden yapılmakla birlikte lateral hattan da uygulanabilmektedir. Lateral hattan yapılan ovaryohisterektomi operasyonlarında ensizyon seçim bölgesi, son kosta ile tuber koksa arasındaki alanın orta noktasından dorsoventral yönde uygulanmaktadır (Gültiken ve Fındık, 2015).

**Salpingektomi:** Oviduktların ligatüre edilerek eksize edilmesi işlemidir. Bu yöntem beşeri hekimlikte, Veteriner Doğum ve Jinekoloji alanına göre daha sık kullanılmaktadır. Bu yöntemle gebelik oluşumu engellense de genital kanal

hastalıklarının oluşumuna herhangi bir etkisi olmayacağı için fazla tercih edilmemektedir (Kotlyar ve ark., 2017).

**Histerektomi:** Uterusun karın boşluğundan cerrahi olarak eksizyonu sağlanarak, vücut dışına uzaklaştırılması işlemidir. Bu yöntemde ovaryumlar siklik aktivitesine devam etmekte ve genital kanal hastalıkları ilerleyen süreçte oluşabilmektedir. Bu nedenle histerektominin, Veteriner Doğum ve Jinekoloji’de kullanımı sınırlı düzeyde kalmıştır (Seyrek-İntas ve ark., 2004).

**Prepubertal Gonadektomi:** Prepubertal dönemde dişi köpeklerin gonadlarının operatif yöntemle ekstirpasyonu sonucu vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Cinsel olgunluğa erişmemiş yavru köpeklerin (6-14 haftalık) operatif yolla sterilizasyonu sonucunda, ovaryum tümörleri ile kistlerinin ayrıca ovaryum kaynaklı vajinal hiperplazi ve uterus enfeksiyonlarının oluşması engellenebilmektedir. Prepubertal gonadektomi operasyonu, genel olarak yetişkin köpeklerin kısırlaştırma operasyonlarına benzemekte fakat yetişkin köpeklerin aksine yavru köpeklerde uterusu daha kolay bulabilmek için ensizyon umbilikusun 2-3 cm kaudalinden yapılmaktadır (Howe, 2006).

#### **2.3.3.2. Kapalı Cerrahi Yöntemler**

Kapalı cerrahi yöntemler, küçük ensizyon hatlarından geçen görüntüleme aletleriyle hem abdominal boşluğun daha iyi görüntülenmesi hem de operatif komplikasyonların indirgenmesi sonucu hastanın daha sağlıklı bir perioperatif süreç geçirmesini sağlamaktadır (Johnston ve Tobias, 2017).

#### **2.4. Laparoskopik Cerrahi**

Laparoskopi terimi, Yunan dilinde abdomen anlamına gelen “*laparo*” ve görüntüleme anlamına gelen “*scope*” kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur (Steffey, 2016). Veteriner hekimlik tarihinde ilk olarak Arap hekim Albukasim tarafından bir ışık kaynağı kullanılarak serviks uterusun incelenildiği bilinmektedir. Bilimsel çalışmaların

artması ile George Kelling'in, sistoskop yardımıyla bir köpeğin periton boşluğunu laparoskopi yöntemiyle incelediği bilinmektedir (Hendrickson, 2000). Ayrıca ilerleyen yıllarda abdominal organların daha net bir şekilde görüntülenebilmesi amacıyla abdominal boşluğa CO<sub>2</sub> verilip pneumoperitoneum oluşturulmuş ve laparoskopi uygulaması yapılmıştır (Yanmaz ve ark., 2007).

Beşeri hekimlikte 30 yıldan fazla süredir rutin bir şekilde uygulanan minimal invaziv cerrahi, veteriner hekimlikte henüz yeni olsa da avantajları ve toplumsal bilincin artması sonucu hasta sahiplerinin istekleri üzerine günden güne yaygın bir şekilde kullanım alanı bulmaktadır (Rosewell, 2016). Günümüzde laparoskopi yönteminin en sık kullanım bulduğu alan cerrahi sterilizasyondur. Laparoskopi ayrıca piyometra, stump piyometra ve ORS gibi reproduktif hastalıkların teşhis ve tedavisinde de kullanılmaktadır (Van Goethem ve ark., 2003).

Kapalı cerrahi yöntemler, açık yöntemlere göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Genital kanalın üç boyutlu görüntülenebilmesi, postoperatif komplikasyon riskini azaltmaktadır. Daha küçük ensizyon hatları oluşturulması, kas dokusunda oluşan travmayı en aza indirmektedir. Koterizasyonun kullanılması ise ağrı ve stres düzeylerinin düşürülmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca bu yöntemle postoperatif adezyon gelişiminin önüne geçilebilmektedir. Tüm bu nedenlerle laparoskopik cerrahi, iyileşme sürecini kısaltarak hastanın yaşamsal fonksiyonlarına daha hızlı dönmesine olanak tanımaktadır (Nickel ve ark., 2007). Bu avantajların yanı sıra, yöntemin uygulanmasında kullanılacak alet-ekipman maliyetinin yüksek olması, belli düzeyde bir tecrübe gerektirmesi, öğrenim süresinin uzun olması ve az da olsa komplikasyon riskinin bulunması bu yöntemin kullanımını sınırlandırıcı faktörlerdir (Dupre, 2008). Laparoskopik cerrahi uygulamalarında karşılaşılabilecek komplikasyonların çoğu operasyon başlangıcında pnöoperitoneum oluşturulurken ve abdominal boşluğa erişim sırasında meydana

gelmektedir (McClaran ve Buote, 2009). Operasyon süresi bakımından laparoskopik yöntemlerin, geleneksel açık cerrahi yöntemlere kıyasla başlangıçta daha uzun sürdüğü bildirilmektedir (Davidson ve ark., 2004). Ancak, operatörün deneyim kazanmasıyla birlikte laparoskopik yöntemlerin süresinin kısaldığı bilinmekte olup, laparoskopik yöntemlerin geleneksel yöntemlere göre daha kısa operasyon süresine sahip olduğu da belirtilmektedir (Okur ve Polat, 2021).

Köpeklerde kontrasepsiyon yöntemleri arasında birçok seçenek bulunmasına rağmen ekonomik, yan etkisi bulunmayan ve kolay uygulanabilir yöntemlerin araştırılmasına devam edilmektedir. Günümüz şartlarında ise laparoskopik cerrahinin, özellikle köpek popülasyon artışını kontrol altında tutmak için en sağlıklı ve etkili yöntem olduğu düşünülmektedir.

#### **2.4.1. Laparoskopik Cerrahide Kullanılan Alet ve Ekipmanlar**

##### **2.4.1.1. Görüntüleme Sistemi**

**Laparoskop (Teleskop):** Abdominal boşluğa girerek görüntü elde etmeye yarayan alet laparoskop olarak tanımlanmaktadır. Laparoskoplar; görüş açısı, çap ve uzunluklarına göre sınıflandırılmaktadır. Ortalama uzunlukları 13-60 cm olup, dış çapları ise 2.7-10 mm arasında değişebilmektedir. Laparoskopların görüntü açıları 0° ve 90° arasında değişebilmektedir. Görüntü açısı 0° olan laparoskopların (Şekil 2.1) kullanımının daha kolay olduğu bildirilmektedir. Eğik açılı laparoskoplar ise genellikle köşe bölgelerin görüntülenebilmesi için kullanılmaktadır (Lowry ve Nakada, 2003).



**Şekil 2.1.** Laparoskop (0° açılı)

**Kamera Başlığı ve Kamera Sistem Ünitesi:** Laparoskop lensine takılan kamera başlığı, görüntünün kamera sistemine iletilmesini sağlamaktadır (Şekil 2.2 ve Şekil 2.3). Kamera sistemi odaklama, keskinlik, parlaklık ve kontrast özelliklerini ayarlayarak elde edilen görüntüyü monitöre yansıtmaktadır. Laparoskop lensinin altında görüntü kalitesinin artmasını sağlayan bir çip (Charge-Coupled-Device) bulunmaktadır. Bu çip, görüntünün monitöre kablolar vasıtasıyla iletilmesini sağlamaktadır. Laparoskopik kamera başlığı ile elde edilen görüntüler, görüntüleme sisteminde bulunan depolama alanlarında kaydedilebilmektedir (Amory ve ark., 1993; Aslan ve ark., 1999).



**Şekil 2.2.** Kamera başlığı



**Şekil 2.3.** Kamera sistem ünitesi

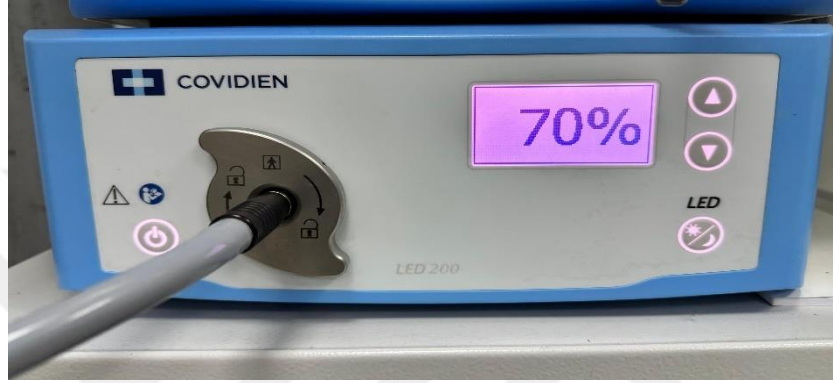
**Monitör:** Laparoskopik operasyonlarda büyük bir öneme sahip olan monitörlerin (Şekil 2.4) yüksek çözünürlüğe sahip olması operatör için kolaylık sağlamaktadır. Monitörlerde çözünürlük kalitesi, ekran boyutundan daha önemli bir özelliktir. Büyük monitörlerde görüntü çözünürlüğü düşebilmekte ve görüntü kalitesi azalabilmektedir. LOVE operasyonlarında kullanılacak monitör boyutlarının 19-22 inç olması önerilmektedir. Yüksek çözünürlüklü monitörlerin görüntü kalitesi iyi olmakla birlikte maliyetinin yüksek olması bir dezavantajdır (Gülpınar ve Haliloğlu, 2015).



**Şekil 2.4.** Monitör

**Işık Kaynağı:** Operasyon sırasında abdomende yer alan yapıların kolayca görüntülenebilmesi için yeterli güç ve uygun renkte bir ışık kaynağına (Şekil 2.5) sahip

olmak önemlidir. Işıık kaynağı olarak günümüzde anatomik yapıları ve organları daha iyi görüntüleyebilmesi nedeniyle genellikle Xenon ışığı kullanılmakla birlikte halojen ve tungsten ışık kaynakları da laparoskopik operasyonlarda kullanılmaktadır. Laparoscopi operasyonlarında, ışık kaynağının bozulması durumunda operasyon devamlılığı için yedek bir ışık kaynağının bulundurulması önerilmektedir (Lowry ve Nakada, 2003).



**Şekil 2.5.** Işıık kaynağı

**Fiberoptik Işıık Kablosu:** Fiberoptik ışık kabloları, ışığın iletiminde önemli bir rol oynamaktadır. Kablolar yapıldıkları malzemeye göre; kristal likit ve cam lifi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kristal likitten yapılan fiberoptik kabloların (Şekil 2.6), dayanıklılık ve ışık iletimi bakımından diğer kablolara göre daha kaliteli olduğu bilinmektedir. Fiberoptik ışık kablolarından optimal görüntü kalitesi elde edilebilmesi için kablo çapının en az 6 mm olması gerekmektedir. Fiberoptik kablolar çok hassas olmaları nedeniyle deforme olabilmektedir (Avcı ve Avtan, 2000; Gülpınar ve Haliloğlu, 2015).



**Şekil 2.6.** Fiberoptik kablo

#### **2.4.1.2. İnsüflasyon Sistemi**

Abdominal boşluğa yerleştirilecek olan trokarların girişini kolaylaştırmak ve abdominal organların görüntülenebilmesini sağlamak amacıyla pneumoperitoneum oluşturulması gerekmektedir. İnsüflatör (Şekil 2.7), hastaya uygulanacak olan gaz miktarını ayarlayarak intraabdominal basıncı kontrol altında tutmaktadır. İnsüflasyon sistemi, gaz ve otomatik sistem olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Gaz insüflasyon sistemlerinde intra abdominal basınç manuel olarak ayarlanmaktadır. Otomatik insüflasyon sistemleri ise daha güvenli ve kolay uygulanabilmektedir. İnsüflasyon sistemlerinde en sık kullanılan gaz CO<sub>2</sub>'dir. Kanda yüksek çözünürlüğe sahip olan CO<sub>2</sub>'nin, akciğerlerden kolayca atılabilmesi sebebiyle diğer gazlara göre kullanımının daha güvenli olduğu bilinmektedir. CO<sub>2</sub>'nin bu avantajlarının yanında aritmi, hiperkapni, asidoz ve emboli oluşturabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Sajid ve ark., 2008).

Pneumoperitoneum oluşturulması sırasında şekillenen yüksek gaz basıncı, tidal volümün düşmesine neden olmaktadır. Bu nedenle intraabdominal basıncın 14 mmHg düzeyini geçmemesi gerekmektedir. Köpeklerde laparoskopi operasyonları için 8-12 mmHg intraabdominal basıncın yeterli olduğu bildirilmektedir (Neuhaus ve ark., 2001).



Şekil 2.7. İnsüflasyon sistemi

#### 2.4.1.3. Abdomene Giriş Ekipmanları

**Veress İğnesi:** Abdominal boşlukta güvenli bir pneumoperitoneum oluşturmak için çoğunlukla 14 gauge çapındaki iğneler kullanılmaktadır. (Şekil 2.8). Sivri ve künt olmak üzere iki uçlu bir yapıya sahiptir. Abdomene yapılan manipülasyonlarda sert bir dokuyla (kas) karşılaşan künt uç içeri girmekte ve dokunun perforasyonu sağlanmaktadır. Abdominal boşluğa ulaşıldığında ise künt uç dışarı çıkarak sivri ucun yumuşak dokulara zarar vermesi önlenmektedir. Veress iğnesini abdomene yerleştirmek için umbilikusun kaudal kısmına 1 cm'lik bir deri ensizyonu uygulanmakta ve iğne dik bir şekilde bu ensizyondan ilerletilmektedir. Abdominal boşluğa ulaşıldıktan sonra veress iğnesinin musluğuna insüflasyon hortumu bağlanarak pneumoperitoneum oluşturulmaktadır. Abdominal boşlukta ortalama 8-12 mmHg CO<sub>2</sub> gazıyla pneumoperitoneum oluşturulduktan sonra veress iğnesi çıkarılıp aynı ensizyon hattından ilk trokar yerleştirilmektedir (Gülpınar ve Haliloğlu, 2015).



**Şekil 2.8.** Laparoskopik cerrahide kullanılan veress iğnesi

**Trokar:** Laparoskopik operasyonlar sırasında abdominal boşluğa erişim trokarlar vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir. Tek veya çok kullanımlık, farklı çap ve tiplerde trokarlar bulunmaktadır (Şekil 2.9). Çok kullanımlık trokarlar maliyet açısından uygun olduğu için tercih edilmektedir. Geniş çaplı trokarların proksimal kısmında bulunan çap küçültücü sistemler, farklı enstrümanların portlardan giriş çıkışları esnasında oluşabilecek gaz kaçışını engellemektedir (Lowry ve Nakada, 2003).



**Şekil 2.9.** Laparoskopik cerrahide kullanılan farklı tipte trokar örnekleri

**Cerrahi Ekipmanlar:** Laparoskopik cerrahi ekipmanlar, rutin operasyonlarda kullanılanlardan daha küçük boyutlardadır. Operatif uygulamalarda çoğunlukla künt metal prop, klemp, vakum ucu, ekartör, kavrama forsepsi, retraktör, Spoon-Clamshell tip biyopsi forsepsi ve koter kullanılmaktadır. Diseksiyon ve tutma işlemleri için

laparoskopik forsepsler kullanılmaktadır. Dişsiz forsepsler lumenli organları ve yumuşak dokuları tutmak için kullanılırken, dişli forsepsler kompakt dokuları tutmak amacıyla kullanılmaktadır. Bazı forsepslerin tutma kısmında, forseps ucunu 360° çevirebilen mekanizma bulunmaktadır. Laparoskopik operasyonlarda künt, hook ve metzenbaum tipte farklı uçlara sahip laparoskopik makaslar da kullanılmaktadır (Yanmaz ve ark., 2007).

#### 2.4.1.4. Mühürleme ve Koterizasyon Sistemleri

**Monopolar Koter:** Monopolar koter laparoskopik makas ve hook gibi farklı aletlere entegre edilebilmektedir. Bu koterizasyon sistemi ile yüzeysel kanamalar önlenmektedir. Monopolar koterin oluşturduğu ısının doku ve organlara hasar vermesi, bu sistemin en büyük dezavantajı olarak bilinmektedir (Gülpınar ve Haliloğlu, 2015) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Laparoskopik cerrahide kullanılan monopolar koter

**Bipolar Koter:** Oluşan ısı akımı, yalnızca forsepsin iki ucu arasında olduğu için ısı yayılımı küçük bir alanla sınırlıdır. Çevre doku ve organlara zarar verme ihtimali daha düşük olan bipolar koterler, monopolar koterlere göre daha güvenli kabul edilmektedir (Şekil 2.11) (Gülpınar ve Haliloğlu, 2015) .



**Şekil 2.11.** Laparoskopik cerrahide kullanılan bipolar koter

**Bipolar Radyofrekans (LigaSure):** Bipolar koterin farklı bir çeşidi olan LigaSure'ün 7 mm veya daha küçük çaplı damarlarda kullanımı, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmıştır. LigaSure tarafından sağlanan enerji ile damar duvarındaki elastin ve kollajen liflerinde denatürasyon ve koagülasyon gerçekleşmekte ve bu sayede hemostaz sağlanmaktadır. Koagülasyonu tamamlanan doku, cihazda bulunan kesme mekanizması ile eksize edilmektedir (Şekil 2.12 ve Şekil 2.13) (Harold ve ark., 2003).



**Şekil 2.12.** LigaSure



**Şekil 2.13.** LigaSure cihazı

**Harmonik Skalpel:** Kotere göre daha düşük ısı düzeylerinde çalışabilme (50-100°C) ve koagulasyon ile kesme işlemlerini aynı anda yapabilme özelliklerine sahiptir. Sahip olduğu bıçağın vibrasyon özelliği sayesinde dokuda bulunan proteinler denatüre olmakta ve koagulasyon ile hemostaz sağlanmaktadır (Şekil 2.14) (Landman ve ark., 2003).



**Şekil 2.14.** Laparoskopik cerrahide kullanılan harmonik skalpel

#### **2.4.1.5. Laparoskopik Masası**

Köpeklerde laparoskopik operasyonlar, sağ ve sola 45°'lik açıyla yatırılarak yapılmaktadır. Bunun sebebi, abdominal boşlukta bulunan organların yer çekimi etkisiyle diğer tarafa yönelmesi ve bu sayede ovaryum pediküllerinin rahat bir şekilde

görülmesidir. Bu amaçla masa konumlandırıcılar veya “V” tipi operasyon masası (Şekil 2.15) kullanılmaktadır (Katić ve Dupré, 2017).



**Şekil 2.15.** Laparoskopik operasyonlarda kullanılan "V" tipi operasyon masası

#### **2.4.2. Laparoskopik Cerrahinin Avantaj ve Dezavantajları**

Dişi köpeklerde yapılan laparoskopik ovarektomi yönteminin başlıca avantajları;

- Abdominal boşluktaki organ ve dokuların görüntülenebilmesi sayesinde postoperatif komplikasyon riskinin azalması,
- Minimal invaziv bir yöntem olması sebebiyle daha az doku travması ve adezyon oluşumu,
- Küçük ensizyonlar sayesinde postoperatif ağrı ve enfeksiyon riskinin daha az düzeyde olması,
- Postoperatif iyileşme süresinin daha kısa olmasıdır (Nickel ve ark., 2007).

Dişi köpeklerde yapılan laparoskopik ovarektomi yönteminin dezavantajları;

- Yöntemin öğrenim süresinin uzun sürmesi ve belirli bir tecrübe gerektirmesi,
- Kullanılan alet ve ekipman maliyetinin yüksek olmasıdır (Lansdowne ve ark., 2012).

Postoperatif ağrı yönetimi açık cerrahide olduğu gibi laparoskopik cerrahide de önemlidir. Laparoskopik operasyon sonrası ağrı oluşumunda visseral ve somatik ağrı olmak üzere iki farklı faktör rol oynamaktadır. Visseral ağrı organ ve dokulara yapılan manipölasyonlar ve pneumoperitoneum sonucu oluşan abdominal basınçla ilişkiliyken; somatik ağrı port bölgelerinde meydana gelen travmalardan kaynaklanmaktadır (Hirsch ve ark., 2021).

Abdominal boşluk CO<sub>2</sub> gazı ile insüfle edildiğinde abdominal basınç artmaktadır. Abdominal basıncın artışıyla birlikte periton ve diyafram kası gerilmektedir. Ayrıca CO<sub>2</sub>'nin, seroza yüzeyindeki sıvı ile tepkimeye girmesi sonucu oluşan karbonik asit, peritoneal şimik irritasyon oluşturmakta ve bu irritasyon da ağrının sebeplerinden biri olarak bilinmektedir (Hirsch ve ark., 2021).

Laparoskopik cerrahi aletlerin abdominal boşlukta hareket ettirilmesi ile dokulara basınç uygulanmakta ve bu da lokal doku irritasyonuna neden olabilmektedir. Laparoskopik operasyon sonrası rejenerasyon dönemine giren dokular, yara iyileşme sürecinin aktive olmasıyla birlikte hafif düzeyde ağrı oluşturabilmektedir (Ersoy ve Araz, 2023). Postoperatif ağrı, operasyon sonrası ilk günlerde daha belirgin olup süreç ilerledikçe kademeli olarak azalmaktadır. Somatik ağrı, visseral ağrıya kıyasla daha şiddetli hissedilmekte ve özellikle postoperatif ilk 48 saat içinde ortaya çıkmaktadır.

Laparoskopik ovarektomi gibi minimal invaziv yöntemler sonrası ağrı yönetimi, postoperatif iyileşme sürecini hızlandırmak ve hasta refahını sağlamak için oldukça önemlidir (Acar ve Aygin, 2016).

## **2.5. Ağrı ve Nosisepsiyon**

Kökenini, Latince “*Poena*” kelimesinden alan ağrı; ceza, cezalandırma, acı, acı çekmek ve acı karşısında hissedilen hoş olmayan duyu anlamına gelmektedir. Beşeri hekimlikte ağrı, gerçek ya da henüz gerçekleşmemiş doku hasarıyla ilişkili olarak ortaya

ıkan, hoş olmayan duyusal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır (Bednarski ve ark., 2011). Veteriner hekimlikte ise ağrı, American Veterinary Medical Association (AVMA) tarafından “hayvanın yaşam konforunu ve kalitesini olumsuz şekilde etkileyen, klinik öneme sahip bir durum” olarak ifade edilmektedir (Bufalari ve ark., 2007).

Ağrı, belirgin bir zararlı uyarıcı olmadan da oluşabilen ve korku dahil birçok farklı duyguyla artabilen ya da ortadan kaldırılabilen bireysel bir deneyimdir. Fizyolojik ağrı (adaptif ağrı), organizmayı zararlı uyarılara karşı uyararak ve onları engelleyerek koruyuculuk sağlayan doğal bir mekanizma olarak bilinmektedir. Patolojik ağrı (maladaptif ağrı) ise ağrı iletim ve işleme süreçlerindeki bozulmalar sonucu oluşan ve zamanla ağrının kronik bir hastalığa dönüşebileceği bir durum olarak tanımlanmaktadır. Ağrı duyusu, merkezi ve çevresel sinir sistemi boyunca aktive/inhibe edici mekanizmaların etkileşimi sonucu oluşan sinirsel bilgi işleme sistemidir. Ağrı hissi, sinirsel reseptörlerin uyarıcıya verdiği tepkinin, anatomik yollarla merkezi sinir sistemine iletimi sonucu oluşmaktadır. Ağrı iletim yolağı, ağrıya spesifik yanıt oluşturan reseptörlerin (nosiseptör) aktive edilmesi ile başlamaktadır (Lewis, 2013).

Zararlı bir uyarıcının sebep olduğu akut ağrıya, yüksek eşik değerine sahip bir nosiseptif duyu sistemi aracılık etmektedir. Nosiseptörler, deri ve kas gibi dokuları innerve eden, yüksek sıcaklık, mekanik veya kimyasal uyarınları tespit eden özelleşmiş birincil duyusal nöronlardır. Bu nöronlar, farklı uyarınlarnın iletiminde ligand kapılı iyon ve voltaj kapılı sodyum kanallarını kullanmaktadır (Bennett ve ark., 2019).

Nosiseptörler vücutta ağrı duyusunu sağlayan özelleşmiş serbest sinir uçları olarak bilinmekte olup hücre gövdeleri, trigeminal gangliyonlar ve dorsal köklerde bulunmaktadır. Bu serbest sinir uçlarından merkez bölgeye bilgi aktarımını “A $\delta$ ” ve “C” lifleri sağlamaktadır (Bell, 2018).

Yüksek eşik değerine sahip, ince ve az miyelinli lifler olarak tanımlanan Aδ lifleri; 12–30 m/s iletim hızına sahip olup, keskin ve delici karakterdeki ağrı duyusunun iletiminden sorumludur. Miyelinsiz C lifleri ise nosiseptif uyarılara daha düşük hızla (<2 m/s) yanıt vermekte olup daha çok künt veya yanıcı nitelikteki ağrıların iletiminde rol oynamaktadır (Yağcı ve Saygın, 2019).

Nosisepsiyon, dokuya zarar verebilecek zararlı uyanların algılanmasını ve bu uyanların çevresel sinir sisteminden, merkezi sinir sisteminin spinal ile supraspinal merkezlerine iletilmesini sağlayan afferent bir sistemdir (Flaherty, 2013). Bu bağlamda nosisepsiyon; uyarıcıların tepkileri sonucu oluşan ağrının, vücut tarafından algılanması ve vücudun bu uyarıcılara karşı vereceği yanıtlar olarak isimlendirilmektedir. Nosisepsiyon; iletim (transdüksiyon), aktarım (transmisyon), modülasyon ve algılama (persepsiyon) olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (Muir, 2009, s. 42).

**Transdüksiyon (İletim):** Noksiyöz (ağrısız) uyanının çevresel sinir sistemi içerisinde iletelebilen bir elektrik sinyaline dönüştürülmesi ve spinal korda aktarılmasıdır. Noksiyöz uyarı; doku hasarına yol açma potansiyeline sahip olan aşırı ısı, mekanik basınç veya çeşitli kimyasal etkenlerle ortaya çıkan uyanları ifade etmektedir (Keçik, 2016).

**Transmisyon (Aktarım):** Noksiyöz uyanların çevresel sinir sisteminden merkezi sinir sistemine iletilmesi sürecini ifade etmektedir. Bu nosiseptif uyanların bir bölümü, ancak supraspinal merkezlere ulaştığında bilinçli ağrı algısı oluşturmaktadır. Nosiseptif uyanının bu merkezlere taşınması farklı afferent sinir yolları aracılığıyla gerçekleşmektedir (Yağcı ve Saygın, 2019).

**Modülasyon:** Uyarıcı ve inhibitör mekanizmaların sinir impulslarının iletimini düzenlediği süreci ifade etmektedir. Nosiseptif uyanların modülasyonu hem çevresel sinir sistemi düzeyinde hem de merkezi sinir sistemi içerisinde gerçekleşmektedir (Keçik, 2016).

**Persepsiyon (Algılama):** Beynin spesifik alanlarında; nosiseptif uyarıcının başlangıç yeri, zamanı ve türü dahil olmak üzere bütün duyuşal özelliklerin tanımlanması ve bilgilerin işlenmesidir (Keçik, 2016).

Özetle; transdüksiyon aşamasında dokularda meydana gelen hasar sonucu ağrı reseptörleri uyarılmakta ve mekanik veya kimyasal sinyaller algılanmaktadır. Bu sinyaller, transmisyon aşamasında ağrı reseptörlerinden omurilik ve beyne iletilmektedir. Modülasyon aşamasında, iletilen sinyaller beyin ve omurilikte değiştirilebilmekte veya düzenlenebilmektedir. Bu süreçte ağrı sinyaline karşılık eksitasyon veya inhibisyon gerçekleşmektedir. Sonuç olarak persepsiyon aşamasında, ağrı sinyali beyin tarafından algılanmakta ve birey bilinçli bir şekilde ağrıyı hissedebilmektedir. Bu dört aşama, doku hasarına bağlı oluşan ağrının tüm süreçlerini içermekte olup ağrı oluşumu ve hissiyatını yönetmektedir (Keçik, 2016).

#### **2.5.1. Ağrının Sınıflandırılması**

Ağrı; başlangıç süresine, oluşum mekanizmasına ve kaynaklandığı bölgeye bağlı olmak üzere 3 farklı şekilde sınıflandırılmaktadır (Şentürk, 2018).

##### **2.5.1.1. Başlangıç Süresine Göre Ağrı**

**Akut Ağrı:** Yeni başlayan ve genellikle sınırlı bir süre devam eden ağrı, akut ağrı olarak tanımlanmaktadır. Nosiseptif ağrı olarak bilinen akut ağrı çoğunlukla çevresel sinir sistemi kaynaklı oluşmaktadır. Akut ağrının başlıca nedenleri; operatif girişimler, travmatik manipölasyonlar, enfeksiyon süreçleri ve doku hipoksisidir. Postoperatif ağrı, en yaygın görülen akut ağrı çeşidi olarak bilinmektedir. Akut ağrı, uygun sağaltım seçeneği ile kısa sürede tedavi edilebilmektedir. Bu tip ağrıların süresi, tedavi edilmediği takdirde 3-6 ay arasında uzayabilmekte ve bu ağrılar kronik ağrılara dönüşebilmektedir (Brennan, 2011).

**Kronik Ağrı:** Akut ağrının engellenememesi sonucu yaklaşık olarak 3-6 aydan daha fazla süren, psikolojiyi ve yaşamsal fonksiyonları olumsuz yönde etkileyen bir ağrı çeşididir. Kronik ağrıya; metabolik, enfeksiyöz, neoplastik hastalıklar ve travmatik nedenler sebep olmaktadır. Kronik ağrı, akut ağrıya kıyasla daha karmaşık bir yapıya sahip, tanı ve sağaltım konusunda ise başarı oranı daha sınırlı olan bir ağrı çeşididir (Yağcı ve Saygın, 2019).

#### **2.5.1.2. Oluşum Mekanizmasına Göre Ağrı**

**Nosiseptif Ağrı:** Ağrı sinyalinin nosiseptörler tarafından algılanması ile ortaya çıkan bir etki-tepki durumu olarak tanımlanmaktadır. Nosiseptörler çoğunlukla deri, kas, bağ doku ve visseral organlarda bulunmaktadır (Uyar ve Köken, 2017).

**Nöropatik Ağrı (Non-nosiseptif):** Nosiseptörlerin doğrudan uyarımı olmadan ortaya çıkan ve klasik ağrı iletim yollarından bağımsız olarak gelişen bir ağrı çeşididir. Genellikle yanma ve elektrik çarpması gibi ağrı hissi nöropatik ağrıya örnek olarak verilmektedir (Çapar, 2013).

#### **2.5.1.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı**

**Somatik Ağrı:** Etkilenen bölge ve çevresinde oluşan hassasiyet ile ilgili; çoğunlukla iyi lokalize olan, sıcak, keskin ve batıcı bir tarzda ağrı çeşididir. Somatik ağrı tipik olarak deri, kas ve iskelet sistemi yaralanmaları veya hastalıklarından kaynaklanabilen bir ağrı çeşididir.

**Visseral Ağrı:** Toraks, abdomen ve pelviste bulunan organlarda meydana gelen uyarımlar sonucu oluşan ağrı çeşididir. Bu ağrı çeşidinde genellikle iyi lokalize olmayan, kramp, donuk veya kolik tarzda bir ağrı hissedilmektedir. Visseral ağrı sırasında bulantı, terleme ve kardiyovasküler değişiklikler görülebilmektedir.

**Sempatik Ağrı:** Sempatik sinir sisteminden kaynaklanan bir ağrı türü olarak tanımlanmaktadır. Bazı kronik ağrı durumlarında, sempatik efferent nöronların

aktivasyonu ağrı şiddetinin artmasına yol açarak sempatik ağrının oluşmasına neden olabilmektedir.

**Periferik Ağrı:** Periferik sinir sisteminin yanı sıra kas ve tendonlardan da köken alan ağrı çeşididir (Yağcı ve Saygın, 2019).

### **2.5.2. Postoperatif Ağrı**

Postoperatif ağrı, cerrahi girişimin oluşturduğu travmaya bağlı doku hasarı ve perforasyon sonucunda gelişen akut ağrı olarak tanımlanmaktadır. Tedavi sürecini olumsuz etkileyen ve birçok morbiditeye sebep olabilen postoperatif ağrı, hasta konforu ve postoperatif iyileşme açısından oldukça önemlidir (Yazkan, 2018). Postoperatif ağrı, birçok fonksiyonu etkilediği gibi organ ve sistemlerde birtakım problemler yaratmaktadır. Postoperatif iyileşme sürecinde meydana gelen gecikmeler, postoperatif fizyolojik süreci uzatarak hipoksi, pneumoni, atelektazi ve akciğer enfeksiyonları gibi çeşitli komplikasyonlara da neden olmaktadır (Pogatzki-Zahn ve ark., 2007; Thomazeau ve ark., 2016).

Etkili bir postoperatif ağrı yönetimi için preoperatif dönemden itibaren bazı tedbirlerin alınması gerekmektedir. Operatif işlemler sırasında çeşitli dokularda hasar meydana gelmektedir. Seroza ve kasların ensizyonu veya gerilmesi sonucu somatik afferent sinirler aktive olmaktadır. Bu aktivite sonucunda refleks spazmları ve kas ağrıları görülmektedir. Ayrıca iç organlara yapılan manipülasyonlar sonucunda da visseral afferent sinirler uyarılmaktadır. Bu nedenle postoperatif ağrı, somatik ve visseral ağrıyı kapsamaktadır. Postoperatif ağrı, hasar alan dokunun iyileşmesiyle birlikte azalmaktadır (Yazkan, 2018).

#### **2.5.2.1. Postoperatif Ağrının Belirlenmesi**

Operatif ağrı, şiddetine ve oluştuğu bölgeye göre farklılık gösteren ayrıca katlanılması zor, duyuşsal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Postoperatif ağrının

değerlendirilmesi özellikle hayvanlarda oldukça zor bir süreçtir. Her hastanın ağrı eşiği ve ağrıya vereceği tepki farklılık göstermektedir. Beşeri hekimlikte ağrı derecesinin belirlenmesinde hastanın vereceği cevaplar çoğu zaman yeterli olabilirken, konuşamayan hastalarda ağrı değerlendirmesi amacıyla gözlem metotları kullanılmaktadır. Bu metotlarla mizaç, ses çıkarma, postür, yüz ifadesi, hareket aktivasyonu, ağrılı bölgenin korunması veya yalanması gibi davranışsal parametrelerle birlikte taşikardi, pupillar dilatasyon, vücut sıcaklığında artış, titreme ve hipersalivasyon gibi fizyolojik parametreler değerlendirilerek ağrının derecesi belirlenebilmektedir (Bufalari ve ark., 2007). Günümüzde uygulanan bazı metotlar yalnızca hayvanların gösterdiği davranış değişikliklerini hedef alırken, bazı metotlar bu davranış değişiklikleri ve beraberinde seyreden fizyolojik verilerin de değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Hielm-Björkman ve ark., 2011; McMillan, 2016).

Melbourne Üniversitesi Ağrı Skorlaması (UMPS) hem davranış değişikliklerinin hem de fizyolojik parametrelerinin birlikte değerlendirildiği çok boyutlu bir ağrı skorlama yöntemidir. Bu skorlama sistemi, basit tanımlayıcı ya da sayısal skorlama sistemlerine göre daha kompleks, hassas ve spesifik bir sistem olup köpeklerde postoperatif ağrının belirlenmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. UMPS’de fizyolojik veriler, palpasyona verilen yanıt, aktivite durumu, postür, ses çıkarma ve mental sağlık durumu olmak üzere altı farklı kategori bulunmaktadır. Bu altı farklı kategori ayrı ayrı değerlendirildikten sonra toplam ağrı skoru hesaplanmaktadır. Bir köpek UMPS’de en fazla 27 ağrı skoruna sahip olabilmektedir. Operatif müdahaleler için UMPS’nin  $\geq 10$  olması, postoperatif bir ağrının varlığını ve ek bir analjezi gerekliliğini ifade etmektedir (Hancock ve ark., 2005).

### 2.5.3. Cerrahi Stres

Fizyolojik koşullarda, vücut hücrelerinde bulunan reaktif oksijen türleri (ROS) ile bunlarla etkileşimde olan antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Bu denge, hücrede bulunan süperoksit radikallerinin birikimi veya endojen savunma sisteminin yeterince etkinlik gösterememesi sonucu bozulmakta ve oluşan bu durum “oksidatif stres” olarak adlandırılmaktadır (Halliwell, 2007). Süperoksit radikalleri veya serbest radikaller, organizmada moleküler düzeyde birçok etkiye neden olmaktadır (López-Alarcón ve Denicola, 2013). Serbest radikal terimi, son elektron katmanında bir veya birden fazla eşlenmemiş elektronu bulunan reaktif molekülleri tanımlamak için kullanılmaktadır (Russo ve Bracarense, 2016). Serbest radikallerin temel kaynağının moleküler oksijen olduğu bilinmektedir. ROS hem serbest radikalleri hem de hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), süperoksit ( $O_2^{\bullet-}$ ) ve hidroksil ( $\bullet OH$ ) radikali gibi serbest radikal olmayan oksijenli molekülleri içermektedir. Reaktif özelliğe sahip radikal olmayan oksijenli moleküller, doku ve organlar için oldukça zararlıdır (Kohen ve Nyska, 2002). Vücutta meydana gelen ROS artışı, hücreler için toksik olup plazmada bulunan proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri denatüre ederek hücre içi sinyal yollarını bozmaktadır (López-Alarcón ve Denicola, 2013). Oksidatif stres, protein ve lipid gibi makromoleküllerin oksidatif hasarına neden olarak hücre zarının tahribatına, hücre yapısının bozulmasına, hücrenin parçalanmasına ve sonuç olarak doku hasarına sebep olmaktadır (Szczubial ve ark., 2015). Hücrelerde sürekli olarak üretilen serbest radikaller, fizyolojik süreçte oluşan antioksidanlar tarafından düzenli bir şekilde yok edilmektedir. Antioksidanların başlıca görevi, hücrelerde bulunan serbest radikallerin etkisini inhibe edip hücre hasarını önlemek veya geciktirmektir (Lobo ve ark., 2010). Serbest radikal oluşumunu baskılayan antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzimleri bulunmaktadır. SOD ve CAT, hücre içi oksidatif savunmanın temel

enzimleri olup, reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda ardışık olarak görev almaktadır (Niki, 1993).

#### **2.5.3.1. Cerrahi Stresin Belirlenmesi**

Oksidatif stres; enzimatik antioksidan aktivasyonu, serbest radikaller ve bu radikallerin sebep olduğu lipid, protein ve DNA moleküllerinde oluşan hasarın belirlenmesiyle değerlendirilebilmektedir (Russo ve Bracarense, 2016).

Strese karşı oluşan yanıt; endokrin, immün ve hematolojik sistemlerde ortaya çıkan değişiklikleri kapsayan bir fizyolojik reaksiyondur. Travmatik yaralanmalar hakkında yapılan bilimsel çalışmalar uzun yıllar önce başlamış olsa da cerrahi girişimlerin stres yanıtını tetiklediği yakın geçmişte fark edilmiştir. Bu kapsamda, hormonal ve metabolik yanıtları modifiye edebilmek için anestezi ilaçları ve nöral blokajın özelliklerinin incelendiği bilinmektedir (Desborough, 2000). Özellikle son 25 yılda, metabolik ve hematolojik yanıtın yanında, proinflatuvar sitokinler ve akut faz proteinlerin veteriner hekimlikteki önemi daha iyi anlaşılmış ve bu konuya her geçen gün ilgi artmıştır (Cray ve ark., 2009).

#### **Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Süperoksit dismutaz, ROS ve süperoksit radikallerine karşı olan savunma sisteminin önemli bir antioksidan grubudur. Bu antioksidan grubu, serbest radikallerin birini  $O_2$  molekülüne yükseltip, diğer bir serbest radikalın ise daha az reaktif bir molekül olan  $H_2O_2$ 'ye indirgenmesini katalize ederek etki göstermektedir (Fujii ve ark., 2021).

#### **Katalaz (CAT)**

Katalaz enzimi, çoğunlukla peroksizomlarda bulunmaktadır. Katalazın temel görevi ise SOD'un oluşturduğu  $H_2O_2$ 'yi detoksifiye etmektir. Bu enzim, glutatyon peroksidaza kıyasla daha yüksek  $H_2O_2$  konsantrasyonlarını etkili bir şekilde temizleme kapasitesine sahiptir (Hayes ve ark., 2020).

## **Kortizol**

Adrenal bezin korteks kısmından salgılanan kortizol, postoperatif ağrı ve oksidatif stres yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan etkili bir hormondur. Vücuda dışarıdan gelen uyarımlar, sinir merkezlerinde işlenerek hipotalamusa gönderilmekte ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınmaktadır. Plazmada yüksek seviyelere çıkan CRH, hipofiz ön lobundan adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarmakta ve artan ACTH sayesinde kortizol üretimi ile salınımı uyartılmaktadır. Serum kortizol seviyesi ağrı, heyecan ve korku gibi stres uyarımlarına yanıt olarak artmaktadır. Günümüzde kortizol, veteriner hekimlikte cerrahi stresin belirlenmesi amacıyla sık kullanılan bir parametredir (Mehendale ve ark., 2004).

## **C-Reaktif Protein (CRP)**

İnflamasyon sonrası yaklaşık 24-48. saatlerde kandaki CRP miktarının 100-1000 kat artışı sebebiyle veteriner hekimlikte postoperatif ağrı ve stres yanıtın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir proteindir. Yangısal uyarım sonrasında gelişen sistemik yanıt, CRP'nin inflamatuvar sürecin neredeyse gerçek zamanlı bir göstergesi olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu sebeple postoperatif ağrı ve komplikasyonların belirlenmesinde pratik ve faydalı bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Gommeren ve ark., 2018; Paul ve ark., 2011, s. 3).

## **Glikoz**

Organizmanın temel enerji kaynağı olan glikoz, vücudun homeostaz mekanizmasının sağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle operatif manipülasyonlar esnasında ve sonrasında, organizmanın verdiği stres yanıt çeşitli fizyolojik mekanizmalarla kendini göstermektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu sonucunda glikokortikoid ve katekolamin salınımının artması, stres yanıtının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu hormonlar glikoneojenez ve glikojenolizi

uyararak kan glikoz seviyesinde artışa neden olmaktadır. Operatif ve postoperatif dönemde ağrı ve stres artışı, sempatoadrenal sisteminin aktivasyonunu sağlar. Sempatik sinir sisteminin uyarılması, adrenalin ve noradrenalin salınımını artırarak karaciğerdeki glikojen rezervlerinin mobilizasyonuna yol açmaktadır. Sonuç olarak, operatif girişime maruz kalan hastalarda kan glikoz seviyelerinde değişim gözlemlenmektedir. Özellikle intra-postoperatif dönemde ağrı kontrolünün sağlanması, stres yanıtının minimize edilmesine ve bu sayede glikoz seviyesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Cusack ve Buggy, 2020).

Laparoskopik ovarektomi gibi operatif uygulamalar minimal invaziv yöntemler olmasına rağmen, vücutta belirli bir stres yanıtına yol açabilmektedir. Glikoz seviyesinin analizi, operatif stresin biyokimyasal belirteçlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Jan ve Lowry, 2010).

#### **Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Esas olarak makrofaj ve monositler tarafından üretilen TNF- $\alpha$ , doku hasarı ya da fiziksel stres sonucu kanda ilk belirlenebilen sitokindir. Ayrıca birden çok otoimmün hastalığın inflamasyon başlangıcında ve devamlılığında önemli rolleri bulunmaktadır. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ 'nın üretimini ve salınımını başlatan çeşitli uyaranlar olmakla beraber, en başlıca olanı lipopolisakkaritlerdir (Vilcek, 2008).

#### **İnterlökin-6 ve İnterlökin-1 $\beta$ (IL-6 ve IL-1 $\beta$ )**

İnterlökinler; enfeksiyon, otoimmün yanıt oluşumu, inflamasyon ve travma durumunda organizmanın verdiği yanıtı düzenleyen bir sitokin grubudur. Proinflamatuvar sitokinler yangıyı indüklerken, antiinflamatuvar sitokinler yangı oluşumunu engellemektedir. İnterlökin-6 ve 1 $\beta$  proinflamatuvar doku sitokini grubunda yer almaktadır. İnterlökin-6, B lenfositlerin proliferasyonunu ve immünoglobulin üretimini stimüle ederken; interlökin-1 $\beta$  ise vücut sıcaklığının yükselmesini ve akut faz proteinlerinin

sentezini indüklemektedir. Bu sitokinlerin trigeminal yolaktaki nosiseptif yanıtları etkileyebildiği bilinmektedir (Akdoğan ve Yöntem, 2018; Dinarello, 2000).

### **Sodyum-Potasyum-Klor**

Hücre metabolizmasının sağlıklı bir biçimde korunabilmesi, hücrenin sıvı ve elektrolit dengesinin korunmasına bağlıdır. Bu denge travma, operatif girişimler ve kronik hastalıklar gibi çeşitli stres faktörlerinin etkisiyle bozulabilmektedir (Piper ve Kaplan, 2012). Operatif manipülasyonlara verilen önemli yanıtlardan biri de vücudun interstisyel boşluklarında sodyum ve su tutulumudur. Anestezi ve cerrahi girişimin yol açtığı operatif stres, kardiyak output ile renal perfüzyonun artırılmasını amaçlayan ve dengeleyici bir mekanizma olan sodyum ile su tutulumunu artırmaktadır. Oluşan bu mekanizma, antidiüretik hormon (ADH) düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilmekte olup, intravasküler sıvının hücre içine geçişini ifade eden fizyolojik bir yanıttır. Sonuç olarak, operatif stres yanıtının bir parçası olarak serum sodyum, potasyum ve klor düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir (Chowdhury ve Lobo, 2011; Rassam ve Counsell, 2005).

### **2.5.4. Ağrı Yönetimi**

Ağrı yönetiminin temel yaklaşımları; ağrıya neden olan patolojik etkenin belirlenmesi, uygun tedavinin uygulanması ve destekleyici rehabilitasyon süreçlerinin planlanmasını kapsamaktadır. Ağrı yönetimi, çeşitli ilaç kombinasyonlarının bulunduğu multimodal bir analjezi modeli içermektedir. Multimodal analjezi için opioidler, NSAİİ ve lokal anestezi maddeler minimal dozda kombine bir şekilde kullanılmaktadır (Mathews ve ark., 2015).

#### **2.5.4.1. Multimodal analjezi**

Multimodal analjezi, ağrının farklı oluşum ve iletim basamaklarını hedefleyen birden fazla analjezik yöntemin birlikte kullanılmasıyla daha etkili ve güvenli ağrı kontrolü sağlamayı amaçlayan bir yaklaşımdır. Lokal anesteziklerin bu şekilde kullanımı,

postoperatif ağrının azaltılmasına katkı sağlarken, uygulamanın kolay ve klinik pratikte uygulanabilir olması önemli bir avantaj sunmaktadır (Mathews ve ark., 2014).

#### **2.5.4.2. Ağrı Yönetiminde Lokal Anestezik İlaçlar**

Lokal anestezik maddeler; sinir dokusu, beyin, miyokard, düz ve çizgili kaslar gibi elektriksel uyarıma cevap verebilen tüm dokularda sinirsel iletimi geri dönüşümlü olarak bloke edebilen maddelerdir. Başlıca etki bölgeleri sinir dokusunda bulunan aksiyon potansiyelinin oluştuğu akson membranlarıdır. Lokal anestezikler, akson membranını difüzyon yoluyla geçerek aksoplazma içerisinde iyonize olmaktadır. İyonize olan lokal anestezik maddeler, akson membranında bulunan protein yapılı  $\text{Na}^+$  kanallarına bağlanarak  $\text{Na}^+$ 'nın hücre içine girişini engellemektedir. Bu engelleme sayesinde aksiyon potansiyeli oluşmamakta ve kanallar hem fiziksel hem de kimyasal olarak bloke edilmektedir. Ayrıca lokal anestezik maddeler, diğer membran proteinlerine bağlanarak  $\text{K}^+$  kanallarını da bloke edebilmektedir (Kindler ve ark., 1999).

Lokal anestezik maddeler, bir ara zincir ile birbirine bağlı bir aromatik grup ve bir de amin grubu içeren moleküllerdir. Bağlantıyı sağlayan ara zincirler ester veya amid olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ester yapılı lokal anestezikler arasında prokain, kokain, tetrakain ve klorprokain; amid yapılı lokal anestezikler arasında ise bupivakain, lidokain, prilokain, ropivakain, levobupivakain ve mepivakain yer almaktadır. Lokal anesteziklerin etki süreleri proteine bağlanma kapasitelerine göre değişmektedir. Prokain gibi düşük miktarda proteinlere bağlanma özelliğine sahip ve vücuttan kısa sürede uzaklaştırılan bir lokal anestezik 30-60 dk'lık bir etki süresine sahipken, bupivakain HCl gibi yüksek oranda proteinlere bağlanma özelliği olan lokal anestezinin yaklaşık 10 saatlik bir etki süresi bulunmaktadır (Kurumuş, 2007).

## **Bupivakain HCl**

Aminoamid yapısına sahip, uzun etkili bir lokal anestezi ajanı olan bupivakain HCl, 1957 yılında A.F. Ekanstam tarafından bulunmuş ve 1963 yılında klinik kullanıma girmiştir. Bupivakain HCl optik olarak aktif olan R(+) ve S(-) enantiomerlerin eşit bileşiminden oluşan rasemik bir anestezi maddesidir. Bupivakain HCl'nin kimyasal yapısı, 1-n bütül-piperidin 2 karboksilik asit-2-6 dimetillanilid-hidroklorid'dir (Leone ve ark., 2008).

Molekül ağırlığı 324,9 g/mol, pH'sı 4.5-6.5 ve pKa değeri 8.1 olan bupivakain HCl, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek, absorpsiyonu yavaş ve plazma proteinlerine %95 oranında bağlanabilen uzun etkili bir lokal anestezi maddesidir. Bupivakain HCl, 27.52 partiyon katsayısına sahiptir ve piyasada HCl tuzu olarak bulunmaktadır. Bupivakain HCl'nin etkisi uygulama sonrası 5-15 dk içinde başlamaktadır. Plazmadaki pik düzeyine, uygulama sonrası 30-45 dk sonra ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 2.5 saat olarak bilinmekte ve yeni doğanlarda bu süre 8 saate kadar uzamaktadır. Bupivakain HCl karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olup idrarla atılmaktadır (Leone ve ark., 2008).

Yüksek lipofilik özelliği sayesinde yoğun olarak miyelinli motor liflere penetre olmaktadır. Bu etkisi sayesinde daha güçlü bir analjezi oluşturmakla birlikte merkezi sinir sistemi toksisitesine de sebep olabilmektedir. Bupivakain HCl'nin bölgesel ya da intraartiküler infiltrasyonu sırasında uygun dozun 2.2 mg/kg olması önerilmekte ve >4-5 mg/kg dozunun toksik doz olduğu bildirilmektedir. Kardiyak depresyon, bupivakain HCl'nin bilinen en önemli toksik etkisidir. İntravenöz yolla, yüksek doz kullanımında kardiyak arrest veya öldürücü aritmilerle karşılaşmaktadır (Grubb ve Lobprise, 2020a).

### **3. MATERİYAL ve METOT**

#### **3.1. Materyal**

Sunulan tez çalışması Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'na verilen onay (Atatürk Üniversitesi HADYEK 28.07.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300227392 sayılı etik kurul belgesi) sonrasında, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'nde yürütüldü. Çalışmada, sahipleri tarafından kısırlaştırılması talep edilen 12-36 aylık yaşta ve ağırlıkları 20 ile 35 kg arasında olan toplam 24 adet sağlıklı ergin dişi köpek kullanıldı. Ayrıca bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından TDK-2023-13014 proje koduyla finanse edilmiştir.

##### **3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Sunulan tez çalışmasında 2 grup bulunmaktadır. Gruptaki hayvan sayısını belirlemek için güç analizi programı kullanıldı. G-Power 3.1.9.7 programı, 0.05 hata [Tip I,  $\alpha$ ] ile %95 çalışma gücü [Tip II hata,  $\beta$ ] elde etmek için her grupta en az 12 köpeğe ihtiyaç olduğu saptandı.

#### **3.2. Metot**

##### **3.2.1. Sağlıklı Köpeklerin Belirlenmesi**

###### **3.2.1.1. Genel Muayene**

Çalışma materyalini oluşturan köpeklerin genel muayenesi yapıldı. Genel muayene; hayvanların vücut sıcaklığı, solunum frekansı, nabız sayısı ve kapillar dolum zamanı değerlendirilerek yapıldı. Yapılan değerlendirme sonucunda Tablo 3.1.'de sunulan fizyolojik referans aralıklarının dışında olduğu belirlenen köpekler, çalışmaya dahil edilmedi (Nemzek ve ark., 2015).

**Tablo 3.1.** Köpeklerde vital bulgulara ait referans aralıklar

| Parametre                       | Referans Aralık |
|---------------------------------|-----------------|
| Vücut Sıcaklığı                 | 37.9–39,9°C     |
| Solunum Frekansı (Nefes/Dakika) | 18-34           |
| Nabız Sayısı (Atım/Dakika)      | 70-120          |
| Kapillar Dolum Zamanı           | <2              |

### 3.2.1.2. Hemogram ve Serum Biyokimya Değerleri

Köpeklerin genel sağlık durumu hakkında daha nesnel bir bilgi sahibi olmak için intraoperatif dönemde köpeklerden kan numunesi alınarak hemogram ile serum biyokimya değerlerinin analizi yapıldı. Kan numunesi alınmadan önce köpeklerin ön bacakları tıraş edildi ve %70’lik etil alkolle, kan alınacak bölgenin asepsisi sağlandı. Sefalik venden 10 mL’lik EDTA’lı ve jelli tüplere kan numuneleri alındı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi ve sonra Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Merkezi Laboratuvarı’nda, soğutmalı santrifüj cihazında (Hermle Z 326K) 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri biyokimyasal analiz cihazında (Beckman Coulter AU5800) analiz edildi. Hematolojik analizler için aynı laboratuvarında bulunan hemogram cihazı (Sysmex XP-300) kullanıldı. Yapılan değerlendirme sonucunda Tablo 3.2.’de sunulan fizyolojik referans aralıklarının dışında olduğu belirlenen köpekler, çalışmaya dahil edilmedi (Kaneko ve ark., 2008; Weiss ve Wardrop, 2010).

**Tablo 3.2.** Köpeklerde hemogram ve serum biyokimya parametrelerine ait referans aralıklar

| Parametre              | Referans Aralığı |
|------------------------|------------------|
| Hematokrit (%)         | 41-58            |
| Hemoglobin (g/dL)      | 11.9-18.9        |
| RBC ( $10^{12}/L$ )    | 4.95-7.87        |
| WBC ( $10^9/L$ )       | 5-14.1           |
| Nötrofil ( $10^9/L$ )  | 2.9-12           |
| Lenfosit ( $10^9/L$ )  | 0.4-2.9          |
| Monosit ( $10^9/L$ )   | 0.1-1.4          |
| Eozinofil ( $10^9/L$ ) | 0-1.3            |
| Bazofil ( $10^9/L$ )   | 0-0.14           |
| ALT (U/L)              | 10-109           |
| ALP (U/L)              | 1-114            |
| AST (U/L)              | 13-15            |
| Kreatinin (mg/dL)      | 0.5-1.7          |
| Üre (mg/dL)            | 8-28             |

RBC: Kırmızı kan hücreleri, WBC: Beyaz kan hücreleri, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat Aminotransferaz

### 3.2.1.3. Vajinal Sitoloji

Kısırlaştırma operasyonu öncesi seksüel siklus döneminin belirlenmesi amacıyla tüm köpeklerden, vajinal smear örnekleri alındı. Smear örnekleri alınırken steril vajinal svaplar kullanıldı. Kullanılacak olan svaplar örnek alınmadan önce %0.9'luk serum izotonik solüsyon ile ıslatıldı. Vajinal svap, vulvanın labiumları arasından dorsale doğru 45°'lik bir açı ile klitoral fossa ve orifisyum üretra eksternaya değdirilmeden, vajinaya kadar ilerletildi. Svap horizontal olarak vajinanın kraniyaline doğru ilerletildi ve tam olarak yerleştirildikten sonra kendi etrafında 2-3 kez çevrildi (Oruç ve Tuzcu, 2009). Alınan vajinal smear örnekleri %95'lik etil alkol ile fikse edildi ve Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında Papanicolaou boyama yöntemi (Feldman ve Nelson, 2004, s. 752) ile boyandı. Boyama sonrası yapılan

incelemelerde seksüel siklusun foliküler evresinde olmayan dişi köpekler çalışmaya dahil edildi. Yapılan değerlendirme sonucunda Tablo 3.3.'e göre seksüel siklusun foliküler fazında (proöstrus, östrus) olan köpekler çalışmaya dahil edilmedi (Baştan ve ark., 2003).

**Tablo 3.3.** Dişi köpeklerde seksüel siklus safhasına göre vajinal sitoloji bulguları

| Seksüel Siklus Safhası | Vajinal Sitoloji                                                                                                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Proöstrüs              | Az sayıda süperfisyal hücre, bakteri ve nötrofil, yoğun eritrosit, orta derecede parabazal ve intermediyer hücre |
| Östrüs                 | Yoğun keratinize süperfisyal hücre, az sayıda bakteri, bazen az sayıda eritrosit                                 |
| Diöstrüs               | Bol miktarda nötrofil, intermediyer ve parabazal hücre, kirli zemin                                              |
| Anöstrüs               | Parabazal ve intermediyer hücre, az sayıda nötrofil, temiz arka plan                                             |

#### 3.2.1.4. Transabdominal Ultrasonografi

Köpeklerde olası bir gebelik veya uterus patolojisi durumunu belirlemek amacıyla, kısırlaştırma operasyonu yapılacak bütün köpeklere ultrasonografi cihazı ile (Mindray, Vetu 8, PRC) transabdominal ultrasonografik muayene yapıldı (Şekil 3.1).



**Şekil 3.1.** Köpeklerde operasyon öncesi abdominal ultrasonografik muayene

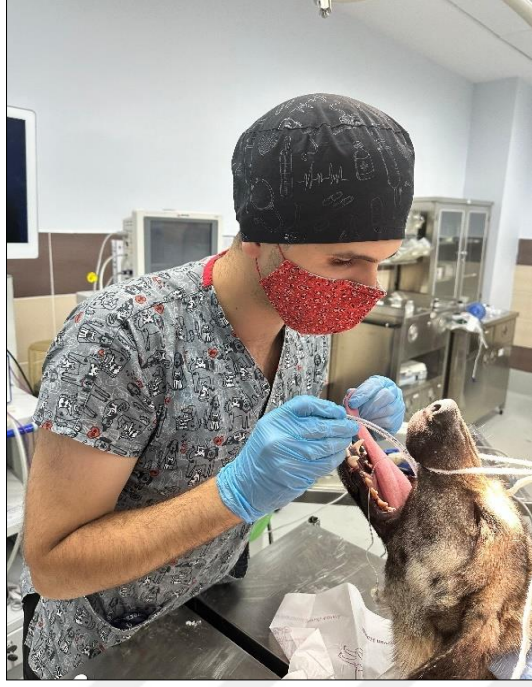
### **3.2.2. Operasyon Öncesi Hazırlık**

Genel muayene, hemogram-serum biyokimya analizi, vajinal sitoloji ve transabdominal ultrasonografik muayenelerin ardından sağlıklı olduğu kabul edilen ve kısırlaştırılmasında herhangi bir problem olmayan köpekler çalışmaya dahil edildi. Operasyon öncesi 8 saat boyunca köpeklerin gıda ve su alımı kısıtlandı.

#### **3.2.2.1. Anestezi Protokolü**

Tez çalışmasında her iki gruba da aynı anestezi protokolü uygulandı. Premedikasyon amacıyla opioid grubu ilaçlardan morfin türevi olan butorfanol (0.1 mg/kg, Butomidor, Richter Pharma, Avusturya) SC ve  $\alpha 2$  reseptör agonisti olan medetomidin hidroklorid (0.04 mg/kg, Domitor, Orion Pharma, Finlandiya) IM uygulandı. Premedikasyondan yaklaşık 15 dk sonra 20 G'lik branül vena sefalikaya yerleştirildi. Genel anestezi indüksiyonu için yavaş ve sabit hızda propofol (2-4 mg/kg, Propofol-PF, Polifarma, Türkiye) IV uygulandı. Anestezisi sağlanan köpeklere entübasyon işlemi (Şekil 3.2) yapıldıktan sonra ventrodorsal pozisyona alınarak operasyon masasına sabitlendi. Genel anestezi, operasyon süresince %50 O<sub>2</sub> ile %1 İzofluran (Isoflurane USP, Piramal Critical Care Inc., ABD) kullanılarak idame ettirildi. Tüm köpeklerde spontan ventilasyon gerçekleştirildi.

Çalışma grubundaki köpeklerin ovaryum pedikülüne intraoperatif dönemde bupivakain HCl (Bupivacaine %0.5, Polifarma, Türkiye), her bir ovaryuma 1.5 mL'lik hacimde, steril pistole kılıfı yardımıyla topikal damlatma şeklinde uygulandı. Kontrol grubundaki köpeklerin ovaryum pedikülüne ise aynı teknikle %0.9'luk 1.5 mL serum izotonik uygulaması yapıldı.



**Şekil 3.2.** Köpeklere operasyon öncesi entübasyon uygulaması

### **3.2.3. Laparoskopik Ovarektomi**

#### **3.2.3.1. Operatif Hazırlık**

Genel anesteziye alınan köpekler, sağ ve sola eğilebilen “V Tipi” operasyon masasına ventrodorsal pozisyonda dört ayağı masanın etrafındaki bölmelere bağlanarak yatırıldı. Operasyon sırasında köpeklerin vücut sıcaklığı, SpO<sub>2</sub>, kalp ve solunum frekansı değerlerinin hasta başı monitöründen (Comen, C80-V, Netherlands) sürekli bir şekilde takip edilebilmesi için aksiller ve inguinal bölgelerin tıraşı yapılarak monitör propları yerleştirildi. Abdomen, ksifoidal alandan pubik kemere kadar tıraş edildi. Tıraşlı bölgenin önce %70’lik etil alkol ile ardından povidon iyot ile asepsi-antisepsisi sağlandı (Şekil 3.3). Bu işlemler yapılırken operasyonda kullanılacak cerrahi enstrümanlar hazırlandı (Şekil 3.4 ve Şekil 3.5).



Şekil 3.3. Operasyon bölgesine asepsi ve antisepsi uygulaması



Şekil 3.4. Laparoskopik ovarektomi operasyonunda kullanılan cerrahi aletler



**Şekil 3.5.** Operasyon öncesi steril hazırlık

### **3.2.3.2. Laparoskopik Ovarektomi Operasyonu**

Laparoskopik ovarektomi operasyonu üç port tekniği ile yapıldı. Ventrodorsal pozisyonda yatırılan köpeğe, umbilikusun 2 cm kaudalinden yaklaşık 1 cm boyutunda ensizyon hattı oluşturuldu (Şekil 3.6). Ardından, oluşturulan ensizyon hattının altında bulunan kaslar, 21 numara bir bistüri ucu yardımıyla perfore edildi. Veress iğnesi abdominal boşluğa yerleştirildikten sonra (Şekil 3.7) insüflasyon işlemi başlatılarak (Şekil 3.8) pneumoperitoneum (8-12 mmHg) sağlandı. Oluşan pneumoperitoneumun ardından veress iğnesi çıkarılarak aynı porttan 1 cm'lik bir trokar yerleştirildi. Oluşturulan port aracılığıyla, 10 mm çapında ve 0° açılı laparoskop abdominal boşluğa yönlendirildi (Şekil 3.9).



**Şekil 3.6.** İlk ensizyon hattının oluşturulması



**Şekil 3.7.** İnsüflasyon öncesi veress iğnesi ile abdominal boşluğa giriş



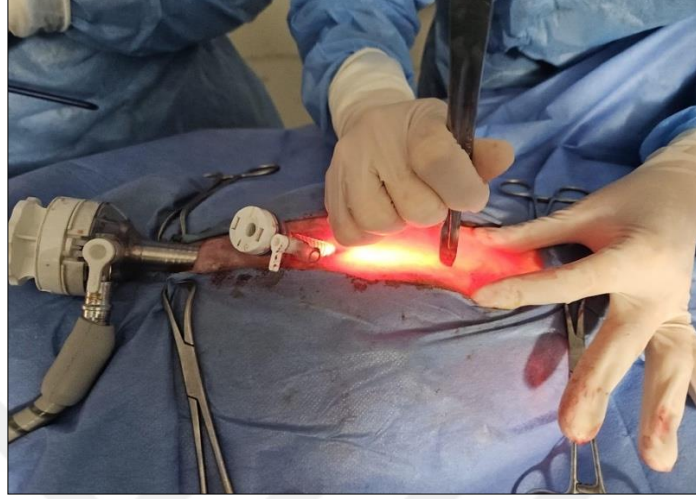
**Şekil 3.8.** İnsüflasyon işlemi ile pneumoperitoneumun oluşturulması



**Şekil 3.9.** Laparoskopik kamera için ilk trokarın abdominal boşluğa yerleştirilmesi

Laparoskop yerleştirildikten sonra kamerada bulunan ışık kaynağı rehberliğinde umbilikusun yaklaşık 5 cm kaudalinden 5 mm'lik bir ensizyon hattı oluşturularak ikinci port yerleştirildi (Şekil 3.10). Son olarak ikinci portun yaklaşık 3-4 cm kaudalinden 1 cm'lik üçüncü bir ensizyon hattı oluşturularak sonuncu trokar yerleştirildi. Yerleştirilen

portlardan sırasıyla mühürleme ve yakalama forsepsleri yerleştirilerek üç portlu LOVE modeli oluşturuldu.

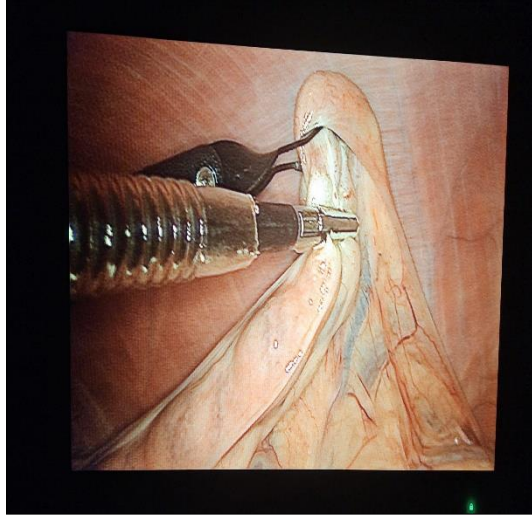


**Şekil 3.10.** Işık kaynağı yardımıyla ikinci ve üçüncü ensizyon hatlarının belirlenmesi

Operasyon esnasında köpekler, ekstremiteleri çıkarılacak ovaryumun kontralateraline 45°'lik açıyla yatırıldı. Laparoskopik kamera ile belirlenen ovaryum (Şekil 3.11) kaudal kısmından yakalama forsepsiyle tutuldu (Şekil 3.12).



**Şekil 3.11.** Laparoskopik kamera ile ovaryumların belirlenmesi



**Şekil 3.12.** Yakalama forsepsi ile ovaryumların tespit edilmesi

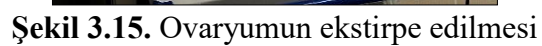
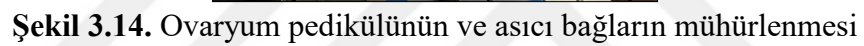
Üçüncü porttan yönlendirilen steril kateter kılıfı vasıtasıyla ovaryum pedikülüne bupivakain HCl ve serum izotonik solüsyonları topikal damlatma şeklinde uygulandı (Şekil 3.13).



**Şekil 3.13.** Ovaryum pedikülüne topikal (bupivakain HCl-serum izotonik) uygulama



**Şekil 3.14.** Ovaryum pedikülünün ve asıcı bağların mühürlenmesi



52

diğer ovaryum için de uygulandı. İkinci ovaryumun ekstirpasyonu sonrası insüflasyon durduruldu ve tüm trokarların vanaları açılarak desüflasyon işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.16). Son olarak, abdomen içerisinde hava kalmadığından emin olunduktan sonra ensizyon hatları basit sürekli sütür (USP: 2/0 polyglycolic acid, Plus Surgical Sutures, China) ile birleştirildi.



**Şekil 3.16.** Laparoskopik ovarektomi operasyonunda oluşturulan portlar

Operasyon süresince tüm köpekler laktatlı ringer solüsyonu (5 mL/kg/saat, IV) uygulandı. Operasyon boyunca köpeklerin vital parametreleri, hasta başı monitörüyle (solunum, nabız frekansı ve oksijen satürasyonu) takip edildi.

#### **3.2.4. Postoperatif Süreç**

Laparoskopik ovarektomi operasyonlarından sonra köpekler yedi gün boyunca Amoksisilin+Klavulanik asit (20 mg/kg, SC) uygulandı. Operasyonu takiben 10. günde süturlar uzaklaştırıldı. Sahipleri tarafından günlük olarak hastanemize getirilen köpeklerin postoperatif takibi yapıldı.

##### **3.2.4.1. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi**

Köpeklerde postoperatif ağrının değerlendirilmesi, köpeklerin hangi grupta olduğunu bilmeyen (kör) bir kişi tarafından yapıldı. Postoperatif 0, 2 ve 4. saatlerdeki ağrı skorlaması, UMPS testi ile değerlendirildi (Şekil 3.17) (Mich ve Hellyer, 2009, s. 78).

**Tablo 3.4.** Melbourne Üniversitesi ağırlık skorlaması

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

#### **3.2.4.2. Oksidatif ve Cerrahi Stresin Değerlendirilmesi**

Çalışmaya dahil edilen köpeklerden preoperatif ve intraoperatif dönem ile postoperatif 0., 2. ve 4. saatlerde, analiz amacıyla plazma tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı'nda bulunan santrifüj cihazında (Nüve, NF200, Türkiye) 10 dk boyunca 3000 rpm'de santrifüje edildi. Elde edilen plazmalar mikro santrifüj tüplerine alındıktan sonra -80 °C'de (Esco Lexicon ULT Freezer) detaylı analizleri yapılincaya kadar muhafaza edildi. Dondurulan plazma örneklerinden IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , kortizol değerleri ile SOD ve CAT aktivitesi analizi Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda, glikoz, sodyum, potasyum ve klor analizi ise Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkezi Laboratuvarı'nda yapıldı.

Canine Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (ng/L) (BT Lab Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E0025Ca), Canine Interleukin-1 $\beta$  (pg/mL) (BT Lab Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E0002Ca), Canine Interleukin-6 (ng/L) (BT Lab Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E0004Ca) ve Canine Cortisol (ng/mL) (BT Lab Bioassay Technology Laboratory, Cat No: EA0009Ca) ELİSA kitlerinde belirtilen protokole uygun olarak, serumda analizler yapılarak Biotek ELISA Reader cihazı ile 450 nm'de optik dansiteleri okundu. Ayrıca plazma SOD (Sun ve ark., 1988) ve CAT (Góth, 1991) aktivitesi bakılarak sonuçlar Biotek ELISA Reader cihazı ile 450 nm'de optik dansiteleri okundu.

#### **3.3. İstatistiksel Analizler**

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik dağılım gösteren veriler (SOD, CAT, Na, K, Cl, glikoz, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6ve IL-1 $\beta$ ) için tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) ile analiz edilmiştir. Bu analiz kapsamında, zaman faktörünün modeli seçiliken

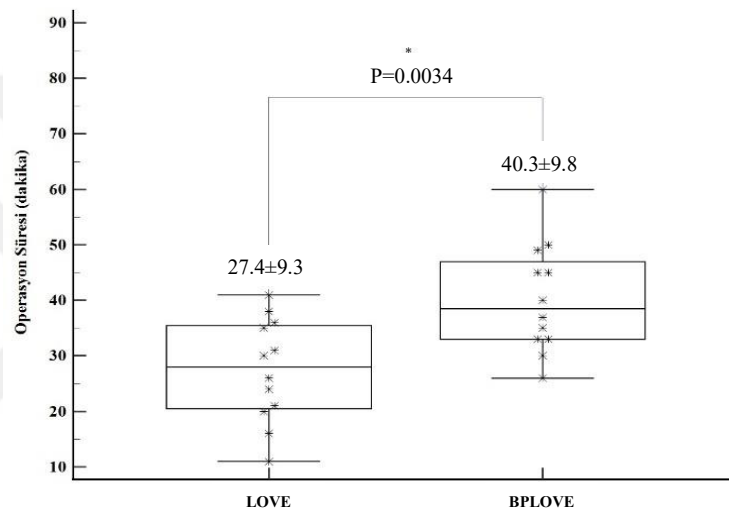
en yüksek f değeri olan model seçilmiştir. Parametrik olmayan UMPS analizi için gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir. Operasyon sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $P<0.05$  olarak kabul edilmiş olup, tüm analizler MedCalc yazılımı (Version 23.2.1, MedCalc Software Ltd., Belgium) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ortalama değer ve standart hata şeklinde ( $\bar{x}\pm SE$ ) verildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Operasyon süresi

Her iki gruptaki hayvanların operasyon sürelerine ilişkin ortalama değerler incelendiğinde LOVE grubundaki operasyon süresi (dk)  $27.4 \pm 9.3$  ve BPLOVE grubundaki ortalama  $40.3 \pm 9.8$  olarak belirlendi (Şekil 4.1.). Gruplar arasındaki operasyon süresi istatistiksel yönden anlamlı biçimde farklı bulundu ( $P=0.0034$ ).



Şekil 4.1. Gruplar arası operasyon süresinin karşılaştırılması

### 4.2. UMPS

Her iki grubun UMPS değerleri incelendiğinde LOVE grubundaki hayvanların  $T_2$ ,  $T_3$  ve  $T_4$  zaman noktalarındaki değerleri sırasıyla  $3.25 \pm 0.25$ ,  $1.58 \pm 0.36$  ve  $0.58 \pm 0.15$  olarak belirlenirken; BPLOVE grubundaki değerler sırasıyla  $1.25 \pm 0.179$ ,  $0.58 \pm 0.149$  ve  $0.08 \pm 0.08$  olarak ölçüldü. BPLOVE grubundaki hayvanların tüm zaman noktalarında belirlenen UMPS değerleri, LOVE grubuna kıyasla istatistiksel yönden anlamlı biçimde düşük olarak belirlendi (Tablo 4.1.) ( $P<0.001$ ).

**Tablo 4.1.** Gruplar arası Melbourne Üniversitesi Ağrı Skorlarının karşılaştırılması

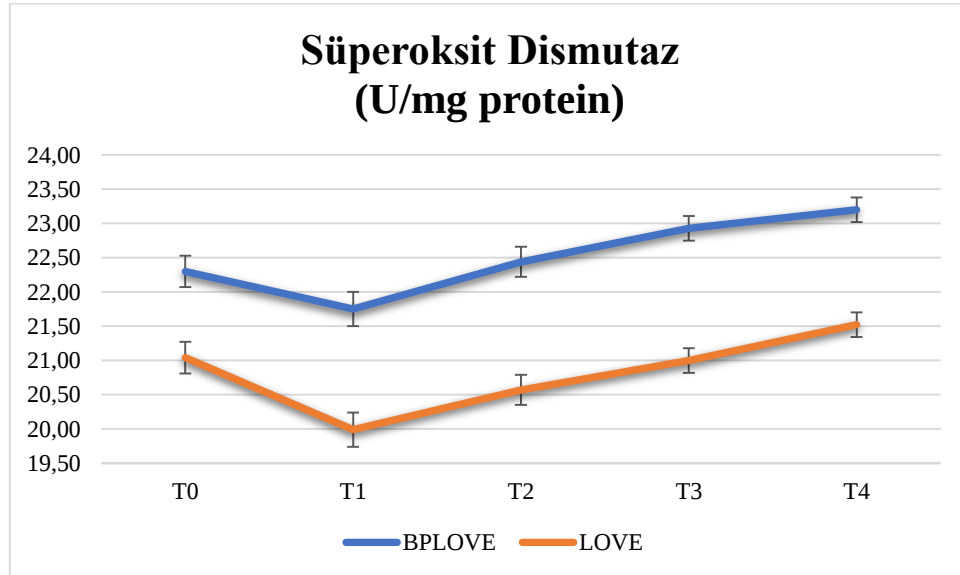
| Parametre | Zaman                | Grup   | $\bar{x} \pm SE$ | Med | P     |
|-----------|----------------------|--------|------------------|-----|-------|
| UMPS      | Postoperatif 0. saat | BPLOVE | 1.25±0.179       | 1   | 0.001 |
|           |                      | LOVE   | 3.25±0.25        | 3   |       |
|           | Postoperatif 2. saat | BPLOVE | 0.58±0.149       | 1   | 0.013 |
|           |                      | LOVE   | 1.58±0.36        | 1   |       |
|           | Posoperatif 4. saat  | BPLOVE | 0.08±0.08        | 0   | 0.011 |
|           |                      | LOVE   | 0.58±0.15        | 1   |       |
|           | P                    |        |                  |     |       |
|           | Zaman                | 0.001  |                  |     |       |

### 4.3. Süperoksit Dismutaz

Her iki grubun serum SOD aktivitesi (U/mg protein) karşılaştırıldığında, LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zaman noktalarındaki değerleri sırasıyla 21.04 $\pm$ 0.23, 19.99 $\pm$ 0.25, 20.57 $\pm$ 0.22, 21.00 $\pm$ 0.18 ve 21.52 $\pm$ 0.18 olarak ölçülürken; BPLOVE grubunda bu değerler 22.30 $\pm$ 0.23, 21.75 $\pm$ 0.25, 22.44 $\pm$ 0.22, 22.93 $\pm$ 0.18 ve 23.20 $\pm$ 0.18 şeklinde tespit edildi (Tablo 4.2. ve Şekil 4.2.). Analiz sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arası kıyaslamada istatistiksel bir anlamlı fark olduğu saptandı (P<0.001). Zamanın linear etkisi (P<0.001) ve zaman ile grup arasındaki kuadratik etkileşimde istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık bulundu (P=0.029). Sonuçlar, iki grubun zamana bağlı değişimlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunu belirtmektedir.

**Tablo 4.2.** Gruplar arası süperoksit dismutaz aktivitesinin karşılaştırılması

| Parametre                             | Grup   | Zaman                | $\bar{x}\pm SH$ |
|---------------------------------------|--------|----------------------|-----------------|
| Süperoksit Dismutaz<br>(U/mg protein) | BPLOVE | Preoperatif          | 22.30±0.23      |
|                                       |        | İntraoperatif        | 21.75±0.25      |
|                                       |        | Postoperatif 0. saat | 22.44±0.22      |
|                                       |        | Postoperatif 2. saat | 22.93±0.18      |
|                                       |        | Postoperatif 4. saat | 23.20±0.18      |
|                                       | LOVE   | Preoperatif          | 21.04±0.23      |
|                                       |        | İntraoperatif        | 19.99±0.25      |
|                                       |        | Postoperatif 0. saat | 20.57±0.22      |
|                                       |        | Postoperatif 2. saat | 21.00±0.18      |
|                                       |        | Postoperatif 4. saat | 21.52±0.18      |
| P                                     |        |                      |                 |
| Grup                                  |        |                      | 0.001           |
| Zaman (linear)                        |        |                      | 0.001           |
| Zamanxgrup (quadratic)                |        |                      | 0.029           |

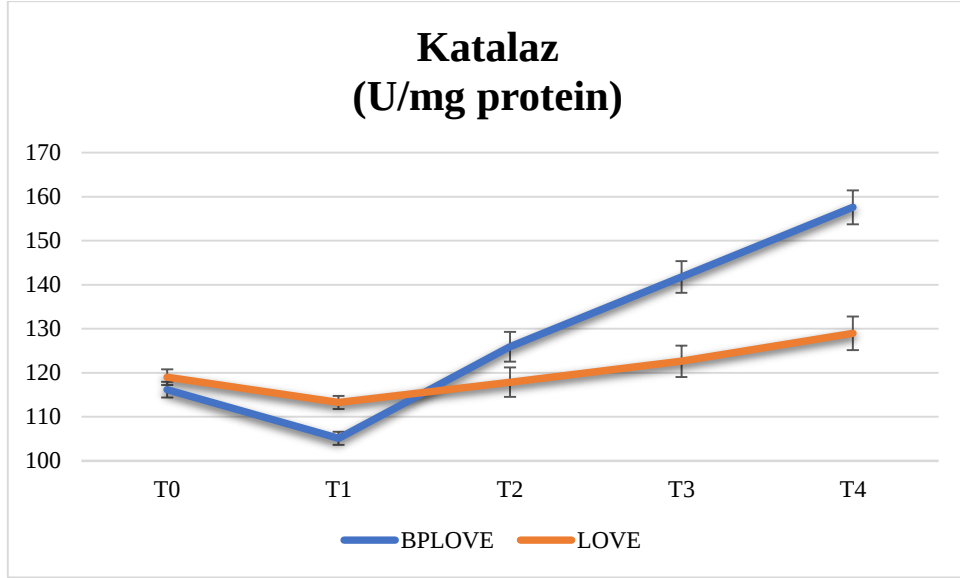
**Şekil 4.2.** Gruplar arası süperoksit dismutaz aktivitesinin karşılaştırılması

#### 4.4. Katalaz

Her iki gruptaki hayvanların serum CAT aktivitesi (U/mg protein) incelendiğinde, LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki CAT aktivitesinin sırasıyla 118.99±1.80, 113.27±1.49, 117.87±3.37, 122.61±3.59 ve 128.97±3.84, BPLOVE grubundaki hayvanların ise 116.16±1.80, 105.12±1.49, 125.93±3.37, 141.74±3.59 ve 157.59±3.84 olduğu belirlendi (Tablo 4.3. ve Şekil 4.3.). Gruplar arası değerlendirmede, istatistiksel yönden anlamlı şekilde bir farklılık olduğu (P<0.05) belirlendi. Zamanın linear etkisi (P<0.001) ve zaman ile grup arasındaki linear etkileşim de istatistiksel anlamlılık bakımından fark bulundu (P<0.001).

**Tablo 4.3.** Gruplar arası katalaz aktivitesinin karşılaştırılması

| Parametre                 | Grup   | Zaman                | $\bar{x}\pm SH$ |
|---------------------------|--------|----------------------|-----------------|
| Katalaz<br>(U/mg protein) | BPLOVE | Preoperatif          | 116.16±1.80     |
|                           |        | İntraoperatif        | 105.12±1.49     |
|                           |        | Postoperatif 0. saat | 125.93±3.37     |
|                           |        | Postoperatif 2. saat | 141.74±3.59     |
|                           |        | Postoperatif 4. saat | 157.59±3.84     |
|                           | LOVE   | Preoperatif          | 118.99±1.80     |
|                           |        | İntraoperatif        | 113.27±1.49     |
|                           |        | Postoperatif 0. saat | 117.87±3.37     |
|                           |        | Postoperatif 2. saat | 122.61±3.59     |
|                           |        | Postoperatif 4. saat | 128.97±3.84     |
| P                         |        |                      |                 |
| Grup                      |        | 0.011                |                 |
| Zaman (linear)            |        | 0.001                |                 |
| Zamanxgrup (linear)       |        | 0.001                |                 |



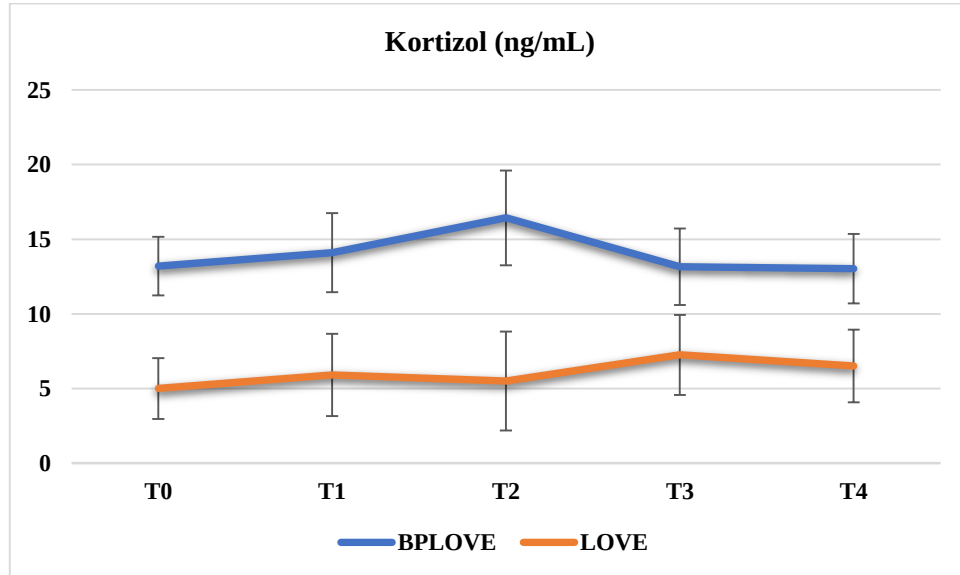
**Şekil 4.3.** Gruplar arası katalaz aktivitesinin karşılaştırılması

#### 4.5. Kortizol

İncelenen zaman noktalarında, LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki kortizol seviyeleri (ng/mL) sırasıyla 5.00±2.04, 5.91±2.76, 5.50±3.31, 7.26±2.68 ve 6.51±2.44 olarak ölçüldü. BPLOVE grubundaki hayvanların kortizol seviyeleri ise sırasıyla 13.20±1.96, 14.10±2.64, 16.43±3.17, 13.15±2.56 ve 13.03±2.33 olarak belirlendi (Tablo 4.4. ve Şekil 4.4.). İki grup arası karşılaştırmada, anlamlı biçimde istatistiksel bir farklılık olduğu saptandı (P<0.05). Zaman faktörü (P>0.05) ve zaman ile grup etkileşim farklı bulunmadı (P=0.148).

**Tablo 4.4. Gruplar arası kortizol değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre            | Grup   | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|----------------------|--------|----------------------|------------------|
| Kortizol (ng/mL)     | BPLOVE | Preoperatif          | 13.20±1.96       |
|                      |        | İntraoperatif        | 14.10±2.64       |
|                      |        | Postoperatif 0. saat | 16.43±3.17       |
|                      |        | Postoperatif 2. saat | 13.15±2.56       |
|                      |        | Postoperatif 4. saat | 13.03±2.33       |
|                      | LOVE   | Preoperatif          | 5.00±2.04        |
|                      |        | İntraoperatif        | 5.91±2.76        |
|                      |        | Postoperatif 0. saat | 5.50±3.31        |
|                      |        | Postoperatif 2. saat | 7.26±2.68        |
|                      |        | Postoperatif 4. saat | 6.51±2.44        |
| P                    |        |                      |                  |
| Grup                 |        | 0.029                |                  |
| Zaman (quadratic)    |        | 0.084                |                  |
| Zamanxgrup (order 4) |        | 0.148                |                  |



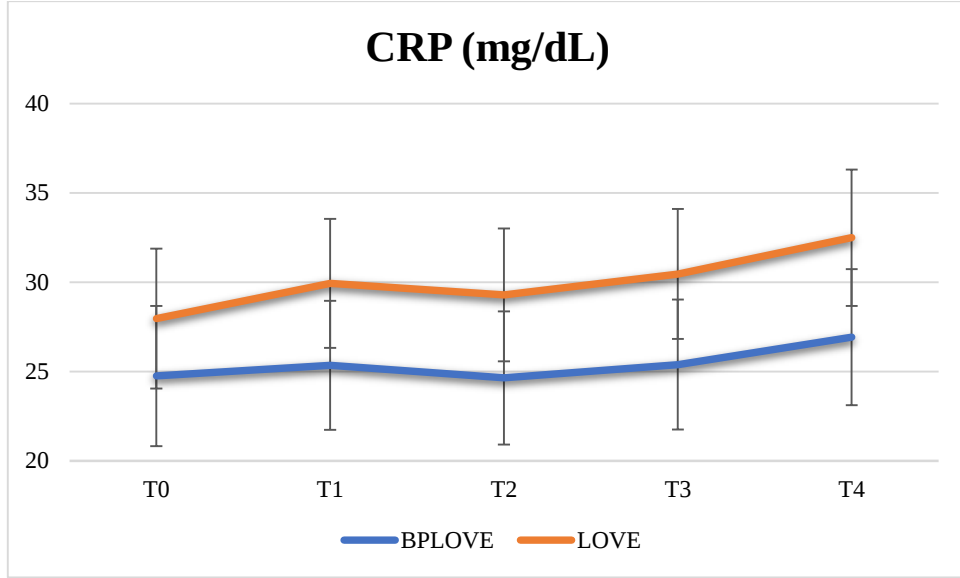
**Şekil 4.4. Gruplar arası kortizol değerlerinin karşılaştırılması**

#### 4.6. C-Reaktif Protein

Çalışmada elde edilen serum CRP düzeyleri (mg/dL) incelendiğinde; LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki değerler sırasıyla 27.96±3.92, 29.94±3.61, 29.29±3.72, 30.46±3.64 ve 32.49±3.81 olarak belirlendi. BPLOVE grubundaki hayvanların aynı zamanlardaki değerleri ise 24.75±3.92, 25.35±3.61, 24.64±3.72, 25.39±3.64 ve 26.92±3.81 olduğu belirlendi. Elde edilen bulgular sonucunda grup faktörünün tek başına istatistiksel bir fark oluşturmadığı (P>0.05) buna karşın zaman faktörünün doğrusal olarak farklı olduğu belirlendi (P<0.05). Grup ile zaman arasındaki etkileşim ise farklı bulunmadı (P=0.314) (Tablo 4.5. ve Şekil 4.5.).

**Tablo 4.5. Gruplar arası C-reaktif protein değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre           | Grup   | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|---------------------|--------|----------------------|------------------|
| CRP (mg/dL)         | BPLOVE | Preoperatif          | 24.75±3.92       |
|                     |        | İntraoperatif        | 25.35±3.61       |
|                     |        | Postoperatif 0. saat | 24.64±3.72       |
|                     |        | Postoperatif 2. saat | 25.39±3.64       |
|                     |        | Postoperatif 4. saat | 26.92±3.81       |
|                     | LOVE   | Preoperatif          | 27.96±3.92       |
|                     |        | İntraoperatif        | 29.94±3.61       |
|                     |        | Postoperatif 0. saat | 29.29±3.72       |
|                     |        | Postoperatif 2. saat | 30.46±3.64       |
|                     |        | Postoperatif 4. saat | 32.49±3.81       |
| P                   |        |                      |                  |
| Grup                |        | 0.381                |                  |
| Zaman (linear)      |        | 0.011                |                  |
| Zamanxgrup (linear) |        | 0.314                |                  |



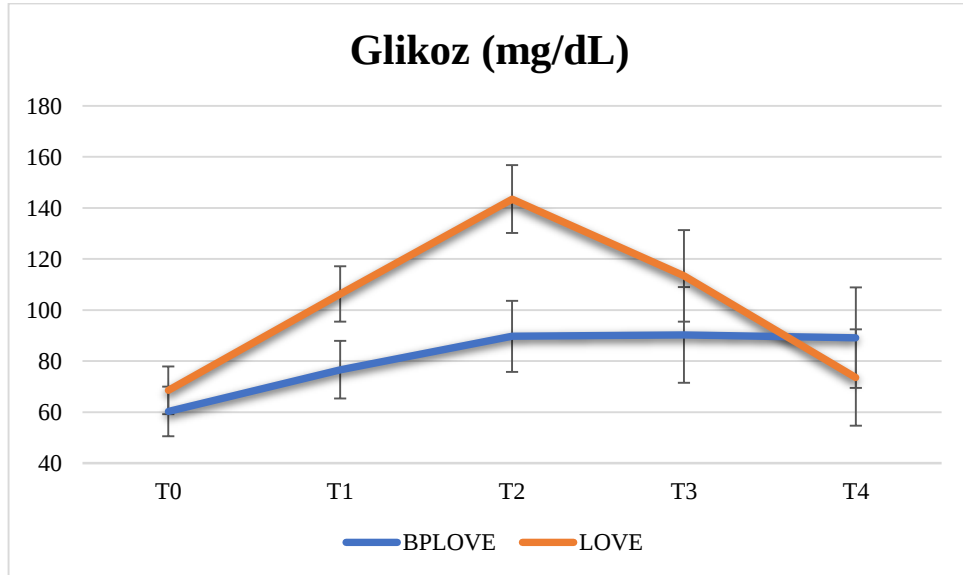
Şekil 4.5. Gruplar arası C-Reaktif Protein değerlerinin karşılaştırılması

#### 4.7. Glikoz

LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki glikoz düzeyleri (mg/dL) sırasıyla 68.58±9.33, 106.33±10.82, 143.50±13.33, 113.42±17.93 ve 73.58±18.88, BPLOVE grubundaki hayvanların ise aynı zaman dilimlerindeki glikoz seviyeleri sırasıyla 60.27±9.75, 76.64±11.30, 89.73±13.92, 90.27±18.72 ve 89.18±19.72 olduğu tespit edildi (Tablo 4.6. ve Şekil 4.6.). İstatistiksel analiz raporuna göre, grup faktörü tek başına ölçümler üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (P>0.05). Buna karşın, zaman faktörünün (P<0.05) ve grupla zaman arasındaki etkileşimin anlamlı olduğu görüldü (P=0.022).

**Tablo 4.6. Gruplar arası glikoz değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre              | Grup   | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|------------------------|--------|----------------------|------------------|
| Glikoz (mg/dL)         | BPLOVE | Preoperatif          | 60.27±9.75       |
|                        |        | İntraoperatif        | 76.64±11.30      |
|                        |        | Postoperatif 0. saat | 89.73±13.92      |
|                        |        | Postoperatif 2. saat | 90.27±18.72      |
|                        |        | Postoperatif 4. saat | 89.18±19.72      |
|                        | LOVE   | Preoperatif          | 68.58±9.33       |
|                        |        | İntraoperatif        | 106.33±10.82     |
|                        |        | Postoperatif 0. saat | 143.50±13.33     |
|                        |        | Postoperatif 2. saat | 113.42±17.93     |
|                        |        | Postoperatif 4. saat | 73.58±18.88      |
| P                      |        |                      |                  |
| Grup                   |        | 0.220                |                  |
| Zaman (quadratic)      |        | 0.001                |                  |
| Zamanxgrup (quadratic) |        | 0.022                |                  |

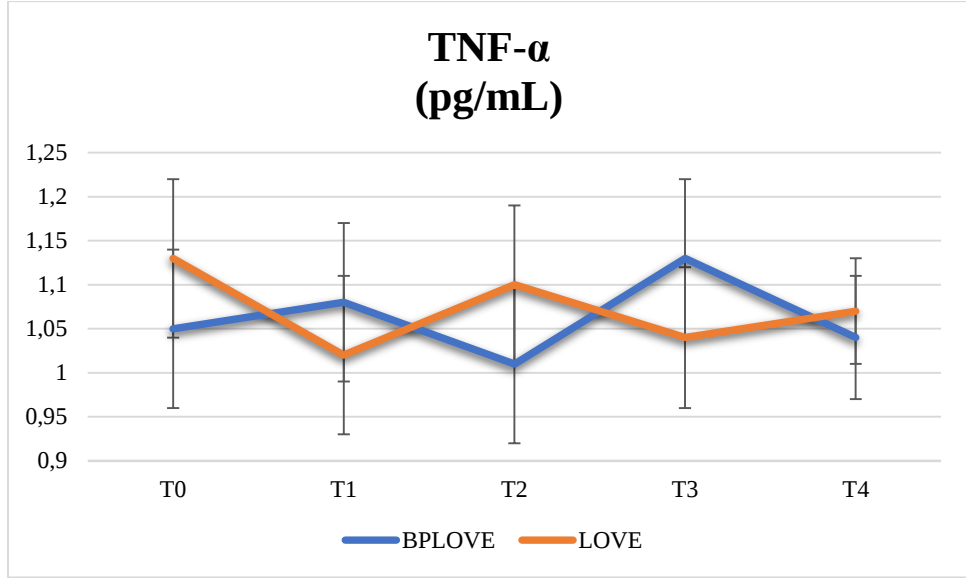
**Şekil 4.6. Gruplar arası glikoz değerlerinin karşılaştırılması**

#### 4.8. Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$

LOVE grubunda T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zaman noktalarındaki TNF- $\alpha$  seviyeleri (pg/mL) sırasıyla 1.13 $\pm$ 0.09, 1.02 $\pm$ 0.09, 1.10 $\pm$ 0.09, 1.04 $\pm$ 0.08 ve 1.07 $\pm$ 0.06 olarak ölçülürken; BPLOVE grubunda bu değerler sırasıyla 1.05 $\pm$ 0.09, 1.08 $\pm$ 0.09, 1.01 $\pm$ 0.09, 1.13 $\pm$ 0.09 ve 1.04 $\pm$ 0.07 olarak belirlendi (Tablo 4.7. ve Şekil 4.7.). Yapılan istatistiksel analizlerde, gruplar arası kıyaslamada istatistiksel ölçütlere göre anlamlı bir farklılık belirlenmedi (P>0.05).

**Tablo 4.7. Gruplar arası Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması**

| Parametre                | Grup   | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|--------------------------|--------|----------------------|------------------|
| TNF- $\alpha$<br>(pg/mL) | BPLOVE | Preoperatif          | 1.05 $\pm$ 0.09  |
|                          |        | İntraoperatif        | 1.08 $\pm$ 0.09  |
|                          |        | Postoperatif 0. saat | 1.01 $\pm$ 0.09  |
|                          |        | Postoperatif 2. saat | 1.13 $\pm$ 0.09  |
|                          |        | Postoperatif 4. saat | 1.04 $\pm$ 0.07  |
|                          | LOVE   | Preoperatif          | 1.13 $\pm$ 0.09  |
|                          |        | İntraoperatif        | 1.02 $\pm$ 0.09  |
|                          |        | Postoperatif 0. saat | 1.10 $\pm$ 0.09  |
|                          |        | Postoperatif 2. saat | 1.04 $\pm$ 0.08  |
|                          |        | Postoperatif 4. saat | 1.07 $\pm$ 0.06  |
| P                        |        |                      |                  |
| Grup                     |        | 0.917                |                  |
| Zaman (Cubic)            |        | 0.447                |                  |
| Zamanxgrup (Order 4)     |        | 0.049                |                  |



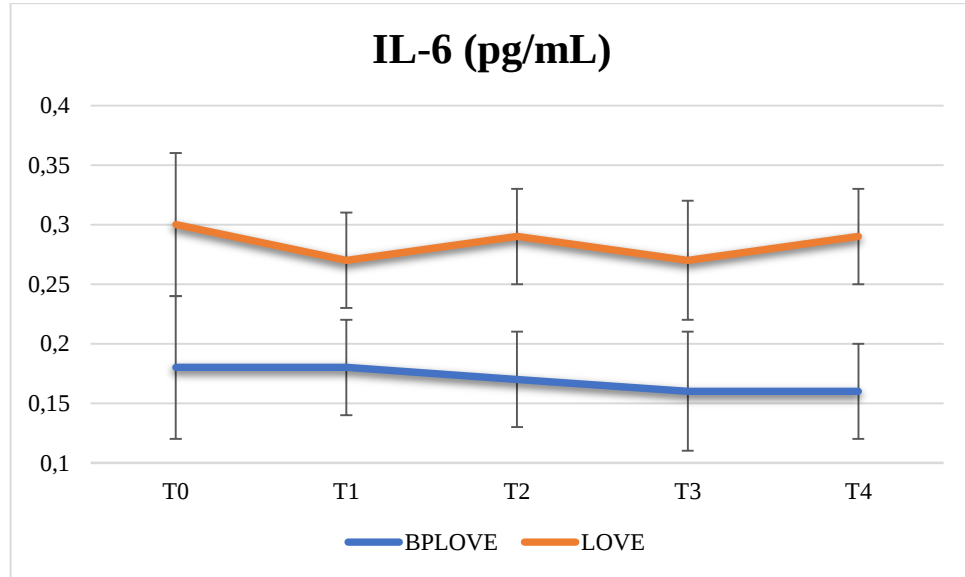
**Şekil 4.7.** Gruplar arası Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4.9. İnterlökin-6

Her iki grupta zamana bağlı ve grup arası değişimleri incelendiğinde; LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki IL-6 seviyeleri (pg/mL) sırasıyla  $0.30 \pm 0.06$ ,  $0.27 \pm 0.04$ ,  $0.29 \pm 0.04$ ,  $0.27 \pm 0.05$  ve  $0.29 \pm 0.04$  olarak ölçülürken, BPLOVE grubunda bu değerler  $0.18 \pm 0.06$ ,  $0.18 \pm 0.04$ ,  $0.17 \pm 0.04$ ,  $0.16 \pm 0.05$  ve  $0.16 \pm 0.04$  şeklinde belirlendi (Tablo 4.8. ve Şekil 4.8.). Analiz sonuçlarına göre, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel açıdan herhangi anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $P > 0.05$ ). Zaman ( $P > 0.05$ ) ve zaman ile grup arası değerlendirmede de istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık belirlenmedi ( $P > 0.05$ ).

**Tablo 4.8. Gruplar arası İnterlökin-6 düzeylerinin karşılaştırılması**

| Parametre            | Grup   | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|----------------------|--------|----------------------|------------------|
| IL-6 (pg/mL)         | BPLOVE | Preoperatif          | 0.18±0.06        |
|                      |        | İntraoperatif        | 0.18±0.04        |
|                      |        | Postoperatif 0. saat | 0.17±0.04        |
|                      |        | Postoperatif 2. saat | 0.16±0.05        |
|                      |        | Postoperatif 4. saat | 0.16±0.04        |
|                      | LOVE   | Preoperatif          | 0.30±0.06        |
|                      |        | İntraoperatif        | 0.27±0.04        |
|                      |        | Postoperatif 0. saat | 0.29±0.04        |
|                      |        | Postoperatif 2. saat | 0.27±0.05        |
|                      |        | Postoperatif 4. saat | 0.29±0.04        |
| P                    |        |                      |                  |
| Grup                 |        | 0.075                |                  |
| Zaman (quadratic)    |        | 0.301                |                  |
| Zamanxgrup (Order 4) |        | 0.404                |                  |



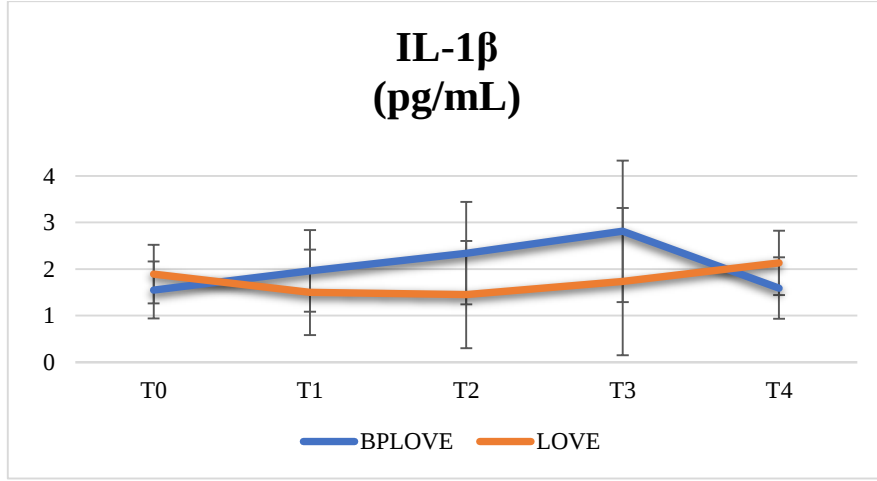
**Şekil 4.8. Gruplar arası İnterlökin-6 düzeylerinin karşılaştırılması**

#### 4.10. İnterlökin 1- $\beta$

Serum IL-1 $\beta$  seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında, LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki IL-1 $\beta$  seviyeleri (pg/mL) sırasıyla 1.89 $\pm$ 0.63, 1.50 $\pm$ 0.92, 1.45 $\pm$ 1.15, 1.73 $\pm$ 1.58 ve 2.13 $\pm$ 0.69 olarak ölçülürken; BPLOVE grubundaki hayvanlarda ise sırasıyla 1.55 $\pm$ 0.61, 1.96 $\pm$ 0.88, 2.34 $\pm$ 1.10, 2.81 $\pm$ 1.52 ve 1.59 $\pm$ 0.66 değerleri elde edildi (Tablo 4.9. ve Şekil 4.9.). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, gruplar arası kıyaslamada anlamlı bir farklılık görülmedi (P>0.05). Zaman faktörü (P>0.05) ile zaman ve grup arasındaki kuadratik etkileşim de istatistiksel açıdan anlamlı değildi (P=0.201).

**Tablo 4.9. Gruplar arası İnterlökin-1 $\beta$  düzeylerinin karşılaştırılması**

| Parametre               | Grup   | Zaman                | $\bar{x}\pm SH$ |
|-------------------------|--------|----------------------|-----------------|
| IL-1 $\beta$<br>(pg/mL) | BPLOVE | Preoperatif          | 1.55 $\pm$ 0.61 |
|                         |        | İntraoperatif        | 1.96 $\pm$ 0.88 |
|                         |        | Postoperatif 0. saat | 2.34 $\pm$ 1.10 |
|                         |        | Postoperatif 2. saat | 2.81 $\pm$ 1.52 |
|                         |        | Postoperatif 4. saat | 1.59 $\pm$ 0.66 |
|                         | LOVE   | Preoperatif          | 1.89 $\pm$ 0.63 |
|                         |        | İntraoperatif        | 1.50 $\pm$ 0.92 |
|                         |        | Postoperatif 0. saat | 1.45 $\pm$ 1.15 |
|                         |        | Postoperatif 2. saat | 1.73 $\pm$ 1.58 |
|                         |        | Postoperatif 4. saat | 2.13 $\pm$ 0.69 |
| P                       |        |                      |                 |
| Grup                    |        | 0.820                |                 |
| Zaman (linear)          |        | 0.178                |                 |
| Zamanxgrup (quadratic)  |        | 0.201                |                 |



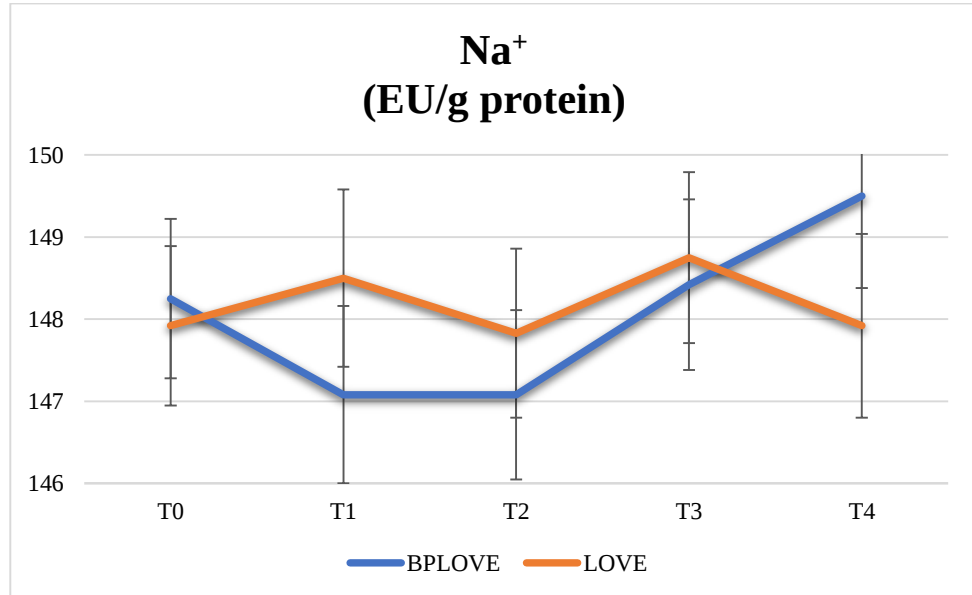
**Şekil 4.9.** Gruplar arası İnterlökin-1 $\beta$  düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4.11. Sodyum

LOVE grubundaki köpeklerin T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki Na<sup>+</sup> seviyeleri (EU/g protein) sırasıyla 147.92 $\pm$ 0.97, 148.50 $\pm$ 1.08, 147.83 $\pm$ 1.03, 148.75 $\pm$ 1.04 ve 147.92 $\pm$ 1.12; BPLOVE grubunda ise 148.25 $\pm$ 0.97, 147.08 $\pm$ 1.08, 147.08 $\pm$ 1.03, 148.42 $\pm$ 1.04 ve 149.50 $\pm$ 1.12 olarak belirlendi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda hiçbir zaman diliminde istatistiksel analiz doğrultusunda anlamlı bir farklılık bulunmadı (P>0.05) (Tablo 4.10. ve Şekil 4.10.).

**Tablo 4.10. Gruplar arası sodyum değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre                         | Grup   | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|-----------------------------------|--------|----------------------|------------------|
| Na <sup>+</sup><br>(EU/g protein) | BPLOVE | Preoperatif          | 148.25±0.97      |
|                                   |        | İntraoperatif        | 147.08±1.08      |
|                                   |        | Postoperatif 0. saat | 147.08±1.03      |
|                                   |        | Postoperatif 2. saat | 148.42±1.04      |
|                                   |        | Postoperatif 4. saat | 149.50±1.12      |
|                                   | LOVE   | Preoperatif          | 147.92±0.97      |
|                                   |        | İntraoperatif        | 148.50±1.08      |
|                                   |        | Postoperatif 0. saat | 147.83±1.03      |
|                                   |        | Postoperatif 2. saat | 148.75±1.04      |
|                                   |        | Postoperatif 4. saat | 147.92±1.12      |
| P                                 |        |                      |                  |
| Grup                              |        | 0.935                |                  |
| Zaman (quadratic)                 |        | 0.016                |                  |
| Zamanxgrup (quadratic)            |        | 0.001                |                  |



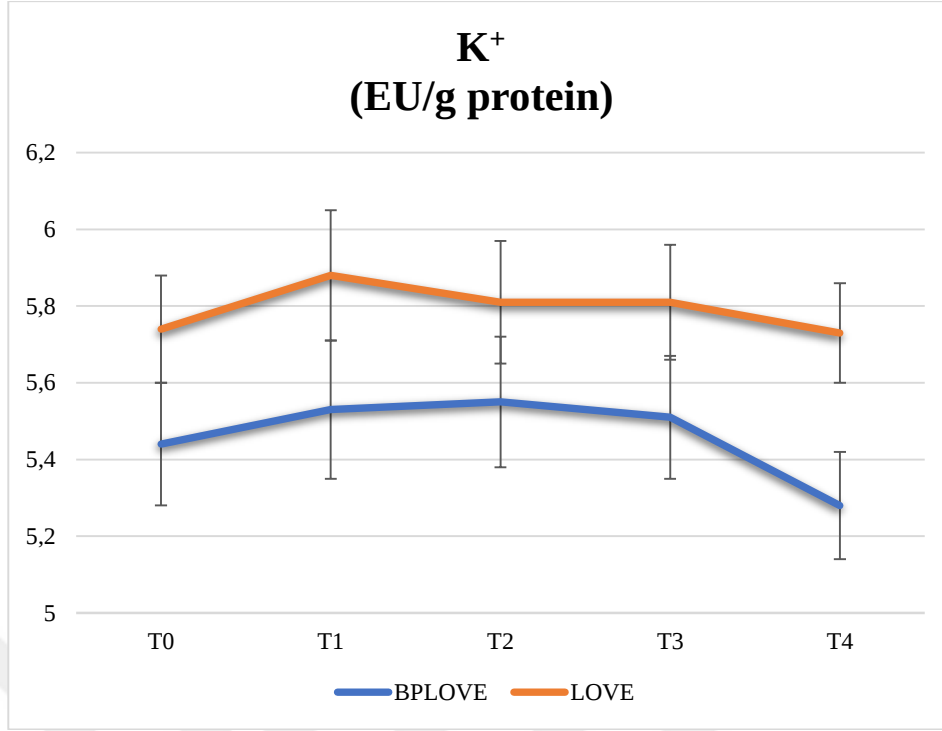
**Şekil 4.10. Gruplar arası sodyum değerlerinin karşılaştırılması**

#### 4.12. Potasyum

LOVE grubundaki köpeklerin T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki K<sup>+</sup> düzeyleri (EU/g protein) sırasıyla 5.74±0.14, 5.88±0.17, 5.81±0.16, 5.81±0.15 ve 5.73±0.13 olarak saptanırken; BPLOVE grubundaki köpeklerde ise bu değerlerin sırasıyla 5.44±0.16, 5.53±0.18, 5.55±0.17, 5.51±0.16 ve 5.28±0.14 olduğu belirlendi. İki grup arasında tüm zaman noktalarında istatistiksel anlamlılık açısından bir farklılık bulunmadı (P>0.05) (Tablo 4.11. ve Şekil 4.11.).

**Tablo 4.11. Gruplar arası potasyum değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre                                     | Grup          | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|-----------------------------------------------|---------------|----------------------|------------------|
| <b>K<sup>+</sup></b><br><b>(EU/g protein)</b> | <b>BPLOVE</b> | Preoperatif          | 5.44±0.16        |
|                                               |               | İntraoperatif        | 5.53±0.18        |
|                                               |               | Postoperatif 0. saat | 5.55±0.17        |
|                                               |               | Postoperatif 2. saat | 5.51±0.16        |
|                                               |               | Postoperatif 4. saat | 5.28±0.14        |
|                                               | <b>LOVE</b>   | Preoperatif          | 5.74±0.14        |
|                                               |               | İntraoperatif        | 5.88±0.17        |
|                                               |               | Postoperatif 0. saat | 5.81±0.16        |
|                                               |               | Postoperatif 2. saat | 5.81±0.15        |
|                                               |               | Postoperatif 4. saat | 5.73±0.13        |
| <b>P</b>                                      |               |                      |                  |
| Grup                                          |               | 0.106                |                  |
| Zaman (quadratic)                             |               | 0.015                |                  |
| Zamanxgrup (quadratic)                        |               | 0.428                |                  |



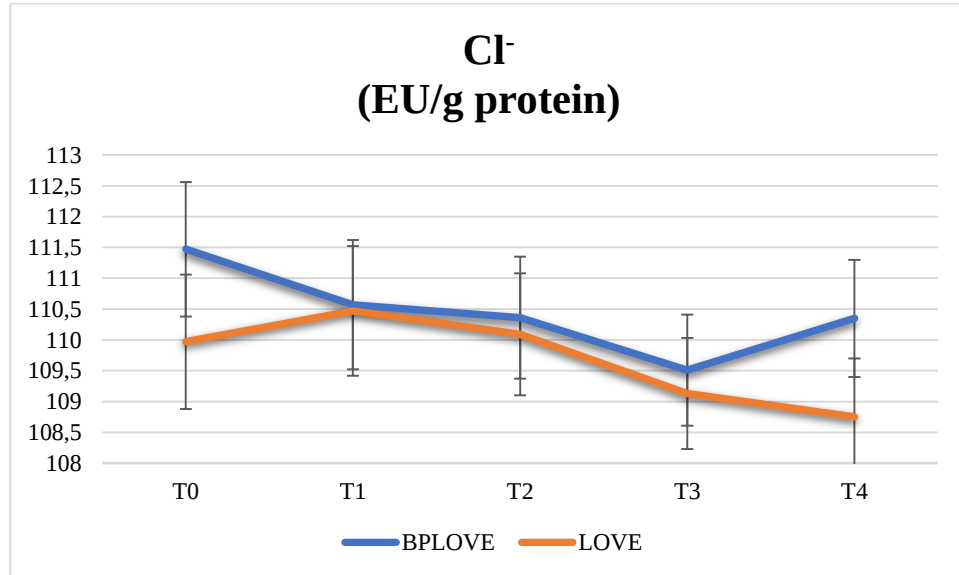
**Şekil 4.11.** Gruplar arası potasyum değerlerinin karşılaştırılması

#### 4.13. Klor

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda, LOVE grubundaki hayvanların T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> zamanlarındaki Cl<sup>-</sup> seviyeleri (EU/g protein) sırasıyla 109.97±1.09, 110.47±1.05, 110.09±0.99, 109.13±0.90 ve 108.75±0.95 olarak ölçülürken; BPLOVE grubundaki hayvanlarda bu değerler 111.47±1.09, 110.57±1.05, 110.36±0.99, 109.51±0.90 ve 110.35±0.95 olarak saptandı. Zaman dilimleri arasında yapılan analiz sonuçlarına göre, çalışma grupları arası kıyaslamada istatistiksel anlamlılık açısından herhangi bir fark tespit edilmedi (P>0.05) (Tablo 4.12. ve Şekil 4.12.).

**Tablo 4.12. Gruplar arası klor değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre                         | Grup   | Zaman                | $\bar{x} \pm SH$ |
|-----------------------------------|--------|----------------------|------------------|
| Cl <sup>-</sup><br>(EU/g protein) | BPLOVE | Preoperatif          | 111.47±1.09      |
|                                   |        | İntraoperatif        | 110.57±1.05      |
|                                   |        | Postoperatif 0. saat | 110.36±0.99      |
|                                   |        | Postoperatif 2. saat | 109.51±0.90      |
|                                   |        | Postoperatif 4. saat | 110.35±0.95      |
|                                   | LOVE   | Preoperatif          | 109.97±1.09      |
|                                   |        | İntraoperatif        | 110.47±1.05      |
|                                   |        | Postoperatif 0. saat | 110.09±0.99      |
|                                   |        | Postoperatif 2. saat | 109.13±0.90      |
|                                   |        | Postoperatif 4. saat | 108.75±0.95      |
| P                                 |        |                      |                  |
| Grup                              |        |                      | 0.569            |
| Zaman (linear)                    |        |                      | 0.007            |
| Zamanxgrup (quadratic)            |        |                      | 0.011            |



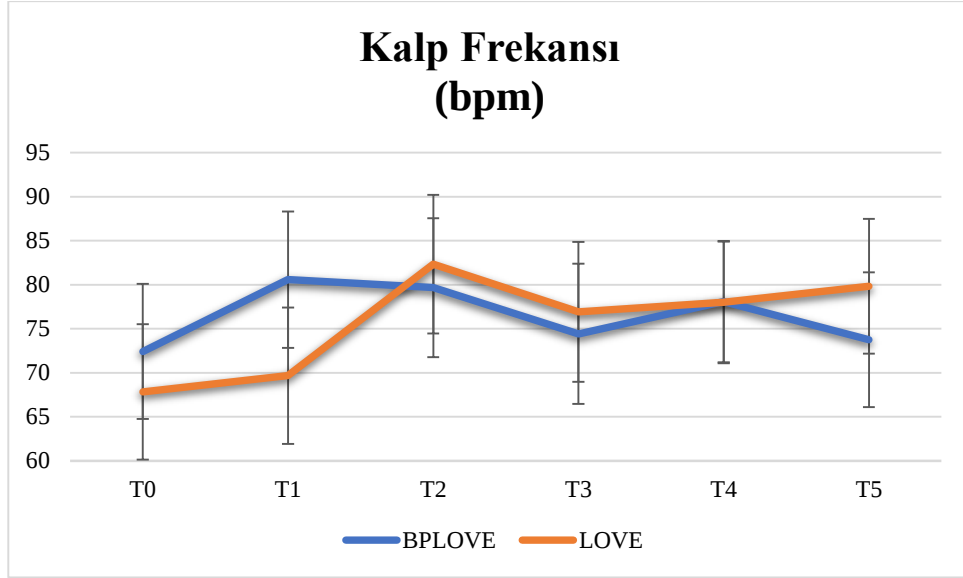
**Şekil 4.12. Gruplar arası klor değerlerinin karşılaştırılması**

#### 4.14. Kalp Frekansı

Deri ensizyonu, insüflasyon, sol ovaryumun ekstirpasyonu, sağ ovaryumun ekstirpasyonu, desüflasyon ve deri süturu sırasında kaydedilen kalp frekansı (bpm) değerleri LOVE grubunda sırasıyla  $67.83 \pm 7.68$ ,  $69.67 \pm 7.74$ ,  $82.33 \pm 7.88$ ,  $76.92 \pm 7.96$ ,  $78.00 \pm 6.90$  ve  $79.83 \pm 7.66$ ; BPLOVE grubunda ise  $72.42 \pm 7.68$ ,  $80.58 \pm 7.74$ ,  $79.67 \pm 7.88$ ,  $74.42 \pm 7.96$ ,  $78.08 \pm 6.90$  ve  $73.75 \pm 7.66$  olarak belirlendi. Her iki grup arasında tüm zaman noktalarında istatistiksel anlamlılık bakımından herhangi bir farklılık bulunmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4.13 ve Şekil 4.13).

**Tablo 4.13. Gruplar arası kalp frekansı değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre              | Grup   | Zaman          | $\bar{x} \pm SH$ |
|------------------------|--------|----------------|------------------|
| Kalp Frekansı<br>(bpm) | BPLOVE | Deri Ensizyonu | 72.42±7.68       |
|                        |        | İnsüflasyon    | 80.58±7.74       |
|                        |        | Sol Ov. Eks.   | 79.67±7.88       |
|                        |        | Sağ Ov. Eks.   | 74.42±7.96       |
|                        |        | Desüflasyon    | 78.08±6.90       |
|                        |        | Deri Süturu    | 73.75±7.66       |
|                        | LOVE   | Deri Ensizyonu | 67.83±7.68       |
|                        |        | İnsüflasyon    | 69.67±7.74       |
|                        |        | Sol Ov. Eks.   | 82.33±7.88       |
|                        |        | Sağ Ov. Eks.   | 76.92±7.96       |
|                        |        | Desüflasyon    | 78.00±6.90       |
|                        |        | Deri Süturu    | 79.83±7.66       |
| P                      |        |                |                  |
| Grup                   |        | 0.933          |                  |
| Zaman (quadratic)      |        | 0.036          |                  |
| Zamanxgrup (Order 4)   |        | 0.062          |                  |



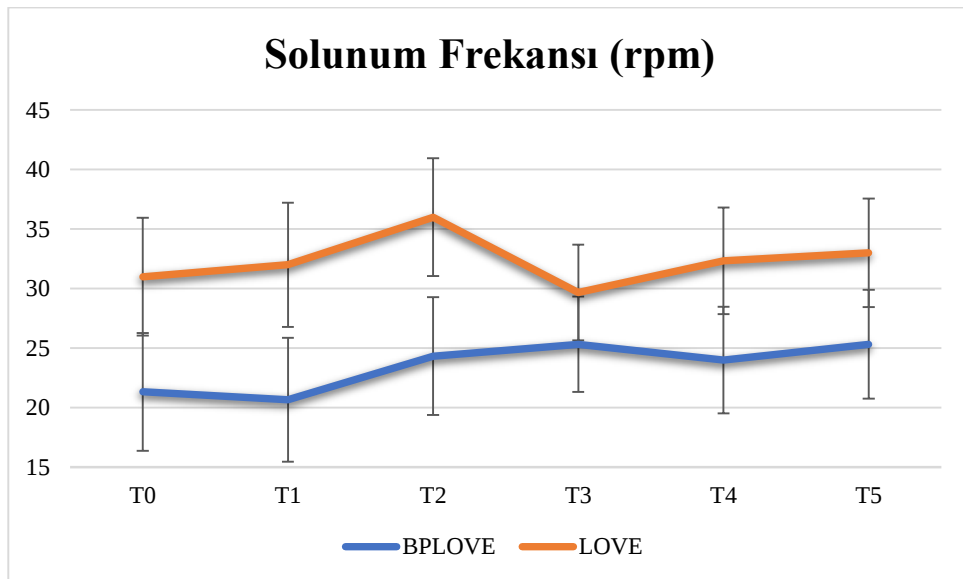
**Şekil 4.13.** Gruplar arası kalp frekansı değerlerinin karşılaştırılması

#### 4.15. Solunum Frekansı

Deri ensizyonu, insüflasyon, sol ve sağ ovaryumun ekstirpasyonu, desüflasyon ve deri süturu işlemleri esnasında ölçülen solunum frekans (rpm) değerleri LOVE grubunda sırasıyla  $31.00 \pm 4.94$ ,  $32.00 \pm 5.21$ ,  $36.00 \pm 4.95$ ,  $29.67 \pm 4.01$ ,  $32.33 \pm 4.48$  ve  $33.00 \pm 4.56$ ; BPLOVE grubunda ise  $21.33 \pm 4.94$ ,  $20.67 \pm 5.21$ ,  $24.33 \pm 4.95$ ,  $25.33 \pm 4.01$ ,  $24.00 \pm 4.48$  ve  $25.33 \pm 4.56$  olarak saptandı. İki grup arası değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4.14. ve Şekil 4.14.).

**Tablo 4.14. Gruplar arası solunum frekansı değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre                 | Grup   | Zaman          | $\bar{x}\pm SH$ |
|---------------------------|--------|----------------|-----------------|
| Solunum Frekansı<br>(rpm) | BPLOVE | Deri Ensizyonu | 21.33±4.94      |
|                           |        | İnsüflasyon    | 20.67±5.21      |
|                           |        | Sol Ov. Eks.   | 24.33±4.95      |
|                           |        | Sağ Ov. Eks.   | 25.33±4.01      |
|                           |        | Desüflasyon    | 24.00±4.48      |
|                           |        | Deri Süturu    | 25.33±4.56      |
|                           | LOVE   | Deri Ensizyonu | 31.00±4.94      |
|                           |        | İnsüflasyon    | 32.00±5.21      |
|                           |        | Sol Ov. Eks.   | 36.00±4.95      |
|                           |        | Sağ Ov. Eks.   | 29.67±4.01      |
|                           |        | Desüflasyon    | 32.33±4.48      |
|                           |        | Deri Süturu    | 33.00±4.56      |
| P                         |        |                |                 |
| Grup                      |        | 0.187          |                 |
| Zaman (order 5)           |        | 0.007          |                 |
| Zamanxgrup (cubic)        |        | 0.031          |                 |



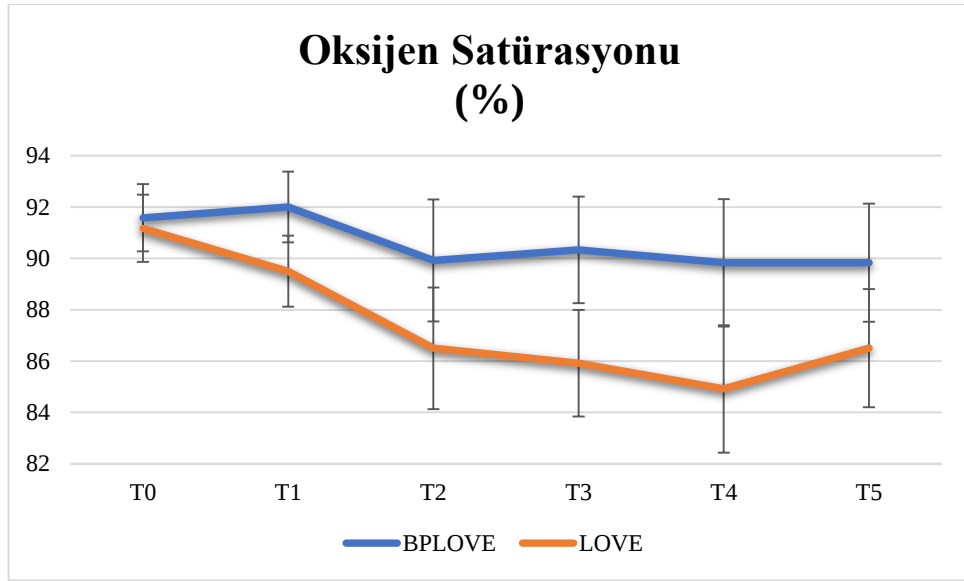
**Şekil 4.14. Gruplar arası solunum frekansı değerlerinin karşılaştırılması**

#### 4.16. Oksijen Satürasyonu

Deri ensizyonu, insüflasyon, sol ve sağ ovaryumun ekstirpasyonu, desüflasyon ile deri süturu işlemleri sırasında kaydedilen oksijen satürasyonu (%) değerleri LOVE grubunda sırasıyla  $91.17 \pm 1.31$ ,  $89.50 \pm 1.38$ ,  $86.50 \pm 2.37$ ,  $85.92 \pm 2.08$ ,  $84.92 \pm 2.48$  ve  $86.50 \pm 2.30$ ; BPLOVE grubunda ise sırasıyla  $91.58 \pm 1.31$ ,  $92.00 \pm 1.38$ ,  $89.92 \pm 2.37$ ,  $90.33 \pm 2.08$ ,  $89.83 \pm 2.48$  ve  $89.83 \pm 2.30$  olduğu belirlendi. Gruplar arası kıyaslamada, bütün zaman dilimlerinde istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık belirlenmedi ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4.15. ve Şekil 4.15.).

**Tablo 4.15. Gruplar arası oksijen satürasyonu değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre               | Grup   | Zaman          | $\bar{x} \pm SH$ |
|-------------------------|--------|----------------|------------------|
| Oksijen Satürasyonu (%) | BPLOVE | Deri Ensizyonu | 91.58±1.31       |
|                         |        | İnsüflasyon    | 92.00±1.38       |
|                         |        | Sol Ov. Eks.   | 89.92±2.37       |
|                         |        | Sağ Ov. Eks.   | 90.33±2.08       |
|                         |        | Desüflasyon    | 89.83±2.48       |
|                         |        | Deri Süturu    | 89.83±2.30       |
|                         | LOVE   | Deri Ensizyonu | 91.17±1.31       |
|                         |        | İnsüflasyon    | 89.50±1.38       |
|                         |        | Sol Ov. Eks.   | 86.50±2.37       |
|                         |        | Sağ Ov. Eks.   | 85.92±2.08       |
|                         |        | Desüflasyon    | 84.92±2.48       |
|                         |        | Deri Süturu    | 86.50±2.30       |
| P                       |        |                |                  |
| Grup                    |        | 0.178          |                  |
| Zaman (linear)          |        | 0.012          |                  |
| Zamanxgrup (quadratic)  |        | 0.104          |                  |



**Şekil 4.15.** Gruplar arası oksijen satürasyonu değerlerinin karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Ovarektomi, dişi köpeklerde kontrasepsiyon için en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Ovarektomi, kontrolsüz çoğalmayı önleyerek sokak hayvanı popülasyonunun artışıını engellemekte ve bu sayede birçok zoonoz hastalığın insanlara bulaşma riskini azaltmakta ve toplum sağlığının korunmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca östrüs sırasında ortaya çıkabilen vajinal hiperplazi gibi hormona bağlı hastalıkların tekrarını engellemenin yanı sıra, kalıtsal hastalıkların popülasyona aktarılmasını önlemek kistik endometriyal hiperplazi ve piyometra gibi reproduktif sistem problemlerinin gelişmesini engellemek gibi avantajları da bulunmaktadır. Ek olarak, östrüs döneminde köpeklerde görülen huzursuzluk, sık idrara çıkma ve evden kaçma eğilimi gibi istenmeyen davranışların ortadan kaldırılmasına da katkı sağlamaktadır. Ovarektomi operasyonu, geleneksel ve laparoskopik yöntem olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır (Lemke ve ark., 2002).

Laparoskopik cerrahi, daha küçük ensizyonlara sahip olması nedeniyle dokularda daha az travmaya neden olmakta ve bu da intra-postoperatif dönemde ağrı ile stres düzeylerinin azalmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca, postoperatif komplikasyon riskini azaltmasının yanı sıra iyileşme sürecini hızlandırarak hospitalizasyon süresini ve operasyon öncesi fiziksel aktivite düzeyine dönüş süresinin kısalmasına olanak sağlamaktadır. Bu avantajlarla birlikte, operasyonda kullanılan alet ile ekipman maliyetinin yüksek olması, öğrenme sürecinin uzun olması ve operasyonun belirli bir tecrübe gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (Dupre, 2008; Nickel ve ark., 2007).

Köpeklerde uygulanan LOVE operasyonları, minimal invaziv bir yöntem olmasına rağmen intra-postoperatif dönemdeki ağrı ve stres düzeylerinde belirli miktarda artışa neden olabilmektedir. İntraoperatif dönemde sağlanan etkili ağrı yönetimi, hastanın iyileşmesi ve refahı için oldukça önemlidir. Kontrol edilemeyen akut ağrı, oksidatif

stresin artmasına, yara iyileşmesinin gecikmesine ve kronik ağrıya neden olabilmektedir. Bu nedenle, hasta konforunu sağlamak ve komplikasyonları önlemek için ağrı ve oksidatif stresin etkili bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir (As-Sanie ve ark., 2017; Şahin, 2023).

Lokal anestezik maddeler laparoskopik ovarektomi gibi operasyonlarda müdahale edilen dokuya lokal olarak uygulanarak oluşabilecek akut ağrı seviyesini azaltıp intra-postoperatif ağrı ve oksidatif stres düzeyini düşük seviyelere indirmek amacıyla kullanılmaktadır. Lokal anestezik maddeler bu etkisini aksiyon potansiyeli oluşumunu geri dönüşümlü olarak engelleyerek gerçekleştirmektedir (Cicirelli ve ark., 2022; Heavner, 2007; Karademir ve ark., 2016). Sunulan tez çalışmasında, lokal anestezik maddelerden biri olan bupivakain HCl'nin köpeklerin LOVE operasyonları sırasında ovaryum pedikülüne topikal olarak uygulanmasının intra-postoperatif ağrı ile oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkisi incelendi.

Veteriner hekimlikte postoperatif ağrıyı değerlendirmek amacıyla görsel, nicel, davranışsal ve fizyolojik parametreleri içeren birçok ağrı skarlama sistemi bulunmaktadır. Bu testlerden biri olan UMPS, ağrı ile ilgili fizyolojik ve davranışsal parametreleri birlikte değerlendirmektedir. Bu testte davranışsal ve fizyolojik yanıtlar dahil olmak üzere toplam 6 kategoriye ait çoklu tanımlayıcılar kullanılmaktadır. Bu tanımlayıcıların oluşturduğu puanlandırma, gözlemcinin olası ön yargılarını minimize etmektedir (Mich ve Hellyer, 2009, s. 78).

Melbourne Üniversitesi Ağrı Skoru'nun, diğer basit tanımlayıcı veya nicel ölçekle yapılan testlerden daha güvenilir ve özgül olduğu bildirilmektedir (Firth ve Haldane, 1999). UMPS'de gözlemci, postoperatif ağrıyı davranışsal gözlemler açısından inceleyerek davranış ve tavır değişikliklerini daha objektif olarak ölçmesi nedeniyle bu testin diğer ağrı testlerine göre daha nesnel sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Gültekin, 2012). Bu

avantajları sebebiyle, sunulan tez çalışmasında postoperatif ağrı skorlandırması UMPS testi ile yapılmış ve değerlendirilmiştir.

Reprodüktif sistem operasyonlarında, bupivakain HCl gibi lokal anesteziik maddelerin genel anesteziyle kombinasyonu sonucu oluşan multimodal analjezi, analjezik etkiyi artırıp intra-postoperatif ağrı seviyesini düşürerek hastanın kurtarma analjezi ihtiyacını azaltmaktadır (de Moura ve ark., 2022; Grubb ve Loprise, 2020b). Operasyon esnasında intraperitoneal bupivakain HCl uygulamasının, intra postoperatif ağrıyı azalttığı bildirilmektedir (Carpenter ve ark., 2004; Kim ve ark., 2012). Bupivakain HCl, ester grubu lokal anesteziik maddelerden farklı olarak duyuusal sinir liflerinin tam blokajını sağlamakta ve ağrıya karşı merkezi duyarlılığın gelişimini önlemektedir (Lemke ve Dawson, 2000). Yapılan çalışmalara benzer şekilde, postoperatif ağrı skorlarının (UMPS) ovaryum pedikülüne topikal olarak uygulanan bupivakain HCl grubunda (BPLOVE), LOVE grubuna göre daha düşük seviyede olduğu saptandı.

Cerrahi operasyonlarda uygulanan travma sonrası şekillenen metabolik ve hormonal değışikliklere operatif stres adı verilmektedir. Travmaya bağılı oluşan sistemik reaksiyonun bir tepkisi olan operatif stres; endokrinolojik ve hematolojik parametrelerle belirlenebilmektedir. Cerrahi manipölasyonların oluşturduğu operatif ağrı ve stres, hipofiz hormonlarında artışa sebep olmaktadır (Desborough, 2000). Hipofiz bezinden kortikotropin salınımı, adrenal korteksten kortizol hormonu salınmasına neden olmaktadır. Operasyon sırasında meydana gelen metabolik yanıtın düzeyi ağrının algılanmasıyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle operasyonlarda plazma kortizol düzeyinin arttığı bildirilmektedir (Desborough, 2000; Marcovich ve ark., 2001). Kortizol, veteriner hekimlikte operatif stresin değerlendirilmesi amacıyla sık kullanılan bir parametredir (Devitt ve ark., 2005; Hancock, 2005; Syrakos ve ark., 2004; Taves ve ark., 2011).

Köpeklerde operatif stresin, plazma kortizol konsantrasyonunu önemli ölçüde artırdığı bildirilmektedir (Ros ve ark., 2002; Syrakos ve ark., 2004).

Yapılan araştırmalarda, genel anesteziye ek olarak bupivakain HCl kullanılan operasyonlarda, bu anestezik ajanın kullanılmadığı operasyonlara kıyasla plazma kortizol seviyesinin daha düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir (Kim ve ark., 2012; Ulukan ve ark., 2024). Lokal anesteziklerin cerrahi ağrı ve stres üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalarda bu ajanların cerrahi ağrı ve stres yanıtının baskıladığı bu sayede plazma kortizol seviyesinin artışına engel olduğu belirtilmektedir (Shi ve ark., 2022; Thanapal ve ark., 2014). Lokal anestezik ajanlar, uygulandıkları bölgede sinir iletimini geri dönüşümlü şekilde bloke ederek analjezi sağlamaktadır (Jeske, 2024). Ancak çalışmamızda beklenenin aksine BPLOVE grubunda kortizol seviyeleri başlangıçta daha yüksek bulunmuş ve operasyon süresince ise anlamlı bir azalma göstermemiştir. Buna karşın LOVE grubunda başlangıçta düşük olan kortizol düzeylerinin cerrahi sürecin ilerlemesiyle artış eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu durumun, diğer araştırmacıların da bildirdiği gibi operasyon süresinin uzamasıyla cerrahi stresin artması ve buna bağlı olarak serum kortizol düzeylerinin yükselmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Fleszar ve ark., 2021; Selimuzzaman ve ark., 2007). Sunulan çalışmada, her bir ovaryuma bupivakain HCl uygulanmasını takiben beşer dakika beklenmesi, operasyon süresinin uzamasına neden olmuştur. Operasyon süresinin uzamasının, cerrahi stresi artırarak kortizol düzeylerinde bir artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Fizyolojik (nabız, solunum frekansı ve vücut sıcaklığı) ve biyokimyasal (kortizol, vb.) parametreler, ağrının nesnel belirteçleri olarak kullanılmaktadır (Fox ve ark., 1994; Hansen, 2003; Smith ve ark., 1996).

Kortizol; karbonhidrat, yağ ve proteinler üzerinde metabolik etkileri olan kortikosteroid yapıda bir hormondur. Kortizol seviyesinin artması, karaciğerde protein yıkımı ve glukoneojeneze sebep olmaktadır. Ayrıca adrenalin ve endorfinlerin etkisiyle de organizmada glikoneojenez ve glikojenoliz süreçleri başlamaktadır. Karaciğer, enerji sağlamak amacıyla yağ asitleri ve proteinleri glikoza çevirmektedir. Kronik ağrı ile ilişkili olarak glikoz rezervlerinin hızlı bir şekilde tükenmesi, yorgunluk, immunsupresyon ve kaşeksi gibi semptomların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Hancock ve ark., 2005; Smith ve ark., 1996).

Kortizol varlığında hücreler tarafından glikoz kullanımı engellenmekte ve bu nedenle kan glikoz konsantrasyonu artmaktadır. Stres durumunda salgılanan katekolaminler, artan metabolik gereksinimlere yanıt olarak glikoz seviyesinin yükselmesine sebep olmaktadır. Serum glikoz düzeyi, diğer stres ve ağrı belirteçleriyle her zaman uyumlu olmasa da cerrahi müdahaleler sonrası metabolik yanıtın araştırıldığı çalışmalarda kortizol ile birlikte değerlendirilmektedir (Freeman ve ark., 2010; Smith ve ark., 1999).

Laparoskopik ve geleneksel nefrektomi operasyonlarında oluşan cerrahi ağrı ve stresin değerlendirildiği bir çalışmada (Marcovich ve ark., 2001), serum kortizol düzeyinin laparoskopik nefrektomi grubunda anlamlı şekilde düşük olduğu ve iki grup arasındaki glikoz seviyesi arasında herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir. Laparoskopik ovaryohistektomi sırasında intraperitoneal bupivakain HCl uygulamasının biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini incelendiği bir çalışmada (Kim ve ark., 2012), gruplar arasında serum glikoz düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir. Lokal anestezi maddelerin, serum glikoz düzeyi üzerine etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada da gruplar arasında glikoz seviyeleri açısından herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir (Bortoluzzi ve ark., 2010). Araştırmacıların sonuçları ile

uyumlu olarak, sunulan çalışmadaki iki grubun serum glikoz düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Serum glikoz düzeylerindeki farklılık gözlenmemesinin, anestezi ajanlarının glikoneojenez başta olmak üzere çeşitli metabolik mekanizmalar üzerindeki baskılayıcı etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Biebuyck, 1973; Lund ve ark., 1986).

Sunulan çalışmada, operasyon sırasında oluşan travmaya bağlı artan cerrahi stresi değerlendirmek amacıyla proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ve akut faz proteini (CRP) düzeyleri incelenmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, immünmodülatör işlevi olan protein veya glikoprotein yapısındaki düşük moleküler ağırlıklı biyomoleküllerdir. Bu sitokinler, cerrahi travmaya bağlı gelişen sistemik yanıt sırasında T lenfositler, monositler, makrofajlar ve diğer hücreler arasında sinyal iletimini düzenlemektedir. Akut faz proteinleri ise, organizmanın fizyolojik durumunu yansıtan ve erken uyarı işlevi gören savunma mekanizmasının elemanları olarak bilinmektedir (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014).

İnterlökin-6 hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar bir sitokin olup, hepatositleri aktive ederek akut faz proteinlerinin üretim ve salınımında önemli görevler üstlenir. İnterlökin-1 $\beta$ , inflamatuvar yanıtın temel biyobelirteçlerinden biri olup, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis gibi çeşitli hücresel süreçlerde rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$ , sistemik bir inflamasyon sırasında görev alan hücre sinyal proteinlerinden biri olup periferel proteolizi aktive ederek karaciğere amino asit akışını düzenlemektedir. İlk uyarıdan sonraki birkaç saat içerisinde serum düzeyleri artan proinflamatuvar sitokinler, bu mekanizma sayesinde hedef organ ve dokulara ulaşp, kısa sürede sistemik dolaşımdan elimine edilmektedir (Dinarelo, 2000).

C-reaktif protein, köpeklerde sistemik inflamasyon durumunda belirgin şekilde artan akut faz proteinlerinden biridir. CRP, sağlıklı köpeklerde gerçekleştirilen operatif

müdahaleler sonrasında, preoperatif değerlere kıyasla 6. saatte yükselmekte ve en yüksek seviyelerine ilk 12-24 saat içinde ulaşmaktadır. İnflamasyonun değerlendirilmesinde CRP düzeylerinin ölçülmesi, birçok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır (Christensen ve ark., 2014; Dąbrowski ve ark., 2007; Gommeren ve ark., 2018).

Geleneksel ve laparoskopik operasyonlar sonrasında IL-6'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Kehlet (1999), IL-6 seviyesinin operasyon süresi ve operatif ağrı ile doğru orantılı olacak şekilde arttığı belirtirken Ohzato ve ark., (1992) ise bu seviyelerin değişmediğini bildirmiştir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada; geleneksel, laparoskopik ve doğal delikler aracılığıyla endoskopik girişim yapılarak uygulanan ovarektomi operasyonlarında IL-6 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, diğer uygulamalara kıyasla daha invaziv bir yöntem olan endoskopik girişimde IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Freeman ve ark., 2010). Ayrıca deneysel modelleme yapılan başka bir çalışmada, pneumoperitoneumun plazma IL-6 seviyelerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (Baigrie ve ark., 1992).

Yapılan literatür taraması sonucunda köpeklerde LOVE operasyonlarında lokal anestezi uygulamasının, IL-6 seviyesine olan etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ovaryohisterektomi operasyonlarında bupivakain HCl'nin epidural yolla uygulandığı ve lokal anestezik maddelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-6 seviyesinin, lokal anestezik madde uygulanan gruplarda daha düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir (Shah ve ark., 2018). Sunulan çalışmada, IL-6 düzeyinin iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu sonucun, her iki grupta da minimal invaziv bir yöntem olan LOVE tekniğinin uygulanmasına bağlı olarak postoperatif ağrı düzeylerinin düşük seyretmesiyle ilişkili olabileceği ve (Dąbrowski ve ark., 2007; Moharari ve ark., 2013) lokal anestezik infiltrasyonun, nosiseptif iletimi azaltmasına rağmen, cerrahiye bağlı sistemik inflamatuvar yanıtın tüm bileşenlerini

baskılayamaması nedeniyle iki grup arasında IL-6 düzeyleri arasında fark oluşturmadağı düşünölmektedir.

İnterlökin-1 $\beta$ , travmaya bağılı olarak yangı döneminde oluşarı primer sitokinlerden biridir. Bu sitokin grubu, immün sistemin başlatılması ve sürdürölebilirliğı için oldukça önemlidir (Mathur ve ark., 1996). Lokal anestezi uygulaması sonrası proinflatuvar sitokinlerin plazmadaki değışimini inceleyen bir çalışmada (Ulukan ve ark., 2024), bupivakain HCl uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında IL-1 $\beta$  seviyesi bakımından bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Bupivakain HCl'nin lipopolisakkaritlerle birlikte proinflatuvar sitokinler üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Huang ve ark., 2009) ise, bupivakain HCl uygulamasının IL-1 $\beta$  düzeyinde belirgin bir azalmaya sebep olduğı belirtilmiştir. Transversus abdominis plan bloğı uygulaması yapılan bir çalışmada (Canakci ve ark., 2021), inguinal fitik operasyonu öncesi rejyonel anestezi uygulaması için bupivakain HCl kullanılmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bupivakain HCl uygulanan grupta operasyon süresince düzenli bir şekilde IL-1 $\beta$  seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada ise, IL-1 $\beta$  düzeyinin iki grup arasında anlamlı bir fark göstermediğı belirlenmiştir. Literatürde, IL-1 $\beta$ 'nin cerrahi travmaya yanıt olarak periferel kanda kısa süreli ve geçici bir artış gösterdiği, bu artışın ise ancak perioperatif dönemde yoğun aralıklarla yapılan örneklemlerle saptanabildiğı bildirilmiştir (Baigrie ve ark., 1992). Bu nedenle, sunulan çalışmada belirlenen örnekleme zamanlarının IL-1 $\beta$ 'nin kısa süreli pikini saptayamamış olabileceğı düşünölmektedir. Ayrıca, minimal invaziv bir teknik olan LOVE yönteminin her iki grupta da uygulanmış olması, doku travmasını ve buna bağılı inflamatuvar cevabı sınırlandırabileceğı tahmin edilmektedir. Dąbrowski ve arkadaşlarının (2007) bulgularıyla paralel olarak hem cerrahi yöntem hem de örnekleme zamanlarının sınırlılığı, IL-1 $\beta$  düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemesinin olası nedenleri arasında olduğı düşünölmektedir.

İnflamasyon belirteçlerinden biri olan C-Reaktif Protein, köpeklerde postoperatif süreçte sıkça değerlendirilen biyobelirteçlerden biridir. Postoperatif dönemde CRP'nin yaklaşık 100 kat artış gösterebileceği ve bu artışın köpeklerde doku travmasıyla ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir. Bu nedenle CRP seviyesinin, çeşitli operatif yöntemlerin incelendiği araştırmalarda doku hasarının derecesini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Christensen ve ark., 2015; Cray, 2012).

Geleneksel ovaryohistektomi operasyonunu takiben 1., 5. ve 10. günlerde cerrahi stres parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, CRP seviyesinin preoperatif döneme göre yalnızca postoperatif 1. gün yüksek düzeyde olduğu belirtilmektedir (Dąbrowski ve ark., 2007). Benzer şekilde başka bir çalışmada, laparoskopik ve geleneksel ovarektomi yöntemlerinin cerrahi stres üzerine olan etkileri karşılaştırılmış ve laparoskopik yöntemde serum CRP düzeyinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (Okur ve Polat, 2021). Kishi ve ark. (2000) minimal invaziv yöntemlerin daha az cerrahi strese ve dolayısıyla daha düşük CRP seviyesine neden olduğunu bildirmiştir. Köpeklerde endoskopik, laparoskopik ve geleneksel olmak üzere üç farklı teknikle gerçekleştirilen ovarektomi operasyonlarında operatif stres düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (Freeman ve ark., 2010), serum CRP konsantrasyonlarında farklılık gözlemlenmediği bildirilmektedir. Laparoskopik ve geleneksel ovarektomi yöntemlerinin cerrahi stres yönünden karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise serum CRP düzeyinin postoperatif 4. saate kadar artış göstermediği ve postoperatif 4. saatten sonra arttığı rapor edilmektedir (Shah ve ark., 2018). Sunulan çalışmada, gruptaki CRP konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonucun, her iki grupta da minimal invaziv bir teknik olan LOVE yönteminin uygulanmasına bağlı olarak postoperatif ağrının düşük düzeyde olması ve CRP düzeylerinin genellikle postoperatif

4-6. saatte artış göstermeye başlayarak 12–24. saatler arasında pik seviyeye ulaşmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Dąbrowski ve ark., 2007; Lemke ve ark., 2002).

Köpeklerde cerrahi stres veya ağrıyı değerlendirmek için kullanılan proinflamatuvar sitokinlerden birisi de TNF- $\alpha$ 'dır (Cerón ve ark., 2005). Sitokinler, inflamasyon anında hasarlı dokulardaki makrofaj ve monositler tarafından salgılanarak, kan dolaşımıyla çeşitli doku ve organlara ulaşp sistemik bir sitokin fırtınası oluşturmaktadır. Literatür taraması sonucu (Okur ve Polat, 2021; Ulukan ve ark., 2024), operasyon anında oluşan travmanın şiddeti veya türü ile TNF- $\alpha$  seviyesi arasında genellikle pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir. Beşeri hekimlikte laparoskopik cerrahi ve açık cerrahinin TNF- $\alpha$  düzeylerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, laparoskopik cerrahinin daha az immünometabolik etki ile daha az cerrahi travmaya neden olduğu bildirilmektedir (Delgado ve ark., 2001; Maruszynski ve Pojda, 1995; Ordemann ve ark., 2001). İnguinal fıtık operasyonlarında rejyonel anestezi amacıyla bupivakain HCl'nin lokal analjezik özelliğinin inflamatuvar biyobelirteçler üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Canakci ve ark., 2021), kontrol grubunda bupivakain HCl uygulanan gruba göre daha yüksek TNF- $\alpha$  düzeyi belirlendiği rapor edilmiştir. Sunulan tez çalışmasında, her iki grupta da immünometabolik etkisi daha düşük olan laparoskopik yöntem uygulanmıştır. Bu yöntem sayesinde postoperatif inflamasyon yanıt minimal düzeyde kalmakta, buna bağlı olarak biyobelirteç düzeyleri daha stabil seviyelerde seyretmektedir. Ayrıca, bupivakain HCl'nin analjezik özelliği nedeniyle inflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki uyarıcı etkisi sınırlıdır (Huang ve ark., 2008). Bu nedenle, çalışmada belirlenen örnekleme zaman aralıklarında TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı düşünüldü.

Yapılan bir çalışmada operatif müdahale sırasında ortaya çıkan önemli fizyolojik yanıtlardan birinin, ADH artışına bağlı olarak vücudun interstisyel boşluklarında sodyum

ve su tutulumu olduğu belirtilmiştir (Rassam ve Counsell, 2005). ADH seviyesindeki bu yükselme, intravasküler sıvının hücrelere geçişini uyaran fizyolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Bu mekanizmanın cerrahi stres yanıtı ile ilişkili olarak serum sodyum ve klor seviyelerinde azalma oluşturabileceği düşünülmektedir. Uwagie-Ero ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada, tibial kırık redüksiyonu uygulanan keçilerde serum elektrolit yanıtları değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, intra-postoperatif dönemde alınan kan örneklerinde serum sodyum, potasyum ve klor düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Her iki çalışma incelendiğinde, uygulanan cerrahi prosedürlerin vücutta sodyum ve su tutulmasına neden olduğu anlaşılmaktadır. Sunulan tez çalışmasında, yapılan çalışmalardan farklı olarak serum sodyum, potasyum ve klor seviyeleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kedilerde yapılan LOVE operasyonlarının kan elektrolit düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada (Melega ve ark., 2021), serum potasyum düzeylerinde artış gözlenirken, sodyum ve klor düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Potasyum artışının, pneumoperitoneuma bağlı gelişen hiperkapni ve kullanılan alfa-2 adrenerjik agonist ajanların pankreatik  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını baskılaması sonucunda olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada, sodyum ve klor düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemesi, bu elektrolitlerin organizma içerisindeki güçlü homeostatik mekanizmalarla kontrol edilmesine bu nedenle cerrahi müdahaleden etkilenmemelerine bağlanmıştır.

Elde edilen bilgiler doğrultusunda, gruplar arasında farklılık gözlenmemesinin nedenleri arasında, LOVE yönteminin minimal invaziv bir teknik olması nedeniyle daha az operatif ağrı ve stres oluşturması olduğu düşünülmektedir. Çalışma süresince köpeklere intraoperatif dönemde 5 mL/kg/saat hızında laktatlı ringer solüsyonu uygulanmıştır. Bu solüsyonun içeriğinde bulunan  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{KCl}$  ve  $\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_3$  nedeniyle

plazma  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  seviyelerinde belirgin bir değişiklik meydana gelmemesinde yardımcı bir etken olduğu düşünölmektedir. Ayrıca, operasyonlar sırasında katekolamin üretiminin artması ile  $\beta$ -2 adrenoreseptör aktivasyonu meydana gelmektedir. Plazmada bulunan potasyum miktarının değişmemesinin sebebi ise,  $\beta$ -2 adrenoreseptör aktivasyonu sonucu interselöler potasyumun, hücre içine girmesi olduğu düşünölmektedir (Choi ve ark., 1993).

Süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri çoğu inflamasyon durumunda olduğu gibi operatif travma veya manipölasyonlarda ROS üretiminin inaktivasyonundan sorumlu antioksidan maddelerdir. Bu antioksidan sistemin bileşenleri, hücre içinde bulunan oksijenin indirgenmesi sonucu oluşan toksik ara maddeleri ortadan kaldırmakta, serbest radikal oluşumunu engellemekte ve bu sayede oksijen toksisitesini baskılamaktadır. SOD enzim sınıfı, ROS'a karşı ilk savunma hattını oluşturan, süperoksit radikalini  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve  $\text{O}_2$ 'ye dönüştüren enzimatik bir antioksidan ailesidir. Oluşan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ise CAT veya glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri aracılığıyla ortamdan uzaklaştırılmaktadır (Lobo ve ark., 2010; Lv ve ark., 2019).

Laparoskopik ve geleneksel ovarektomi yöntemleri oksidatif stres ve antioksidan aktivite açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada (Kumari ve ark., 2022), antioksidan enzimlerden SOD ve CAT aktivitesinin, minimal invaziv bir yöntem olan LOVE yönteminde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (Salavati ve ark., 2021), melatonin hormonunun antiinflamatuvar, antioksidatif ve antistres etkisinin bilinmesi sebebiyle, ovaryohisterektomi operasyonu öncesi köpeklere oral yolla uygulanmasının oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda melatonin uygulanan köpeklerdeki SOD ve CAT aktivitesinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Torasik epidural anestezinin inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Bedirli ve ark., 2011)

ise SOD ve CAT aktivitesinin epidural bupivakain HCl uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Sunulan tez çalışmasında elde edilen literatür verilerine paralel olarak, BPLOVE grubunda SOD ile CAT aktivitesinin LOVE grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Parametrelerde gözlenen bu değişimin; lokal anestezi maddelerin antioksidan özelliklere sahip olması (Lee ve ark., 2010) ve lokal anestezi kullanımının ROS'u inhibe ederek oksidatif ve inflamatuvar hasarı azaltabilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kuroda ve ark., 2024).

Sunulan tez çalışmasında, iki grup arasında operasyon süreleri karşılaştırıldığında, BPLOVE grubunun operasyon sürelerinin LOVE grubuna kıyasla daha uzun olduğu belirlenmiştir. Her iki grubun operasyonları aynı ekip tarafından gerçekleştirilmiş olup, operasyon ekibinin belirli bir deneyime sahip olması göz önünde bulundurulduğunda, bupivakain HCl enjeksiyonunun etkisini göstermeye başlaması için gerekli olan 5-15 dakikalık süreyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Cousins ve Bridenbaugh, 1998).

Sunulan tez çalışmasında oksijen saturasyonu, kalp atımı ve solunum frekansı düzeylerinde zaman ve gruba bağlı olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Her iki deney grubunda bulunan hayvanlarda belirlenebilen herhangi bir akciğer problemi olmaması, aynı anestezi protokolü uygulanması, anestezi sırasında herhangi bir komplikasyon yaşanmaması ve iki grubun da minimal invaziv bir yöntem olan LOVE yöntemiyle opere edilmesi nedeniyle operasyon süresinin vital parametreler üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan tez çalışmasında elde edilen bulgular değerlendirilerek bazı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçlar önerileriyle birlikte aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir.

1. İntra-postoperatif ağrı düzeyleri, multimodal analjezi prosedürünün uygulandığı BPLOVE grubunda, yalnızca genel anestezi uygulanan LOVE grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durum, postoperatif dönemde preoperatif durumun daha hızlı kazanılmasını ve yeme-içme aktivitelerinin daha erken başlamasını desteklemektedir. Günümüzde veteriner hekimlerin, ağrıyı profesyonel ve etik bir sorumluluk olarak kabul edip etkin bir şekilde yönetmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışma, minimal invaziv cerrahi tekniklerde multimodal analjezi uygulamasının postoperatif ağrıyı azaltmada etkili bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

2. Oksidatif stres parametreleri açısından BPLOVE grubunda SOD ve CAT seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, LOVE grubunda ise daha düşük değerler gözlenmiştir. Bu bulgular, lokal bupivakain HCl uygulamasının, genel anesteziye ek olarak oksidatif stres düzeylerini olumlu yönde etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

3. Serum biyokimya analizlerinde (glikoz, CRP, kortizol, Na, K, Cl) gruplar arasında glikoz, CRP ve elektrolitlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kortizol düzeyi BPLOVE grubunda daha yüksek bulunurken, LOVE grubunda beklenen artış gözlenmemiştir; bu durumun operasyon süresinin LOVE grubunda daha kısa olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar, BPLOVE grubunun inflamatuvar yanıt ve stres düzeyleri açısından avantajlı olabileceğini göstermektedir. CRP'nin daha doğru değerlendirilmesi için daha uzun süreli postoperatif kan örneklemesine ihtiyaç duyulabilir.

4. Proinflamatuvar sitokinler açısından gruplar arasında IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır; ancak IL-6 değerleri

LOVE grubunda rakamsal olarak daha yüksek seyretmiştir. Bu durum, lokal bupivakain HCl uygulamasının inflamasyon üzerindeki etkilerinin belirgin olabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmaların gerektiğini göstermektedir.

5. Operasyon süresi ve maliyeti açısından BPLOVE grubunun, ek lokal anestezi uygulaması nedeniyle LOVE grubuna kıyasla operasyon süresinin biraz daha uzun ve maliyetinin daha yüksek olabileceği gözlemlenmiştir. Bu durum, klinik uygulamalarda maliyet-fayda değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak,

Bu tez çalışması, LOVE operasyonlarında uygulanan analjezi protokollerinin intra ve postoperatif süreçlere etkisini değerlendirmiştir. Multimodal analjezi uygulanan BPLOVE grubunda, yalnızca genel anestezi uygulanan gruba kıyasla ağrı ve stres düzeylerinin daha düşük olduğu ve postoperatif iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiği saptanmıştır. Ayrıca antioksidan enzim aktivitelerindeki artış eğilimi ile glikoz, kortizol ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin daha sınırlı yükselmesi, multimodal analjezinin sistemik ve hücresel düzeyde koruyucu etkiler sunabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın operasyon süresi ve maliyet artışı, yöntemin klinik uygulanabilirliği açısından dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Acar, K., & Aygin, D. (2016). Laparoskopik cerrahi sonrası ağrı ve hemşirelik bakımı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 17–22.
- Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 36–45. <https://doi.org/10.26453/otjhs.350321>.
- Akın, G. (2019). *Kedi ve Köpeklerde Seksüel Sikluslar ve Üremenin Cerrahi Yöntemle Denetlenmesi* [Y. lisans tezi, Kafkas Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Alaçam, E. (2001). Üremenin kontrolü. In E. Alaçam (Ed.), *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite (3rd ed., s. 77–80)*. Medisan Yayınevi.
- Alaçam, E. (2008). *Köpek ve kedilerde üreme süreci ve sorunları. 1st ed.* Medisan Yayınevi.
- Amory, S. E., Forde, K. A., & Tsai, J. L. (1993). A new flexible videoendoscope for minimal access surgery. *Surgical Endoscopy*, 7(3), 200–202. <https://doi.org/10.1007/BF00594109>.
- Arslantaş, R. (2022). *Spinal anesthesia: Applications to cesarean section and pain. In Features and Assessments of Pain, Anesthesia, and Analgesia (s. 381–389)*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818988-7.00028-5>
- Aslan, P., Kuo, R. L., Hazel, K., Babayan, R. K., & Preminger, G. M. (1999). Advances in digital imaging during endoscopic surgery. *Journal of Endourology*, 13(4), 251–255. <https://doi.org/10.1089/end.1999.13.251>.
- As-Sanie, S., Till, S. R., Mowers, E. L., Lim, C. S., Skinner, B. D., Fritsch, L., Tsodikov, A., Dalton, V. K., Clauw, D. J., & Brummett, C. M. (2017). Opioid prescribing patterns, patient use, and postoperative pain after hysterectomy for benign indications. *Obstetrics & Gynecology*, 130(6), 1261–1268. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002319>.

- Avcı, C., & Avtan, L. (2000). *Videoskopik cerrahi (s. 4–131)*. Avrupa Tıp Kitapçılık.
- Baigrie, R. J., Lamont, P. M., Kwiatkowski, D., Dallman, M. J., & Morris, P. J. (1992). Systemic cytokine response after major surgery. *British Journal of Surgery*, 79(8), 757–760. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800790813>.
- Baştan, A., Çetin, Y., Güngör, Ö., & Başaran, D. A. (2003). Endometrial Cytology Findings at Different Stages of Sexual Cycle, Pregnancy and Pyometra in Bitches. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 27(4), 893-897.
- Bedirli, N., Akyürek, N., Kurtipek, O., Kavutcu, M., Kartal, S., & Bayraktar, A. C. (2011). Thoracic epidural bupivacaine attenuates inflammatory response, intestinal lipid peroxidation, oxidative injury, and mucosal apoptosis induced by mesenteric ischemia/reperfusion. *Anesthesia & Analgesia*, 113(5), 1226–1232. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822b8984>.
- Bednarski, R., Grimm, K., Harvey, R., Lukasik, V. M., Penn, W. S., Sargent, B., & Spelts, K. (2011). AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(6), 377–385. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5846>.
- Bell, A. (2018). The neurobiology of acute pain. *Veterinary Journal*, 237, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.05.004>.
- Bennett, D. L., Clark, A. J., Huang, J., Waxman, S. G., & Dib-Hajj, S. D. (2019). The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiological Reviews*, 99(2), 1079–1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2017>.
- Biebuyck, J. F. (1973). Effects of Anaesthetic Agents on Metabolic Pathways: Fuel Utilization and Supply During Aneasthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 45(3), 263-268. <https://doi.org/10.1093/bja/45.3.263>.

- Bleifer, D. R. (2004). To spay or not to spay. *EVSSAR Proceedings, IV EVSSAR Congress*, 69–70.
- Bortoluzzi, M. C., Manfro, R., & Nardi, A. (2010). Glucose levels and hemodynamic changes in patients submitted to routine dental treatment with and without local anesthesia. *Clinics*, 65, 975–978. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010001000009>.
- Brennan, T. J. (2011). Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*, 152(3, Suppl), S33–S40. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.005>
- Bufalari, A., Adami, C., Angeli, G., & Short, C. E. (2007). Pain assessment in animals. *Veterinary Research Communications*, 31(1), 55–58. <https://doi.org/10.1007/s11259-007-0084-6>.
- Canakci, E., Cihan, M., Altınbaş, A., Cebeci, Z., Gültekin, A., & Taş, N. (2021). Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in inguinal hernia surgery and the immunomodulatory effects of proinflammatory cytokines: Prospective, randomized, placebo-controlled study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 71(5), 538–544. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.005>.
- Carpenter, R. E., Wilson, D. V., & Evans, A. T. (2004). Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(1), 46–52. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2004.00135.x>.
- Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85–99. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2005.tb00019.x>.

- Choi, Y. K., Choi, J. W., Kim, K. S., Kim, D. O., Kang, W. J., Shin, O. Y., Kim, D. S., & Lee, D. I. (1993). Prevention of hypokalemia by oral propranolol before induction of anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 26(1), 28–35. <https://doi.org/10.4097/kjae.1993.26.1.28>.
- Chowdhury, A. H., & Lobo, D. N. (2011). Fluids and gastrointestinal function. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(5), 469–476. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328348c084>.
- Christensen, M. B., Eriksen, T., & Kjelgaard-Hansen, M. (2015). C-reactive protein: quantitative marker of surgical trauma and post-surgical complications in dogs: a systematic review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13028-015-0164-5>.
- Christensen, M. B., Langhorn, R., Goddard, A., Andreasen, E. B., Moldal, E., Tvarijonaviciute, A., Kirpensteijn, J., Jakobsen, S., Persson, F., & Kjelgaard-Hansen, M. (2014). Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 55(2), 161–168.
- Cicirelli, V., Burgio, M., Lacalandra, G. M., & Aiudi, G. G. (2022). Local and regional anaesthetic techniques in canine ovarietomy: A review of the literature and technique description. *Animals*, 12(15), 1920. <https://doi.org/10.3390/ani12151920>.
- Concannon, P. W. (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, 124(3–4), 200–210. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.028>.
- Cousins, M. J., & Bridenbaugh, P. O. (Eds.). (1998). *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain* (Vol. 494). Lippincott Williams & Wilkins.

- Cray, C. (2012). *Acute phase proteins in animals*. In C. Vogel (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 105, s. 113–150). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394596-9.00005-6>.
- Cray, C., Zaias, J., & Altman, N. H. (2009). Acute phase response in animals: A review. *Comparative Medicine*, 59(6), 517–526.
- Cusack, B., & Buggy, D. J. (2020). Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Education*, 20(9), 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.04.006>.
- Çapar, A. (2013). *Nöropatik ağrı oluşturulan tavşanlarda siyatik sinire uygulanan pulse radyofrekans termokoagulasyon ve kriyoablasyon yönteminin analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması* [Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Dąbrowski, R., Wawron, W., & Kostro, K. (2007). Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra. *Theriogenology*, 67(2), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.07.019>.
- Davidson, E. B., Moll, H. D., & Payton, M. E. (2004). Comparison of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Surgery*, 33(1), 62–69. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2004.04003.x>.
- de Moura, R. S., Bittar, I. P., Gomes, J. H., de Oliveira, Y. V. R., de Sousa Filho, G. D., de Faria Soares, G. C. F., Lima, E. M., & Franco, L. G. (2022). Plasma concentration, cardiorespiratory and analgesic effects of ketamine-fentanyl infusion in dogs submitted to mastectomy. *BMC Veterinary Research*, 18(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03366-2>.

- Delgado, M., Abad, C., Martinez, C., Leceta, J., & Gomariz, R. P. (2001). Vasoactive intestinal peptide prevents experimental arthritis by downregulating both autoimmune and inflammatory components of the disease. *Nature medicine*, 7(5), 563-568. <https://doi.org/10.1038/87887>.
- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85(1), 109–117. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109>.
- DeTora, M., & McCarthy, R. J. (2011). Ovariohysterectomy versus ovariectomy for elective sterilization of female dogs and cats: Is removal of the uterus necessary? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(11), 1409–1412. <https://doi.org/10.2460/javma.239.11.1409>.
- Deveci, H. (2001). *Üreme organlarının anatomisi (3<sup>rd</sup> ed.)*. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite, Medisan Yayınevi.
- Deveci, H. (2015). *Üreme organlarının anatomisi*. In: E. Alaçam (Ed.), *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite* (8. baskı, s. 5–7). Medisan Yayınevi.
- Devitt, C. M., Cox, R. E., & Hailey, J. J. (2005). Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), 921–927. [https://doi.org/10.2460javma.2005.227.921](https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.921).
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503–508. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>.
- DR Data Stats. (2022, Aralık 4). Dünya evcil köpek varlığı. <https://www.drdatastats.com/dunya-evcil-kopek-varligi/>.
- Dupré, G. (2008). Laparoscopy and thoracoscopy: Is it for the practitioner? In: *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Association Congress*, 625–627. Dublin, Ireland.

- Dursun, N. (2001). Dişi üreme organları. N. Dursun (Editör), *Veteriner anatomi 2* (s. 161–178). Medisan Yayınları.
- Eldegre, D. M., Carlson, L. D., Carlson, D. G., & Giffin, J. M. (2007). *Dog owner's home veterinary handbook (4th ed.)*. Wiley Publishing.
- Ersoy, Z., & Araz, Ç. (2023). Efficacy of intravenous ibuprofen and acetaminophen on postoperative pain and tramadol consumption in laparoscopic cholecystectomy: Prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 14(1), 172–178. <https://doi.org/10.18663/tjcl.1260384>
- Evans, H. E., & De Lahunta, A. (2012). *Miller's anatomy of the dog (5th ed., E-book)*. St. Louis, MO: W. B. Saunders Company.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). Ovarian cycle and vaginal cytology. In E. C. Feldman & R. W. Nelson (Eds.), *Canine and feline endocrinology and reproduction (3<sup>rd</sup> ed., s. 752–774)*. Saunders Company.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). *Canine and feline endocrinology (E-book)*. Elsevier Health Sciences.
- Firth, A. M., & Haldane, S. L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(5), 651–659. <https://doi.org/10.2460/javma.1999.214.05.651>.
- Flaherty, D. (2013). Understanding the mechanisms behind acute pain in dogs and cats. *The Veterinary Nurse*, 4(2), 82–87. <https://doi.org/10.12968/vetn.2013.4.2.82>.
- Fleszar, M. G., Fortuna, P., Zawadzki, M., Hodurek, P., Bednarz-Misa, I., Witkiewicz, W., & Krzystek-Korpacka, M. (2021). Sex, type of surgery, and surgical site infections are associated with perioperative cortisol in colorectal cancer patients. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 589. <https://doi.org/10.3390/jcm10040589>.
- Fossum, T. W. (2018). *Small animal surgery (E-book)*. Elsevier Health Sciences.

- Fox, S. M., Mellor, D. J., Firth, E. C., Hodge, H., & Lawoko, C. R. O. (1994). Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Research in Veterinary Science*, 57(1), 110–118. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(94\)90091-4](https://doi.org/10.1016/0034-5288(94)90091-4).
- Freeman, L. J., Rahmani, E. Y., Al-Haddad, M., Sherman, S., Chiorean, M. V., Selzer, D. J., Snyder, P. W., & Constable, P. D. (2010). Comparison of pain and postoperative stress in dogs undergoing natural orifice transluminal endoscopic surgery, laparoscopic, and open oophorectomy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 72(2), 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.01.066>.
- Fuertes-Recuero, M., Gomez de Segura, I. A., López, A. S., Suárez-Redondo, M., Arrabé, S. C., Hidalgo, S. P., Fontanillas-Perez, J. C. & Ortiz-Diez, G. (2024). Postoperative pain in dogs undergoing either laparoscopic or open ovariectomy. *The Veterinary Journal*, 306, 106156. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106156>.
- Fujii, J., Homma, T., Kobayashi, S., Warang, P., Madkaikar, M., & Mukherjee, M. B. (2021). Erythrocytes as a preferential target of oxidative stress in blood. *Free Radical Research*, 55(5), 562–580. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1873318>.
- Gommeren, K., Desmas, I., Garcia, A., Bauer, N., Moritz, A., Roth, J., & Peeters, D. (2018). Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(1), 9–19. <https://doi.org/10.1111/vec.12685>.
- Góth, L. A. (1991). A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta*, 196(2–3), 143–151. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90067-M](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-M).

- Gower, S., & Mayhew, P. (2008). Canine laparoscopic and laparoscopic-assisted ovariohysterectomy and ovariectomy. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 30(8), 430–440.
- Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (Part 2). *Veterinary Medicine and Science*, 6(2), 218–234. <https://doi.org/10.1002/vms3.218>.
- Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Veterinary Medicine and Science*, 6(2), 209–217. <https://doi.org/10.1002/vms3.229>.
- Gülpınar, Ö., & Haliloğlu, A. (2015). Ürolojik laparoskopik cerrahide kullanılan ekipmanlar ve operasyon odasının dizaynı. *Türk Üroloji Seminerleri*, 1, 126–133.
- Gültekin, Ç. (2012). *Tümör cerrahisi uygulanan köpeklerde morfin ve tramadolün analjezik etkilerinin karşılaştırılması* [Doktora tezi, Ankara Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Gültiken, N., & Fındık, M. (2015). Dişi köpek ve kedilerde üremenin denetlenmesi amacıyla uygulanan operasyon teknikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences Obstetrics and Gynecology- Special Topics*, 1(3), 45.
- Gürler, H., & Kaymaz, M. (2013). Üreme sisteminin morfolojisi. In: M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rişvanlı, & A. Köker (Eds.), *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji* (s. 10–19). Malatya: Medipres Matbaacılık.
- Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1147–1150. <https://doi.org/10.1042/bst0351147>.
- Hancock, R. B., Lanz, O. I., Waldron, D. R., Duncan, R. B., Broadstone, R. V., & Hendrix, P. K. (2005). Comparison of postoperative pain after ovariohysterectomy by harmonic scalpel-assisted laparoscopy compared with median celiotomy and

- ligation in dogs. *Veterinary Surgery*, 34(3), 273–282.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2005.00041.x>.
- Hansen, B. D. (2003). Assessment of pain in dogs: Veterinary clinical studies. *ILAR Journal*, 44(3), 197–205. <https://doi.org/10.1093/ilar.44.3.197>.
- Harold, K. L., Pollinger, H., Matthews, B. D., Kercher, K. W., Sing, R. F., & Heniford, B. T. (2003). Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surgical Endoscopy*, 17(8), 1228–1230. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8833-7>.
- Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>.
- Heavner, J. E. (2007). Local anesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20(4), 336–342. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3281c10a08>.
- Hendrickson, D. A. (2000). History and instrumentation of laparoscopic surgery. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16(2), 233–250. [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(17\)30102-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(17)30102-5).
- Hermanson, J. W., & De Lahunta, A. (2018). *Miller and Evans' anatomy of the dog (E-book)*. Elsevier Health Sciences.
- Hjelm-Björkman, A. K., Kapatkin, A. S., & Rita, H. J. (2011). Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(5), 601–607. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.5.601>.
- Hirsch, M., Tariq, L., & Duffy, J. M. (2021). Effect of local anesthetics on postoperative pain in patients undergoing gynecologic laparoscopy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 28(10), 1689–1698. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.024>.

- Howe, L. M. (2006). Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66(3), 500–509. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.014>.
- Huang, Y. H., Tsai, P. S., & Huang, C. J. (2008). Bupivacaine inhibits COX-2 expression, PGE<sub>2</sub>, and cytokine production in endotoxin-activated macrophages. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 52(4), 530-535. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01590.x>.
- Huang, Y. H., Tsai, P. S., & Huang, C. J. (2009). Effects of bupivacaine on macrophage function: Inhibition of cytokine production and cyclooxygenase-2 expression. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(2), 193–199. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01590.x>.
- Jan, B. V., & Lowry, S. T. (2010). *Systemic response to injury and metabolic support*. In F. C. Brunickardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, J. B. Matthews, & R. E. Pollock (Eds.), *Schwartz's principles of surgery* (9th ed., s. 15–49). McGraw-Hill.
- Jeske, A. H. (2024). *Local anesthetics*. In *Contemporary Dental Pharmacology: Evidence-Based Considerations* (s. 9–23). Cham: Springer International Publishing.
- Johnston, S. A., & Tobias, K. M. (2017). *Veterinary surgery: Small animal expert consult (2-volume set)*. Elsevier Health Sciences.
- Johnston, S. D., Kustritz, M. V. T., & Olson, P. N. S. (2001). *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Johnston, S. D., Root Kustritz, M. V., & Olson, P. N. S. (2001). *Disorders of the feline ovaries*. In: *Canine and feline theriogenology*, (s. 453–462). Saunders.
- Kalkan, C., & Horoz, H. (2007). *Pubertas ve seksüel sikluslar*. In E. Alaçam (Ed.), *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite* (6th ed., s. 23–40). Medisan Yayınevi.

- Kalkan, C., & Öcal, H. (2013). Üreme fizyolojisi. In M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rıışvanlı, & A. Köker (Eds.), *Köpek ve kedilerde doğum ve jinekoloji* (s. 32, 36, 38). Medipres Matbaacılık.
- Kaneko, J. J., Harvey, J. W., & Bruss, M. L. (Eds.). (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic press.
- Karademir, U., Aksit, D., Kum, C., Erdogan, H., Ucar, E. H., Peker, C., & Gokbulut, C. (2016). The effect of surgery (Ovariohysterectomy) on the plasma disposition of meloxicam following intravenous administration in dogs. *BMC Veterinary Research*, 12, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0659-y>.
- Katić, N., & Dupré, G. (2017). Laparoscopic ovariectomy in small animals. *In Practice*, 39(4), 170–180. <https://doi.org/10.1136/inp.j1083>.
- Keçik, Y. (2016). *Temel anestezi (2. baskı)*. Güneş Tıp Kitabevleri.
- Kehlet, H. (1999). Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? *World Journal of Surgery*, 23(8), 801–807. <https://doi.org/10.1007/s002689900583>.
- Kırsan, İ. (2000). Köpek ve kedilerde kontrasepsiyon. *VHO Dergi*, 1, 41–43.
- Kim, Y. K., Lee, S. S., Suh, E. H., Lee, L., Lee, H. C., Lee, H. J., & Yeon, S. C. (2012). Sprayed intraperitoneal bupivacaine reduces early postoperative pain behavior and biochemical stress response after laparoscopic ovariohysterectomy in dogs. *The Veterinary Journal*, 191(2), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.02.013>.
- Kindler, C. H., Yost, C. S., & Gray, A. T. (1999). Local anesthetic inhibition of baseline potassium channels with two pore domains in tandem. *Anesthesiology*, 90(4), 1092-1102. <https://doi.org/10.1097/00000542-199904000-00024>.

- Kishi, D., Nezu, R., Ito, T., Taniguchi, E., Momiyama, T., Obunai, S., Ohashi, S., & Matsuda, H. (2000). Laparoscopic-assisted surgery for Crohn's disease: Reduced surgical stress following ileocelectomy. *Surgery Today*, 30(3), 219–222. <https://doi.org/10.1007/s005950050048>.
- Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Invited review: Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30(6), 620–650. <https://doi.org/10.1080/01926230290166724>.
- Kotlyar, A., Gingold, J., Shue, S., & Falcone, T. (2017). The effect of salpingectomy on ovarian function. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 24(4), 563–578. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.01.007>.
- Kumari, A., Tiwary, R., Kumar, R., & Guha, S. K. (2022). Oxidative stress and antioxidant activity in female dogs undergoing laparoscopic and open elective ovariectomy. *Indian Journal of Animal Sciences*, 92(7), 825–829. <https://doi.org/10.56093/ijans.v92i7.102089>.
- Kuroda, H., Tsukimoto, S., Kosai, A., Komatsu, N., Ouchi, T., Kimura, M., Sato-Boku, A., Yoshida, A., Yoshino, F., Abe, T., Shibukawa, Y., & Sanuki, T. (2024). Effect of dental local anesthetics on reactive oxygen species: An in vitro study. *Cureus*, 16(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.63479>.
- Kurumuş, A. (2007). Spinal anestezi uygulanan ortopedik girişimlerde hasta kontrollü sedasyon yöntemlerinin karşılaştırılması [Yüksek lisans tezi, Ege Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Kustritz, M. V. R. (2009). Clinical canine and feline reproduction (s. 69–89). Wiley Blackwell.

- Kutzler, M., & Wood, A. (2006). Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66(3), 514–525. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.013>.
- Landman, J., Kerbl, K., Rehman, J., Andreoni, C., Humphrey, P. A., Collyer, W. C., Olweny, E., Sundaram, C. P., & Clayman, R. V. (2003). Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples, and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *The Journal of Urology*, 169(2), 697–700. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)63995-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)63995-X).
- Lansdowne, J. L., Mehler, S. J., & Bouré, L. P. (2012). Minimally invasive abdominal and thoracic surgery: Principles and instrumentation. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 34(5), E1.
- Lee, J. M., Suh, J. K., Jeong, J. S., Cho, S. Y., & Kim, D. W. (2010). Antioxidant effect of lidocaine and procaine on reactive oxygen species-induced endothelial dysfunction in the rabbit abdominal aorta. *Korean Journal of Anesthesiology*, 59(2), 104–110. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.59.2.104>.
- Lemke, K. A., & Dawson, S. D. (2000). Local and regional anesthesia. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30(4), 839–857. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70020-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70020-0).
- Lemke, K. A., Runyon, C. L., & Horney, B. S. (2002). Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(9), 1268–1275. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.1268>.

- Leone, S., Di Cianni, S., Casati, A., & Fanelli, G. (2008). Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomedica*, 79(2), 92–105. <https://doi.org/10.23750/abm.v79i2.1261>.
- Lewis, K. A. (2013). Effect of 4 analgesic protocols on comfort and sedation of dogs for 24 hours after stifle surgery [Master's thesis], The Ohio State University.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>.
- López-Alarcón, C., & Denicola, A. (2013). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica Chimica Acta*, 763, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>.
- Lowry, P.S. & Nakada, S.Y. (2003). Laparoscopic Instrumentation. In: Nakada, S.Y. (eds) Essential Urologic Laparoscopy. Current Clinical Urology. Humana Press, Totowa, NJ. [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-381-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-381-1_2).
- Lund, J., Stjernström, H., Jorfeldt, L., & Wiklund, L. (1986). Effect of Extradural Analgesia on Glucose Metabolism and Gluconeogenesis: Studies in Association with Upper Abdominal Surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 58(8), 851-857. <https://doi.org/10.1093/bja/58.8.851>.
- Lv, H., Zhen, C., Liu, J., Yang, P., Hu, L., & Shang, P. (2019). Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell death in cancer therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(1), 3150145. <https://doi.org/10.1155/2019/3150145>.
- Marcovich, R., Williams, A. L., Seifman, B. D., & Wolf, J. S. Jr. (2001). A canine model to assess the biochemical stress response to laparoscopic and open surgery.

*Journal of Endourology*, 15(10), 1005–1008.  
<https://doi.org/10.1089/089277901317203100>.

Maruszynski, M., & Pojda, Z. (1995). Interleukin 6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma: a comparison of serum IL-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *Surgical endoscopy*, 9(8), 882–885.

Mathews, K. A. (2000). Pain assessment and general approach to management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), 729–755.  
[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70004-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70004-4).

Mathews, K., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P., Yamashita, K., 2014. WSAVA guidelines for recognition, assessment and treatment of pain in animals. *J. Small Anim. Pract.* 55, 10–68. <https://doi.org/10.1111/jsap.12200>.

Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Wright, B., & Yamashita, K. (2015). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *The Veterinary Nurse*, 6(3), 164–173.  
<https://doi.org/10.12968/vetn.2015.6.3.164>.

Mathur, A., Michalowicz, B., Castillo, M., & Aeppl, D. (1996). Interleukin-1 alpha, interleukin-8 and interferon-alpha levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research*, 31(7), 489–495. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1996.tb01414.x>.

McClaran, J. K., & Buote, N. J. (2009). Complications and need for conversion to laparotomy in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(5), 941–951. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.05.003>.

McMillan, F. D. (2016). The psychobiology of social pain: Evidence for a neurocognitive overlap with physical pain and welfare implications for social animals with special

- attention to the domestic dog (*Canis familiaris*). *Physiology & Behavior*, 167, 154–171. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.09.013>.
- Mehendale, A. W., Patrick, D., & Goldman, M. (2004). Managing chronic-pain patients in the new millennium: Clinical basis and regulatory viewpoint from Texas, U.S.A. *Pain Practice*, 4(2), 105–129. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2004.04205.x>.
- Melega, I., Bel, L. V., Dejesu, C. A., Dragomir, M. F., Sevastre, B., Oana, L. I., & Pestean, C. P. (2021). Evaluation of blood electrolyte alterations in cats during elective laparoscopic ovariectomy. *Cluj Veterinary Journal*, 26(2), 1–8. <https://doi.org/10.52331/cvj.v26i2.26>.
- Mich, P. M., & Hellyer, P. (2009). Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In J. S. Gaynor & W. W. Muir III (Eds.), *Veterinary Pain Management* (2<sup>nd</sup> Ed., s. 78–109). Mosby Elsevier.
- Moharari, R. S., Zade, S. A., Etezadi, F., Najafi, A., Khajavi, M. R., Bidabadi, M. S., & Tabriz, H. M. (2013). Impact of subcutaneous infiltration of 0.5% bupivacaine on post-operative C-reactive protein serum titer after craniotomy surgery. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 27(1), 1.
- Muir, W. W. (2009). Pain and stress. In J. S. Gaynor & W. W. Muir (Eds.), *Handbook of veterinary pain management* (2<sup>nd</sup> Ed., s. 42–56). Elsevier.
- Nemzek, J. A., Lester, P. A., Wolfe, A. M., Dysko, R. C., & Myers, D. D., Jr. (2015). *Biology and diseases of dogs*. In J. G. Fox, L. C. Anderson, G. M. Otto, K. R. Pritchett-Corning, & M. T. Whary (Eds.), *Laboratory animal medicine* (3<sup>rd</sup> Ed., pp. 511–554). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00012-2>.

- Neuhaus, S. J., Gupta, A., & Watson, D. I. (2001). Helium and other alternative insufflation gases for laparoscopy. *Surgical Endoscopy*, 15(6), 553–560. <https://doi.org/10.1007/s004640080060>.
- Nickel, R., Stürtzbecher, N., Kilian, H., Arndt, G., & Brunnberg, L. (2007). Postoperative Rekonvaleszenz nach laparoskopischer und konventioneller Ovariektomie: eine vergleichende Studie. *Kleintierpraxis*, 12(7), 413–424. <https://doi.org/10.1055/s-00034911>.
- Niki, E. (1993). Antioxidant defenses in eukaryotic cells: An overview. In: G. Poli, E. Albano, & M. U. Dianzani (Eds.), *Free radicals: From basic science to medicine* (s. 365–373). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-0348-9116-5\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-9116-5_31).
- Noakes, D. E., Parkinson, T. J., & England, G. C. (2018). *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics* (E-book). Elsevier Health Sciences.
- Ohzato, H., Yoshizaki, K., Nishimoto, N., Ogata, A., Tagoh, H., Monden, M., Gotoh, M., Kishimoto, T., & Mori, T. (1992). Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery*, 111(2), 201–209.
- Okur, D. T., & Polat, B. (2021). Comparison of the postoperative outcome of the three-port laparoscopic ovariectomy and conventional open ovariectomy methods in dogs. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 51(3), 578–596. <https://doi.org/10.56808/2985-1130.3154>.
- Ordemann, J., Jacobi, C. A., Schwenk, W., Stösslein, R., & Müller, J. M. (2001). Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surgical endoscopy*, 15(6), 600–608. <https://doi.org/10.1007/s004640090032>.

- Oruç, E., & Tuzcu, M. (2009). Vajinal sitoloji. In *Veteriner sitoloji* (s. 5–22). Netkopya Print Center.
- Önal Aykar, S. (2016). Oksidatif stres ve egzersiz. In *Fizyoterapistler ve öğrenciler için e-kitap* (s. 57–65).
- Paul, C., Hansson, L.-O., Seierstad, S. L., & Kriz, K. (2011). Canine C-Reactive Protein—A Clinical Guide (1. baskı, s. 3). LifeAssays AB.
- Piper, G. L., & Kaplan, L. J. (2012). Fluid and electrolyte management for the surgical patient. *Surgical Clinics*, 92(2), 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.01.004>.
- Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. (2007). Postoperative pain: Clinical implications of basic research. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 21(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.11.003>.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
- Rassam, S. S., & Counsell, D. J. (2005). Perioperative electrolyte and fluid balance. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 5(5), 157–160. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki042>.
- Richman, J. M., Liu, S. S., Courpas, G., Wong, R., Rowlingson, A. J., McGready, J., Cohen, S. R., & Wu, C. L. (2006). Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*, 102(1), 248–257. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000181289.09675.7D>.

- Romagnoli, S., & Sontaş, H. (2010). Prevention of breeding in the female. In G. England & A. Heimendahl (Eds.), *Manual of canine and feline reproduction and neonatology* (s.23–33). British Small Animal Veterinary Association (BSAVA).
- Ros, A., Gustafsson, L., Krook, H., Nordgren, C. E., Thorell, A., Wallin, G., & Nilsson, E. (2002, May). Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy. *In Annales de Chirurgie*, 127(5), 411–412. Elsevier Masson.
- Rosewell, L. (2016). Laparoscopic or traditional bitch spay? A comparison of surgical technique, associated risks and benefits. *Veterinary Nursing Journal*, 31(2), 53–58. <https://doi.org/10.1080/17415349.2015.1126542>.
- Russo, C., & Bracarense, A. P. F. R. L. (2016). Oxidative stress in dogs. *Semina: Ciências Agrárias*, 37(3), 1431–1439.
- Sajid, M. S., Mallick, A. S., Rimpel, J., Bokari, S. A., Cheek, E., & Baig, M. K. (2008). Effect of heated and humidified carbon dioxide on patients after laparoscopic procedures: A meta-analysis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 18(6), 539–546. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181886ff4>.
- Sakundech, K., Chompoosan, C., Tuchpramuk, P., Boonsorn, T., & Aengwanich, W. (2020). The influence of duration on pain stress, oxidative stress, and total antioxidant power status in female dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary World*, 13(1), 160–164. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.160-164>.
- Salavati, S., Mogheiseh, A., Nazifi, S., Amiri, A., & Nikahval, B. (2021). The effects of melatonin treatment on oxidative stress induced by ovariohysterectomy in dogs. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02882-1>.

- Salgirli Demirbas, Y., Saral, B., Safak, C. E., & Graça Da Pereira, G. (2019). Population control of free-ranging dogs in Turkey: Never kill strategy. *Journal of Applied Animal Ethics Research*, 1(2), 209–215. <https://doi.org/10.1163/25889567-12340016>.
- Selimuzzaman, S. M., Begum, N., Islam, N., & Begum, S. (2007). Effects of surgical stress on serum cortisol level: A comparative study between elective and emergency surgery. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist*, 2, 28-33. <https://doi.org/10.3329/jbsp.v2i0.981>.
- Sevgisunar, N. S., & Şahinduran, Ş. (2014). Hayvanlarda akut faz proteinleri, kullanım amaçları ve klinik önemi. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 2(1), 50–72.
- Seyrek-Intas, K., Wehrend, A., Nak, Y., Tek, H. B., Yilmazbas, G., Gokhan, T., & Bostedt, H. (2004). Unilateral hysterectomy (cornuectomy) in the bitch and its effect on subsequent fertility. *Theriogenology*, 61(9), 1713–1717. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2003.09.004>.
- Shah, M. A., Kinjavdekar, P., Sharma, D., Pawde, A. M., Malik, A. R., & Bhat, A. R. (2018). Effect of epidural dexmedetomidine with or without local anesthetics on pain score and serum IL-6 levels in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 42(1), 14–17. <https://doi.org/10.3906/vet-1705-59>.
- Shi, S., Gan, L., Jin, C. N., & Liu, R. F. (2022). Effects of propofol combined with lidocaine on hemodynamics, serum adrenocorticotrophic hormone, interleukin-6, and cortisol in children. *World Journal of Clinical Cases*, 10(24), 8506–8513. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i24.8506>.

- Smith, B. J. (1999). Female reproductive organs. In B. J. Smith (Ed.), *Canine anatomy* (s. 435–439). Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith, B. J. (1999). Genitalia in the external pelvic and perineal regions. In B. J. Smith (Ed.), *Canine anatomy* (s. 481–482) Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith, J. D., Allen, S. W., & Quandt, J. E. (1999). Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *American Journal of Veterinary Research*, 60(4), 432–436.
- Smith, J. D., Allen, S. W., Quandt, J. E., & Tackett, R. L. (1996). Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *American Journal of Veterinary Research*, 57(11), 1674–1678.
- Smith, L. M., Hartmann, S., Munteanu, A. M., Villa, P. D., Quinnell, R. J., & Collins, L. M. (2019). The effectiveness of dog population management: A systematic review. *Animals*, 9(12), 1020. <https://doi.org/10.3390/ani9121020>.
- Sontaş, B. H. (2005). Dişi köpeklerde erken yaşta uygulanan total ovariohysterektomi operasyonunun kemik, davranış ve gelişim üzerine etkileri [Doktora tezi, Ankara Üniversitesi], Ulusal Tez Merkezi.
- Steffey, M. A. (2016). Laparoscopic-assisted surgical procedures. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(1), 45–61. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.07.002>.
- Sun, Y. I., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497–500. <https://doi.org/10.1093/clinchem/34.3.497>.
- Syrakos, T., Antonitsis, P., Zacharakis, E., Takis, A., Manousari, A., Bakogiannis, K., Efthimiopoulos, G., Achoulias, I., Trikoupi, A., & Kiskinis, D. (2004). Small-

- incision (mini-laparotomy) versus laparoscopic cholecystectomy: A retrospective study in a university hospital. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 389(3), 172–177. <https://doi.org/10.1007/s00423-004-0481-z>.
- Szczubial, M., Kankofer, M., Bochniarz, M., & Dąbrowski, R. (2015). Effects of ovariectomy on oxidative stress markers in female dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 50(3), 393–399. <https://doi.org/10.1111/rda.12501>.
- Şahin, O. A. (2023). Ovariectomi yapılan köpeklerde preoperatif firocoxib ve meloksikam uygulamalarının postoperatif ağrı ve stres üzerine etkilerinin karşılaştırılması, [Y. lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Şentürk, İ. A. (2018). Ağrı değerlendirilmesi: Tipleri ve mekanizmaları. *Medical Research Reports*, 1(3), 78–81.
- Taves, M. D., Gomez-Sanchez, C. E., & Soma, K. K. (2011). Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: Evidence for local synthesis, regulation, and function. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(1), E11–E24. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00100.2011>.
- Thanapal, M. R., Tata, M. D., Tan, A. J., Subramaniam, T., Tong, J. M. G., Palayan, K., Rampal, S., & Gurunathan, R. (2014). Pre-emptive intraperitoneal local anaesthesia: An effective method in immediate post-operative pain management and metabolic stress response in laparoscopic appendectomy, a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *ANZ Journal of Surgery*, 84(1–2), 47–51. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2012.06210.x>.
- Thomazeau, J., Rouquette, A., Martinez, V., Rabuel, C., Prince, N., Laplanche, J.-L., Nizard, R., Bergmann, J.-F., Perrot, S., & Lloret-Linares, C. (2016). Predictive factors of chronic post-surgical pain at 6 months following knee replacement:

- Influence of postoperative pain trajectory and genetics. *Pain Physician*, 19(5), E729–E741. <https://doi.org/10.36076/ppj/2019.19.E729>.
- Ulukan, G., Pekcan, Z., Sarıtaş, İ. E., Sayiner, S., Zabitler, F., & Özgencil, F. E. (2024). Assessing the early post-operative analgesic effects of intra-operative lidocaine-bupivacaine use at the incision line and/or around the ovary in ovariohysterectomy operations of dogs on pain mediators. *Pakistan Journal of Zoology*, 56(4). <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/20220826180802>.
- Uwagie-Ero, E. A., Udegbumam, R. I., & Kadima, K. B. (2016). Haematological and serum electrolyte responses in goats undergoing tibial fracture reduction. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 14(2), 58–62. <https://doi.org/10.4314/sokjvs.v14i2.8>.
- Uyar, M., & Köken, İ. (2017). Kronik ağrı nörofizyolojisi. *TOTBİD Dergisi*, 16, 70–76. <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2017.12>.
- Van Goethem, B. E., Rosenveltdt, K. W., & Kirpensteijn, J. (2003). Monopolar versus bipolar electrocoagulation in canine laparoscopic ovariectomy: a nonrandomized, prospective, clinical trial. *Veterinary surgery*, 32(5), 464-470. <https://doi.org/10.1053/jvet.2003.50052>.
- Van Goethem, B., Schaefer-Okkens, A., & Kirpensteijn, J. (2006). Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: A discussion of the benefits of either technique. *Veterinary Surgery*, 35(2), 136–143. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2006.00124.x>.
- Vilček, J. (2008). First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *Journal of Immunology*, 181(1), 5–6. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.1.5>.
- Weiss, D. J., & Wardrop, K. (2010). Drug-induced blood cell disorders. *Schalm's Veterinary Hematology*, 98-105.

- Yağcı, Ü., & Saygın, M. (2019). Ağrı fizyopatolojisi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 26(2), 209–220. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.444237>.
- Yanmaz, L. E., Okumuş, Z., & Doğan, E. (2007). Laparoscopic surgery in veterinary medicine. *Veterinary Research*, 1(1), 23–39.
- Yazkan, F. Ö. (2018). Pre-emptif analjezi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 25(1), 123–124. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.303756>.



## EKLER

### EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

|                                                                                   |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ</b><br>Graduate School of Health Sciences |
| <b>ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU<sup>1</sup></b>                           |                                                                         |
| Öğrencinin Adı ve Soyadı                                                          | Alper Yasin ÇİPLAK                                                      |
| Öğrencinin Numarası                                                               |                                                                         |
| Ana Bilim Dalı                                                                    | Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi                                      |
| Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü                                            | Doktora                                                                 |

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

| Bölümler               | Benzerlik Oranı | Maksimum Benzerlik Oranları |
|------------------------|-----------------|-----------------------------|
| I. Giriş               | %4              | %15                         |
| II. Genel Bilgiler     | %6              | %35                         |
| III. Materyal ve Metod | %20             | %35                         |
| IV. Bulgular           | %15             | %15                         |
| V. Tartışma            | %5              | %20                         |

*Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

1. Sakarya University Graduate School of Health Sciences

## EK-2 Etik Kurul Onay Formu



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Rektörlük

Sayı : E-75296309-050.01.04-2300240231  
Konu : HADYEK Kararı.

04.08.2023

### VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 28.07.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300227392 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 28.07.2023 tarihli ve 2023/08 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 127 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Hayvan Hastanesi Ruhsatlı Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesinde yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

**TOPLANTI TARİHİ : 28.07.2023**

**TOPLANTI SAYISI : 2023/08**

**KARAR N0 127:** Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Bülent POLAT'ın yürütücülüğünde, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Hayvan Hastanesi Ruhsatlı Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesinde yürütülecek olan **“Köpeklerin Laparoskopik Ovariektomi Operasyonlarında Lokal Anestezi Uygulamasının Intra-Post Operatif Ağrı ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi”** isimli Doktora tez çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 28.07.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300227392 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Doktora tez çalışmasının yürütülmesinde, sahipli hayvanlar kullanılacağından hayvan sahiplerinden “Aydınlatılmış Onam Formu”nun alınması kaydıyla, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun “Aydınlatılmış Onam Formu” ile birlikte Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.



### EK-3 Tez Adı Değişikliği Bildirim Formu



#### SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences

##### TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU

|                                        |                                    |
|----------------------------------------|------------------------------------|
| Öğrencinin Adı ve Soyadı               | Alper Yasin ÇIPLAK                 |
| Ana Bilim Dalı                         | Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi |
| Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü | Doktora                            |

##### Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı Başkanlığına

Danışmanlığımı yürüttüğüm ve yukarıda bilgileri yazılı olan ana bilim dalımız öğrencisinin tez adı aşağıda belirtilen şekilde değiştirilmiştir. Bilgilerinize arz ederim. 26.01.2026

| Değişiklik Türü        | Tez adı değişikliği <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                         |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Eski Adı         | Köpeklerin Laparoskopik Ovariectomi Operasyonlarında Lokal Anestezi Uygulamasının Intra-Post Operatif Ağrı ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi      |
| Tezin Yeni Adı         | Köpeklerin Laparoskopik Ovariectomi Operasyonlarında Multimodal Analjezi Uygulamasının Intra-Post Operatif Ağrı ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi |
| Tezin İngilizce Adı    | The Effect of Multimodal Analgesia on Intra-Post Operative Pain and Oxidative Stress Parameters in Laparoscopic Ovariectomy Operations in Dogs                  |
| Değişikliğin Gerekçesi | Yazın yarışı ve güncel literatüre göre kelime değişimi.                                                                                                         |

01/26\_V1\_08.01.2026