



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# TÜMÖR CERRAHİSİ UYGULANAN KÖPEKLERDE MORFİN VE TRAMADOL'ÜN ANALJEZİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çağrı GÜLTEKİN

CERRAHİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bahattin KOÇ

2012-ANKARA



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜMÖR CERRAHİSİ UYGULANAN  
KÖPEKLERDE MORFİN VE TRAMADOL'ÜN  
ANALJEZİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Çağrı GÜLTEKİN

CERRAHİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bahattin KOÇ

2012-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Cerrahi Anabilim Doktora Programı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 10.09.2012



Prof.Dr.Bahattin KOÇ  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
**Juri Başkanı**



Prof.Dr.Emine BAYDAN  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi



Prof.Dr. Ömer BEŞALTI  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi



Prof.Dr.Ali BUMİN  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi



Doç.Dr. Zülfikar Kadir SARITAŞ  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi

# İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Ağrının Tanımı	1
1.2. Ağrı Mekanizmaları	2
1.2.1 Periferik Mekanizmalar	2
1.2.1.1 Uyarılma Aşamaları	4
1.2.2. Sentral Mekanizmalar	5
1.2.2.1. Dorsal Kök ve Kranial Sinir Ganglionları	5
1.2.2.2. Beyaz Madde (Substantia alba)	6
1.2.2.3. Gri Madde (Substantia grisea)	7
1.2.2.4. Omurilik Katmanları	7
1.2.2.5. Omurilik Nörotransmitterleri ve Reseptörleri	9
1.2.3 Omuriliğin Ascendens Yolları	9
1.2.3.1. Persepsiyon (Algılama)	10
1.2.4. Perifer Duyarlılık	12
1.2.5. Sentral Duyarlılık	13
1.3. Kanser Ağrısı	14
1.4. Opioid Analjezikler	18
1.4.1. Opioidler	18
1.4.2. Opioid Reseptörleri	18
1.4.3. Endojen Reseptör Ligandları-Molekülleri	19
1.4.4. Opioidlerin Yan Etkileri	20
1.4.5. Morfin (Morfin sülfat, Morfin klorür)	22
1.4.6. Tramadol	24
1.4.6.1. Farmakolojik Özellikleri	24
1.4.6.2. Yan Etkileri	26
1.4.6.3. Avantajları	26
1.4.6.4. Kullanım Şekli	27
1.5. Ağrının Değerlendirmesi	27
1.5.1. Ağrı Skorlama Sistemleri	31
1.5.1.1. Preemptif Skor Sistemi	31
1.5.1.2. Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS)	32
1.5.1.3. Dinamik ve İnteraktif Görsel Analog Skala (Dynamic and interactive visual analog scale, DIVAS)	32
1.5.1.4. Basit Tanımlayıcı Skala (Simple Descriptive Scale, SDS)	32

1.5.1.5. Sayısal Sınıflama Skalası (Numerical Rating Scale, NRS)	33
1.5.1.6. Değişken Derecelendirme Skalası (Variable Rating Scale, VRS)	33
1.5.1.7. Tanımlayıcı Ağrı Değerlendirme Skalası (Descriptive Pain Assessment Scale)	33
1.5.1.8. Glasgow Kompozit Ağrı Skalası (Glasgow Composite Pain Scale, GCPS)	33
1.5.1.9. Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (Davranışsal ve Fizyolojik Yanıt Skalası, UMPS)	34
1.5.1.10. Kolorado Üniversitesi Veteriner Merkezi Akut Ağrı Skalası	34
<b>2.MATERYAL ve METOT</b>	36
2.1.Materyal	36
2.2. Metot	37
<b>3. BULGULAR</b>	42
<b>4. TARTIŞMA</b>	56
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	61
<b>ÖZET</b>	62
<b>SUMMARY</b>	63
<b>KAYNAKLAR</b>	64
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	68

## ÖNSÖZ

Günümüzde yapılan araştırmalar ağrının iletilmesinde ve algılanmasında, insanlar ile hayvanların aynı fizyopatolojik yolları kullandığını, anlatım yöntemleri farklı olmasına karşın insanlar için ağrı oluşturabilecek bir durumun hayvanlar içinde ağrı oluşturabileceğini göstermiştir. Bu sayede ağrının yararlı olduğu ve hayvanların ağrı duymadığı yada ağrı eşiklerinin insanlardan yüksek olduğu gibi yanlış inanışlara da son vermiştir.

Ülkemizde insan hekimliği ile karşılaştırıldığında, veteriner hekimliği alanında ağrı ve analjezi çalışmalarına yeni yer vermeye başlanmıştır. Gerek veteriner hekimlerin analjezik ilaçların yan etkileri hakkında bilinçlenmesi gerekse kullanılabilir analjezik ilaç seçeneklerinin artması, ağrı ve analjezi çalışmalarının artmasını sağlamıştır.

Ağrı duyumu oluşmadan operasyon öncesi, sırası ve sonrasında analjezik ilaçların kullanılması, anestezi madde miktarını azaltmasının yanısıra hayvanların daha az ağrı duymasını sağlayarak operasyon sonrası dönemde iyileşmeye olumlu etki ettiğini göstermektedir.

Veteriner hekimliği alanında analjezik madde olarak çeşitli yollarla kullanılmakta olan etkileri bilinen birkaç ilaç bulunmaktadır. İnsanlarda birçok alanda kullanılmaya başlanan tramadolün, dünyada ve ülkemizde veteriner hekimliği alanında özellikleri yeni anlaşmış olmasına karşın klinik olarak analjezik etkinliği henüz çalışılmamıştır. Bu çalışmada amaç kronik, orta veya şiddetli tümör ağrısı bulunan köpeklerde, tümör cerrahisi sonrası intravenöz morfin ve tramadol uygulamasının etkilerini ve klinik uygulanabilirliğini araştırmaktır.

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi ve danışmanım sayın Prof. Dr. Bahattin KOÇ'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Oytun Okan ŞENEL'e, istatistik çalışmalarını yaparak değerlendiren sayın Doç. Dr. Sefa GÜRCAN ve Araş. Gör. Doğukan ÖZEN'e, bilgi ve destekleri ile yanımda olan Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Hastaların klinik muayenelerinde, operasyon öncesi hazırlıklarında, operasyonlarında ve operasyon sonrası bakımlarındaki yardımlarından dolayı Vet. Hek. Melike ZALOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim. Son olarak, hayatımın her aşamasında olduğu gibi meşakkatli doktoram süresince desteklerini sürekli hissettiğim sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AMPA</b>	$\alpha$ -Amino- 3 – hidroksi -5- Metil - 4 –izoksazol Propiyonik Asit
<b>DIVAS</b>	Dynamic and Interactive Visual Analog Scale Dinamik ve İnteraktif Görsel Analog Skala
<b>FSH</b>	Folikül Stimulan Hormon
<b>GABA</b>	Gama Amino Butirik Asit
<b>GCPS</b>	Glasgow Composite Pain Scale- Glasgow Kompozit Ağrı Skalası
<b>IASP</b>	the International Association for the Study of Pain Uluslar arası Ağrı Araştırmaları Birliği
<b>KAI</b>	Kainat
<b>LH</b>	Luteinizan Hormon
<b>mGluR</b>	Metabotropik Glutamat Reseptörleri
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NK</b>	Naturel Killer-Doğal Öldürücü Hücre
<b>NMDA</b>	N – metil – D – aspartat
<b>NRS</b>	Numerical Rating Scale- Sayısal Sınıflama Skalası
<b>NSAİ</b>	Non-Steroid Antienflamatuar İlaçlar
<b>PAG</b>	PeriAkuaduktal Gri
<b>RAS</b>	Reticular Activating System- Retiküler Aktivasyon Sistemi
<b>RF</b>	Retiküler Formasyon
<b>RVM</b>	Rostral Ventromedial Medulla
<b>SDS</b>	Simple Descriptive Scale- Basit Tanımlayıcı Skala

<b>SG</b>	Substantia Gelatinosa
<b>SN</b>	Spesifik Nosiseptif
<b>TNF</b>	Tümör Nekroz Faktörü
<b>UMPS</b>	Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası
<b>VAS</b>	Visual Analog Scale- Görsel Analog Skala
<b>VRS</b>	Variable Rating Scale- Değişken Derecelendirme Skalası
<b>WDR</b>	Wide Dynamic Range- Geniş Dinamik Alanlı
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.1</b> Uyarılma aşamaları	5
<b>Şekil 1.2</b> Visceral duyuşal sinir lifleri	6
<b>Şekil 1.3</b> Omurilik katmanları	8
<b>Şekil 1.4</b> Beyinde persepsiyon (algılama) bölgeleri	10
<b>Şekil 1.5</b> Perifer duyarlılığın oluşumu	13
<b>Şekil 1.6</b> Sentral duyarlılığın oluşumu	14
<b>Şekil 1.7</b> Kanseri ağrı yönetiminde genel yaklaşım	16
<b>Şekil 2.1</b> Morfin ve Tramadol ampul	37
<b>Şekil 3. 1.</b> Tramadol grubu 4 no'lu hastaya ait resimler	44
<b>Şekil 3. 2.</b> Tramadol grubu 8 no'lu hastaya ait resimler	45
<b>Şekil 3. 3.</b> Morfin grubu 1 no'lu hastaya ait resimler	47
<b>Şekil 3. 4.</b> Morfin grubu 2 no'lu hastaya ait resimler	47
<b>Şekil 3. 5.</b> Morfin grubu 3 no'lu hastaya ait resimler	48
<b>Şekil 3. 6.</b> Morfin grubu 10 no'lu hastaya ait resim	51
<b>Şekil 3.7</b> Ortalama kalp frekanslarının saatlere göre değişim grafiği	52
<b>Şekil 3.8</b> Ortalama solunum sayılarının saatlere göre değişim grafiği	53
<b>Şekil 3.9</b> Ortalama vücut sıcaklıklarının saatlere göre değişim grafiği	54
<b>Şekil 3.10</b> Ortalama ağrı skorlarının saatlere göre değişim grafiği	55

## ÇİZELGELER

<b>Çizelge 1.1</b> Sinir lifleri, reseptörleri ve işlevleri	3
<b>Çizelge 1.2</b> Tümörler ve ağrı şiddeti	17
<b>Çizelge 1.3</b> Uyarılma aşamalarına göre ilaçlar	16
<b>Çizelge 2.1</b> Tramadol grubundaki 8 no'lu köpeğin değerlerinin işlendiği örnek form	39-40
<b>Çizelge 2.2</b> Melbourne ağrı skalası	41
<b>Çizelge 3. 1.</b> Tramadol grubu 1 no'lu hastaya ait çizelge	42
<b>Çizelge 3. 2.</b> Tramadol grubu 2 no'lu hastaya ait çizelge	43
<b>Çizelge 3. 3.</b> Tramadol grubu 3 no'lu hastaya ait çizelge	43
<b>Çizelge 3. 4.</b> Tramadol grubu 4 no'lu hasta ait çizelge	43
<b>Çizelge 3. 5.</b> Tramadol grubu 5 no'lu hastaya ait çizelge	44
<b>Çizelge 3. 6.</b> Tramadol grubu 6 no'lu hastaya ait çizelge	44
<b>Çizelge 3. 7.</b> Tramadol grubu 7 no'lu hastaya ait çizelge	45
<b>Çizelge 3. 8.</b> Tramadol grubu 8 no'lu hastaya ait çizelge	45
<b>Çizelge 3. 9.</b> Tramadol grubu 9 no'lu hastaya ait çizelge	46
<b>Çizelge 3. 10.</b> Tramadol grubu 10 no'lu hastaya ait çizelge	46
<b>Çizelge 3. 11.</b> Morfin grubu 1 no'lu hastaya ait çizelge	46
<b>Çizelge 3. 12.</b> Morfin grubu 2 no'lu hastaya at çizelge	47
<b>Çizelge 3. 13.</b> Morfin grubu 3 no'lu hastaya ait çizelge	48
<b>Çizelge 3.14.</b> Morfin grubu 4 no'lu hastaya ait çizelge	48
<b>Çizelge 3.15.</b> Morfin grubu 5 no'lu hastaya ait çizelge	49

<b>Çizelge 3. 16.</b> Morfin grubu 6 no'lu hastaya ait çizelge	49
<b>Çizelge 3. 17.</b> Morfin grubu 7 no'lu hastaya ait çizelge	49
<b>Çizelge 3. 18.</b> Morfin grubu 8 no'lu hastaya ait çizelge	50
<b>Çizelge 3. 19.</b> Morfin grubu 9 no'lu hastaya ait çizelge	50
<b>Çizelge 3. 20.</b> Morfin grubu 10 no'lu hastaya ait çizelge	50
<b>Çizelge 3.21</b> Kalp frekanslarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları	52
<b>Çizelge 3.22</b> Solunum sayılarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları	53
<b>Çizelge 3.23</b> Vücut sıcaklıklarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları	54
<b>Çizelge 3.24</b> Ağrı skorlarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları	55

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Ağrının Tanımı:

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (The International Association for the Study of Pain) tarafından yapılan tanımlamada ağrı; vücudun herhangi bir yerinde gerçek veya olası doku hasarına bağlı, duyuşsal ve duygusal deneyimdir. (Koç ve ark., 2012b, Thurmon ve ark., 1996).

Gerçek veya olası doku hasarına neden olan zararlı uyaranlara *noksiyus uyarı* denir. Noksiyus uyarılar, sıcaklık, iskemi, ensizyon gibi mekanik yaralanmalardan veya prostaglandin, lökotrienler gibi kimyasalların salınmasına neden olan yangı ya da doku hasarından kaynaklanabilir. Oluşan noksiyus uyarımlara hassas olan ve bu uyarıları yanıtlayan sinir reseptörlerine *nosiseptör*, alınan uyarımlara verilen yanıt ise *nosisepsiyon* adı verilir. Nosisepsiyonun algılanmasına *Ağrı* denir. (Koç ve ark., 2012b). Nöroplastisite ise, ağrı duyumunda çevresel veya biyolojik olarak sinir sistemindeki şekilsel değişimdir. (Muir III, W.W., 2009).

Doku veya sinir lezyonlarıyla ilgisi bulunmayan ve vücudun savunma mekanizmasının bir parçası olarak oluşan ağrı *fizyolojik ağrı*dır. Bu ağrı canlının yaşadığı çevreden köken alan ve zarar verme potansiyeline sahip etkiler karşısında koruyucu davranışlar geliştirilmesine yardımcı olur. Ağrı geçicidir ve kolay lokalize olur. Gerçek doku yıkımından ve sinir hasarının neden olduğu ağrı, klinik öneme sahiptir ve *klinik* veya *patolojik ağrı* olarak adlandırılır. (Koç ve ark., 2012b).

Ağrı birçok şekilde sınıflandırılabilir. Şiddetine göre, *düşük*, *orta* ve *şiddetli*, süresine göre *akut* veya *kronik* olabilir. (Mckelvey ve Hollingshead, 2003). *Akut ağrı*, aniden şekillenir, yumuşak doku travması ya da yangısından kaynaklanır. Postoperatif şirürjikal ağrı en sık karşılaşılan örneğidir. Fizyolojik ağrı gibi koruyucu fonksiyonu bulunmasa da, doku onarımını ve iyileşmeyi kolaylaştırarak biyolojik adaptasyonu sağlaması açısından önemlidir. *Kronik ağrı*, uzun süredir devam eden ağrıdır ve uzamış noksiyus uyarımdan kaynaklanır. Kronik ağrının en sık karşılaşılan şekli, kanser ağrısı, osteoarthritis ve amputasyon sonrası hayali ekstremitte ağrısıdır. Kronik ağrı karşısında adaptasyon eksikliği söz konudur ve iyileşme ve biyolojik fonksiyon açısından hiçbir yararı yoktur. (Koç ve ark., 2012b). Kalp krizi sırasında göğüsten çok kolun ağrması gibi ağrının asıl bulunduğu vücut bölgesinden farklı yerde ağrıyı hissedilmesine *yansıyan ağrı*, omurilik veya perifer sinirlerin doğrudan hasarı sonucu oluşan ağrıya *nöropatik ağrı* denir. (Mckelvey ve Hollingshead, 2003).

## 1.2. Ağrı Mekanizmaları:

### 1.2.1 Periferik Mekanizmalar

Sinir dokusu *nöron* adı verilen sinir hücrelerinden kurulmuştur. Nöronların arasını destek görevi gören *glia* veya *nöroglia* denen küçük sinir hücreleri doldurur. Merkezi sinir sisteminde 3 tip glia bulunur. Bunlar, kandan sinir dokusuna giren *mikroglialar*, myelin meydana getiren *oligo-dendroglialar* ve kan damarlarına birtakım uzantılarla tutunmuş ve çok sayıda olan *astroitler*dir. Nöron, bir hücre gövdesi ve bu hücre gövdesinden çıkan uzantılar yani *dendrit* ve *akson*lardan oluşur. Dendritler kısa olan uzantılardır. Bir veya birçok sayıda olabilirler ve bir nöronun başka nöronlardan veya reseptörlerden gelen impulsu alan bölgesidir. Akson veya sinir lifi ise, nöronun aldığı impulsu dendrit bölgesinden uzağa doğru ileten kısımdır. Sinir telinin ortasında yarı sıvı halde *aksoplazma* bulunur. Aksoplazmayı çevreleyen hücre zarına ise *aksolemma* denir. Aksolemma'nın üzerini lipoid özelliğinde *myelin* denen yapılar çevreler. Aksonlar, myelinli veya myelinsiz olabilir. Son olarak ise, bu yapıların etrafını saran Schwann kılıfı bulunur. (Noyan, A., 1993).

Periferik sinirler, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin bir uzantısı olarak düşünülebilir. Duyu, motor ve otonom sinir liflerini kapsarlar. Duyusal sinir liflerinin son uçları, çeşitli çevresel uyarımları tanır ve elektrik akımına dönüştürürler. Elektrik akımları daha sonra omuriliğin dorsal boynuzuna buradan da beyine iletilirler. Beyinde tanınan ve saptanan bu uyarımlar, koruyucu ve anımsanacak olan uygun deneyimsel ve motor yanıtlara dönüştürülürler. (Muir III, W.W., 2009).

Zararsız ve zararlı bilgilerin algılanması, aksiyon potansiyeli denen çevresel uyarımların elektrik akımlarına dönüştürülerek, myelinli ve myelinsiz sinir uçları tarafından iletilmesi ile gerçekleştirilir. (Muir III, W.W., 2009). Sinir lifleri çaplarına, uyarı iletim hızlarına ve fonksiyonlarına göre çeşitli tiplere ayrılır. Genellikle kullanılan sınıflandırmaya göre A, B ve C gruplarına ayrılır ve A grubu sinirler ise  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (Beta),  $\gamma$  (Gama),  $\delta$  (Delta) alt gruplarına ayrılır.

A-  $\alpha$  sinir lifleri, iskelet kasları ve proprioseptif uyarımları ileten, iletim hızı 70- 120 m/s olan myelinli sinir lifleridir. A-  $\beta$  sinir lifleri, temas, basınç, titreme duyularını iletir ve iletim hızı 30- 70 m/s olan myelinli liflerdir. Kas mekiği motor uyarımlarını ileten A-  $\gamma$  sinir lifleri myelinlidir ve iletim hızı 15- 30 m/s'dir. İnce bir myelin tabakasıyla örtülü ve acı, ağrı, ısı ve temas gibi nosiseptif uyarımları ileten A-  $\delta$  liflerinin iletim hızı ise 12- 30 m/s'dir. B sinir lifleri, myelinsizdir. Sempatik pregangliyonik iletimden sorumlu olan B liflerinin iletim hızı 3- 15 m/s'dir. C lifleri, myelinsizdir. İletim hızları 0,5- 3 m/s olan bu lifler, sempatik postgangliyonik koku ve

yavaş ağrı duyumu gibi mekanik ve termal nosisepsiyonları iletmekle görevlidir. (Noyan, A., 1993).

Özelleşmiş düşük ağrı eşikli (duyarlılığı fazla) sinir sonları veya reseptörleri (Meissner, Merkel, Pacini ve Ruffini) deride, kaslarda ve eklem kapsülünde zararsız mekanik uyarılara yanıt verirler. (Çizelge 1.1). Bu reseptörler başlıca dokunma, titreme, basınç, hareket ve yüzlek ağrı duyumuyla ilgilidirler. Uyarımlar, bu sinir reseptörleriyle elektrik akımlarına dönüştürülerek A- $\beta$  sinir lifleri aracılığıyla MSS'ne iletilirler. A- $\beta$  sinir sonları, normalde zararsız duyuusal bilgileri iletmekten sorumludur. (Muir III, W.W., 2009).

**Çizelge 1.1** Sinir lifleri, reseptörleri ve işlevleri (Gaynor J.S., Muir III W.W., 2009)

RESEPTÖR	İŞLEVİ	SİNİR LİFİ TİPİ
Deri ve Derialtı - Pacini - Ruffini - Merkel - Meissner	Dokunma - Titreme - Gerilme - Basınç - Çarpma	A- $\alpha$ , A- $\beta$ A- $\alpha$ , A- $\beta$ A- $\alpha$ , A- $\beta$ A- $\alpha$ , A- $\beta$
İskelet ve Kas Mekanoreseptörleri - Kas Mekiği - Golgi Tendonu - Eklem Kapsülü - Gerilme	Ekstremitte Propriosepsiyonu - Kas uzaması ve gerilmesi - Kas kasılması - Eklem açısı - Aşırı gerilme	A- $\alpha$ , A- $\beta$ A- $\alpha$ A- $\beta$ A- $\delta$
Termal - Sıcak nosiseptörleri - Soğuk nosiseptörleri	Sıcaklık - Sıcak - Soğuk	A- $\delta$ C
Nosiseptörler - Mekanik - Termal - Polimidal	Ağrı - Keskin, Batıcı - Yanma, Donma - Yavaş yanma	A- $\delta$ A- $\delta$ , C C

Birçok ağrı uyarımını çevresel dokulardan omurilik ve beyne ileten 2 tip duyu siniri bulunur. Bunlardan A- $\delta$  (delta) sinir lifleri, geniş ve myelinli sinirlerdir ve keskin ağrıları, hasarlı bölgeden çok hızlı iletirler. (Mckelvey ve Hollingshead, 2003). Ağrı reseptörlerinin serbest sinir uçları (nosiseptörler), düşük şiddetli (Ağrısız) ve yüksek şiddetli (Ağrılı) mekanik, termal ve kimyasal uyarımlardan sorumludurlar. A- $\delta$  sinir uçları, zararlı (nosiseptif) veya zararsız uyarımları iletirler. %75'den az düşük ağrı eşikli ve % 25'den fazla yüksek ağrı eşikli mekanik ve mekanotermal reseptörlerden oluşurlar. Mekanotermal reseptörler, A- $\delta$  ısı nosiseptörleri olarak tanımlanırlar. Yüksek ağrı eşikli nosiseptörler ise sadece dokuda hasar veya tehdit oluşturan uyarılardan sorumludurlar. A- $\delta$  sinir nosiseptörleri, C sinir nosiseptörlerinden daha

fazla ayırt edici bilgiyi MSS'ne gönderirler. Bunlar iğneleyici ve keskin nitelikteki başlangıç (birincil, hızlı gelişen) ağrısını oluşturmada sorumludur. Akut ağrı oluşurken C ve A- $\delta$  sinir nosiseptörleri aktive olur. (Muir III, W.W., 2009).

Nerdeyse tüm C sinir nosiseptörleri yüksek eşikli ve polimidaldir. Daha küçük ve miyelinsiz C sinirleri, küt ve zonklama şeklindeki ağrıları iletirler. Deri, derialtı, kas, kemik ve eklemlerden gelen somatik ağrıların iletiminde her iki sinir lifide kullanılır. Bu ağrılar kolayca yerleri belirlenebilir ağrılardır. İç organlardaki ağrıya, yalnızca C lifleriyle iletilir ve bunların yerleşimi kolay belirlenemeyip, yanma, kasılma ve kemirilme şeklinde duyumsanır. (Mckelvey ve Hollingshead, 2003). C sinirlerinin aktivasyonu, ikincil (yavaş gelişen) ağrıdan sorumludur ve başlangıç hasarından sonra şekillenir. İkincil ağrı, yanma, yangı ve doku hasar sinyali ile karakterizedir. Doku hasarı ve yangı tarafından üretilen ağrı, kendini koruma ve organı kullanmama davranışlarını başlatır. Doku hasarı ve yangıda ağrı duyumu yoğunlaşarak hiperaljezi oluşturur. A- $\delta$  ve C liflerinde, "sessiz" veya "uyuyan" olarak tanımlanan nosiseptörlerde bulunur. Bu nosiseptörler doku hasarı oluştuğunda aktive olabilirler. (Muir III, W.W., 2009).

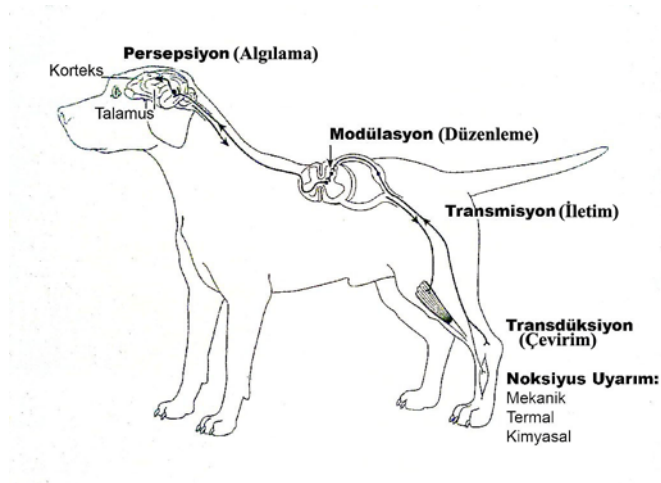
Bir duysal sinir lifi tarafından innerve edilen alanlar *reseptif (nosiseptif) alan* olarak tanımlanır. Yüksek ağrı eşikli nosiseptörlerin reseptif alanları, her biri 1 mm<sup>2</sup>'den küçük alanda toplanmış 2- 20 noktadan oluşur. Reseptif alanlar yüzde ve başta daha küçük (1- 2 mm<sup>2</sup>), vucüt yüzeyinde daha geniş bir alana yayılır ve bu durum yüz ve baş bölgesinde daha fazla ayırt edici uyarımın alınmasını sağlar. Genellikle C sinir lifi nosiseptörleri, A- $\delta$  sinir lifi nosiseptörlerinden daha küçüktür ve bu iki sinir lifinin nosiseptif alanları üst üste biner. Torasik ve abdominal organlardan çıkan nosiseptif afferent sinir lifleri, deri sinir lifleri ile karşılaştırıldığında daha seyrek ve omuriliğe duysal sinir girişi % 10'dan azdır. Ayrıca, iç organ afferent sinir lifleri daha az sayıdadır ve çok daha büyük bir alanı innerve ederler, neredeyse % 100 birbiri üstüne binerler. Bu da iç organ ağrı duyularının doğasını açıklamaya yardımcı olur. (Muir III, W.W., 2009).

### 1.2.1.1 Uyarılma Aşamaları

Ağrılı uyarılar 4 aşamada üst merkezlere gönderilir. (Şekil 1.1)

- a) Transdüksiyon (Çevirim): Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Nosiseptörler, normal derecedeki bir ısıya karşı duyarsızken, ısının artışı ile duyarlı hale geçerler.

- b) Transmisyon (İletim): Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde myelinli A- $\delta$  ve myelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler. A- $\delta$  lifleri, hızlı ileten, duyarlılığa açık, termal ve mekanik uyarılarla uyarılan liflerdir. Myelinsiz C lifleri ise polimidaldır, her türlü uyarana karşı duyarlılığı olan ve yavaş ileten liflerdir.
- c) Modülasyon (Düzenleme): Ağrılı uyarın, omurilik düzeyinde değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.
- d) Persepsiyon (Algılama): Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır. (Erdine, S., 2000a).



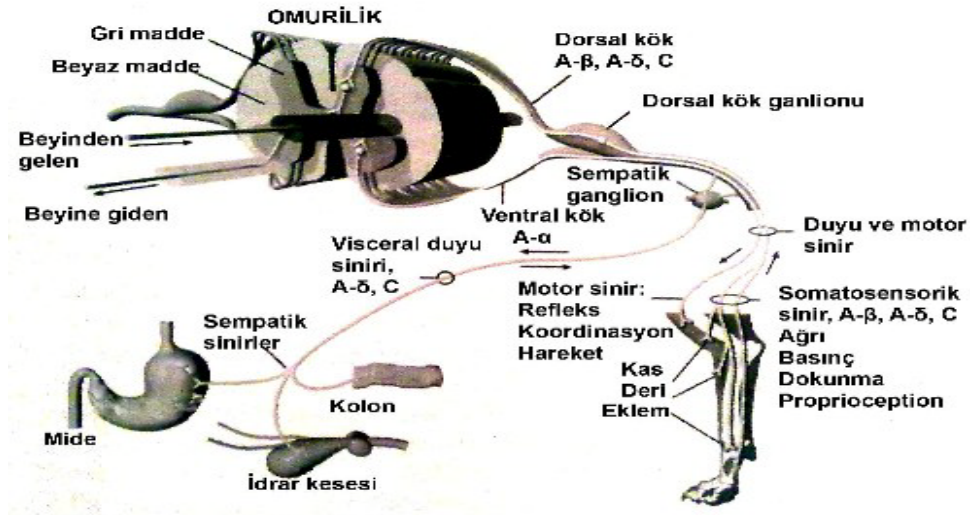
Şekil 1.1 Uyarılma aşamaları (Gaynor J.S., Muir III W.W., 2009)

## 1.2.2. Sentral Mekanizmalar

### 1.2.2.1. Dorsal Kök ve Kranial Sinir Ganglionları

Afferent periferik sinir liflerinin hücre gövdesi, omurilik sinirlerinin dorsal kök ganglionlarında ve kranial sinirlerin duyu ganglionlarındadır. (V, VII, IX ve X) Hücre gövdesinden ayrılan sinir kollarından biri omuriliğin merkezinde seyrederken ayrılan diğer kol ise perifer siniri oluşturur ve bunun duyu sinir uçlarının deri, derialtı doku, kaslar, kemik ve eklemlere ulaştığı görülür. Bu kollara *somatik duyu lifleri* denir. Afferent sinirler, sempatik ve parasempatik sinirlere eşlik ederler ve bunlar iç organları innerve ederler. Bunlara *visceral duyu sinir lifleri* denir. (Şekil 1.2).

Dorsal kök ganglionlarının hücre gövdeleri, çeşitli enzim ve nörotransmitterler üretirler ve bunlar sinir hücrelerinin canlılığı ve sinyali iletilmesinde önemlidirler. Üretilen bu nörokimyasallar; madde P, kalsitonin gen-ilişkili peptid, kolesistokinin, somatostatin, vazoaktif intestinal peptid, bombesin, galanin, dinorfin, endorfin, enkefalin ve kortikotropin salgılatıcı faktörlerdir. (Muir III, W.W., 2009).



**Şekil 1.2** Visceral duyuşal sinir lifleri (Gaynor J.S., Muir III W.W., 2009)

Omurilik, beyaz madde (Substantia alba) ve gri madde (Substantia grisea) olarak ikiye ayrılır.

#### 1.2.2.2. Beyaz Madde (Substantia alba)

Omurilik aksonlarını içerir ve anatomik olarak çift taraflı 3 kolona ayırır.

- Dorsal kolon: Somatik duyuşal bilgiyi medullaya iletir.
- Lateral kolon: Somatik duyuşal bilgiyi beyine iletir ve beyinde duyuşal, motor, otonom kontrol merkezlerinden sinir lifleri içerir.
- Ventral kolon: Başlıca beyinde iskelet kaslarını kontrol eden descendens sinirleri kapsar. (Muir III, W.W., 2009).

### 1.2.2.3. Gri Madde (Substantia grisea)

Üç farklı bölgeye ayrılır; dorsal boynuz, orta alan ve ventral boynuz. Gri maddenin dorsal boynuzu, nöronlar arası bağlantıyı sağlayın ara nöronlar ve duyuşal bilgileri alan, değiştiren ve beyine ileten ascendens nöronları içerir. Ventral boynuz, ara nöronları ve iskelet kaslarını kontrol eden motor nöronları içerir. Gri madde ara bölgesi ise, yüksek merkezlerdeki iletim bilgisini ve iç organ kontrolünde arabulucu otonom preganglionik nöronları içerir.

Primer afferent sinir lifleri, dorsal sinir kökü boyunca omuriliğe girerler ve gri maddenin dorsal boynuzunda nöronlarla sinaps yaparlar. Dorsal boynuzda sinaps yapmadan ve boynuza girmeden önce omuriliğin birçok bölümüne, descendens ve ascendens yollara kollar gönderirler. Bu kollara Lissauer yolu denir.

Omuriliğin gri maddesi, aynı fonksiyondaki sinir hücrelerinin yerleşimine göre Rexed katmanları olarak bilinen 10 katmana ayrılır. Gri maddenin duyuşal sinirleri temel olarak 2 tiptir: 1) yüksek eşikli, spesifik nosiseptif (SN) ve somatotopik yönetilen küçük alıcı alanları olan sinirler 2) düşük eşikli, geniş dinamik alanlı sinirler (wide dynamic range neurons- WDR), spesifik olmayan nosiseptif ve geniş alıcı alanları olan sinirlerdir. Periferik duyuşal sinir liflerinden (A/  $\beta$ -  $\delta$ , C) gelen bilgi, postsinaptik reseptörlerde P maddesi, peptid ve glutamat gibi aminoasitlerin aktivasyonu ile çeşitli omurilik katmanlarına iletilir. (Muir III, W.W., 2009).

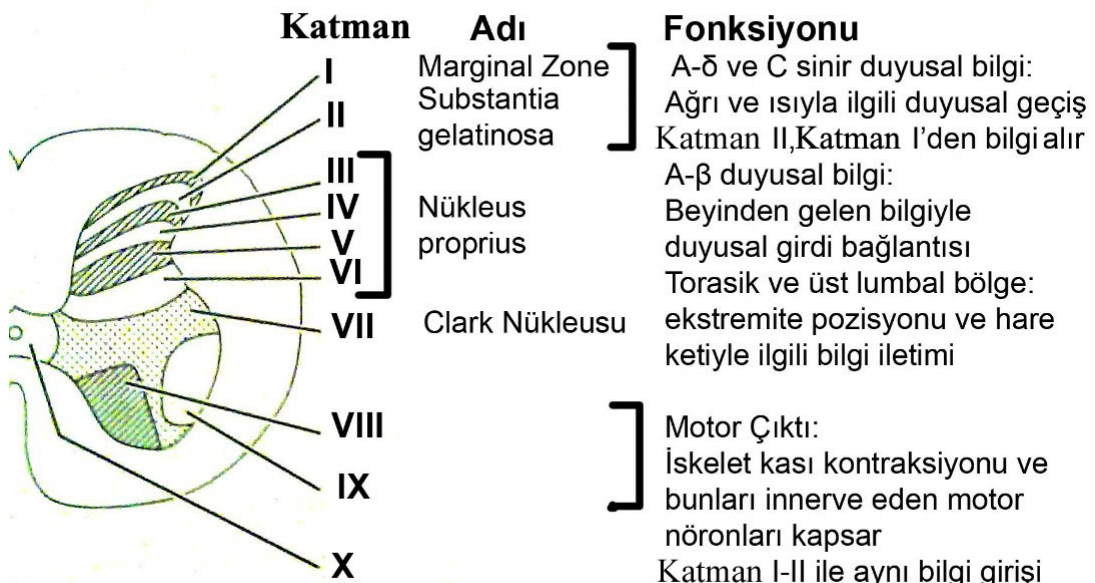
### 1.2.2.4. Omurilik Katmanları

Katman I – IV dorsal boynuzu, katman VII ara bölgeyi ve katman VIII- IX ventral boynuzu oluşturur. Bu katmanlar omuriliğin tüm uzunluğunca yayılarak medullaya girerler. Katman X, omurilik kanalı çevresindedir. Katmanların anatomik yapısına göre özel hücre gövdelerinin yerleştikleri yerler belirlenebilir: (Şekil 1.3). (Muir III, W.W., 2009).

- Katman I: Marginal katman olarak da isimlendirilir (Thurmon ve ark., 1996) ve dorsal boynuzun en yüzlek katmanıdır. Sıcaklık ve ağrı ile ilgili önemli duyuşal bağlantıları sağlar. Nosiseptif özel sinirler, projektör sinirler ve geniş dinamik alanlı (WDR) sinirleri içerir. Bu katman deri, iskelet kasları, eklemler, iç organlar ve trigeminal yapılarda bulunan sempatik A – $\delta$  ve C liflerindeki gelen bilginin ana taşıyıcısıdır. (Muir III, W.W., 2009).
- Katman II (Substantia Gelatinosa-SG): İç ve dış olmak üzere ikiye ayrılır. Çoğunlukla katman I'deki A– $\delta$  ve C liflerinden, afferent duyuşal bilgiyi taşır. İç organ afferent sinirlerinin çok azı katman II'de sonlanır. Katman II, sekonder

multireseptif veya geniş dinamik alanlı (WDR) sinirleri kapsar. Bu sinirlerin çoğunluğu ara sinirlerdir ve katman II'ye gelen sinaptik iletimin değiştirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

- Katman III – VI (Nucleus Proprius): Katman III, beyinden gelen duyuşsal bilgiyi tamamlar ve beyinde duyuşsal bilgiyi oluşturan sinirleri kapsar. Katman IV, nosiseptif olmayan termal ve dokunmayla hissedilen uyarımlardan sorumlu düşük ağrı eşikli mekanoreseptörlerle, deride sinaps yapan büyük çaplı A-β lifleri ile duyuşsal bilgiyi taşır. Ayrıca katman IV, deride, kasta ve i organlardaki küçük çaplı A-δ ve C liflerinden de bilgi toplar. Katman V, ağırlıklı olarak A-β liflerinden duyuşsal bilgi alan geniş dinamik alanlı (WDR) sinirleri ve beyinle sinaps yapan sempatik A-δ ve C liflerini içerir. Katman VI, Clark ekirdeği olarak da bilinir.
- Katman VII –IX: Bu katmanlar iskelet kasları kasılması ve ekstremitte hareketlerini düzenleyen ara sinirleri kapsar.
- Katman X: Merkezi kanal etrafını çevreler ve katman I ve II tarafından alınan duyuşsal bilgilere benzer bilgileri alır.



**şekil 1.3** Omurilik katmanları (Gaynor J.S., Muir III W.W., 2009)

### 1.2.2.5. Omurilik Nörotransmitterleri ve Reseptörleri

- 1) AMPA ( $\alpha$ -amino- 3 – hidroksi -5- metil - 4 –izoksazol propiyonik asit), KAI (Kainat), Nörokinin Reseptörleri: Postsinaptik yerleşimli AMPA ve KAI iyonotropik reseptörlerin glutamat ile aktivasyonu sonucu periferik sinirlerle omurilik arasında birçok iletim meydana gelir. AMPA ve KAI reseptörlerinin aktivasyonu dokunmayla ilgili duylardan ve nörokinin reseptörleriyle birlikte tonik noksiyus uyarım ve akut kısa yanıtta sorumludur. AMPA ve nörokinin reseptörlerinin aktivasyonu, periferik uyarıların yeri, yoğunluğu ve süresinin belirlendiğine inanılmaktadır.
- 2) NMDA (N – metil – D – aspartat) Reseptörleri: A –  $\delta$  ve C liflerinden gelen gerçek ve uzun afferent sinyal nedeniyle iyonotropik glutamat NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, uzun süreli ağrı durumu ve yavaş başlangıç gelişiminden sorumludur.
- 3) Metabotropik Reseptörler: Metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR) aktivasyonu, hücre içi sekonder habercilerin üretimini artırır. Böylece hücre içi kalsiyum (Ca) seviyesini buna bağlı hücre metabolizmasını artırır ve sinaptik iletimi güçlendirir.
- 4) GABA ve Glisin Reseptörleri: Bunların aktivasyonu omurilik, abartılmış duyuusal bilginin etkisini azaltır ve değiştirir. (Muir III, W.W., 2009).

### 1.2.3 Omuriliğin Ascendens Yolları

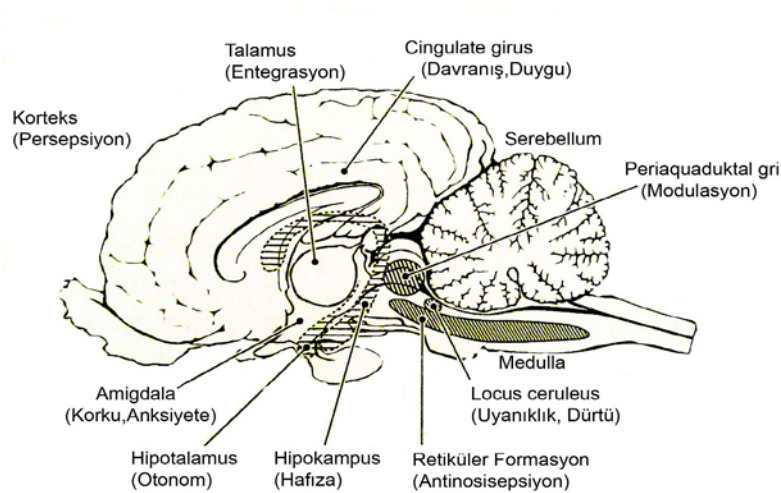
Omuriliğin ascendens yolları, hücre gövdeleri omuriliğin gri maddesinde bulunan ve genellikle retiküler formasyon (RF) veya talamustaki beyin hücreleri ile sinaps yaparak sonlanan sinir lifi demetleridir. Aksonları ascendens yolları oluşturan ve transmitter hücreler olarak adlandırılan geniş dinamik alanlı (WDR) ve Spesifik sinirler uyarıldığında sinir sisteminin diğer bölümleri ile iletişim ve iletim sağlarlar. (Hellyer, P.W., 2007b).

Nosiseptif süreçte çeşitli sinir yolları göreceli olarak önemlidir, bunlardan birincil öneme sahip yollar şunlardır:

- Spinotalamik yol: En göze çarpan ascendens nosiseptif yoldur ve omuriliğin I, IV ve VII. katmanlarından başlar. Bu yol, talamusta sonlanan özel nosiseptif (SN) ve geniş dinamik alanlı (WDR) sinirlerin aksonlarını kapsar.
- Spinoretiküler yol: Bu yolun aksonları spinotalamik yol sinir aksonlarıyla aynı yerden başlar ancak retiküler formasyon (RF) ve talamusta sonlanırlar.
- Spinomezensefalik yol: Aksonları, I ve V.katmandan başlar ve periaquaduktal gri madde (PAG), limbik sistem, hipotalamus olarak bilinen orta beyinde sonlanır.
- Spinohipotalamik yol: Katman III ve IV başlayan aksonları, bilgiyi hipotalamus ve ventral ön beyine iletir. (Muir III, W.W., 2009).

### 1.2.3.1. Persepsiyon (Algılama)

Duyusal bilginin birleştirilmesi, işlenmesi ve tanınması (Algı), somatosensörük girdiyle otonom ve motor çıktının koordineli uyarımı sayesinde, bütünleşmiş bir yanıt üretmek için ara nöronlarla iletişim kuran beyin özel bölgelerinde meydana gelir. (Şekil 1.4). Somatosensörük bilgi, beyinde dorsal kolon- medial lemniscal sistem ve anterolateral sistem gibi özel hatlardan geçer. Dorsal kolon-medial lemniscal sistemin nöronları, katman III, IV ve V'ten başlangıç alır, kaudal medulladaki nöronlarla sinaps yaparak yükselir ve dokunma, titreme ve uzuvların proprioepsiyonu gibi dokunsal duylara ilişkin bilgiyi iletirler.



Şekil 1.4 Beyinde persepsiyon (algılama) bölgeleri (Gaynor J.S., Muir III W.W., 2009)

Retiküler aktivasyon sistemi (reticular activating system-RAS), duyuşal deneyimin bütünleştirilmesi ve devamında ağrının, etkili ve motivasyonel yönden limbik sistem ve medial talamus boyunca yansıtıldığı önemli bir merkezdir. Genellikle motor, otonom ve endokrin yanıtları içerir. Anterolateral sistem, talamus, periakuaduktal gri madde (PAG) olarak bilinen orta beyin, medulla ve pons'un retiküler formasyonu (RF) sinaps yapan katman I ve V'teki nöronlardan başlangıç alır. Periakuaduktal gri madde ve talamus, serebral korteksle hipotalamus ve talamus arasında duyuşal bilgi iletim noktası gibi yardım eder. Anterolateral sistemin üç ana yolu, başlıca ağrı ve sıcaklıkla ilgili duyuşal iletimi içeren spinotalamik-retiküler-mezensefalik yollardır.

Talamus, somatosensörük korteksteki limbik sistemde içeren, komşu kortikal bölgelerdeki bilginin taşınmasını sağlar. Limbik sistem, cingulat girus (davranış, duyuş), amigdala (şartlı korku, anksiyete), hipokampus (hafıza), hipotalamus (sempatik otonom aktivite) ve lokus ceruleus (uyanıklık, dikkat ve davranış) içerir. Limbik sistemin kaudal uzantısı, PAG, korteks, amigdala ve hipotalamustan inen bilgiyi ve omurilik, retiküler formasyon, medulladan üst merkezlere gelen bilgiyi taşır.

Periakuaduktal gri madde, rostral ventromedial medulla (RVM) ve medullar retiküler formasyon ile bağlantılıdır. Omuriliğin dorsal boynuzuna inen inhibitör ve analjezik etkili adrenerjik ve serotonerjik lifleri içerir. Bu merkezler, korku, anksiyete, agresyon ve motor, nöroendokrin ve otonom yanıtlara aracılık ederek, afferent yolların aktivasyonu ile ilgili duyuşal bilgiyi işler. Dahası tüm bu alanlarda, gözden, burundan, kulaktan veya iç organlardan gelen uyarımlar, MSS'nin korkuya veya ağrılı uyarılara hazırlanmasını sağlayabilir. (Muir III, W.W., 2009).

Tüm bu olaylar ağrı algılanmasında önemli iki aşamayı gösterir:

*Sensoriyal diskriminatif* aşama, ağrılı uyarının nitelik ve lokalizasyonunu sağlar. *Afektif motivasyonel* aşama daha uzun sürer ve şartlı davranıştan ve öğrenilmiş savunmadan sorumludur. Organizma bu sayede doku hasarının sürmesini önlemiş, iyileşmeyi hızlandırmış olur.

Akut ağrı sonrası fizyopatolojik değişiklikler şöyle sıralanabilir:

- 1) Doku hasarının olduğu ve komşu bölgelerde ağrı algılanmasında nörohumoral değişiklikler,

- 2) Omurilik dorsal boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif değerlendirmede değişiklikler,
- 3) Hiperglisemiye ve negatif azot dengesine yol açan nöroendokrin değişiklikler,
- 4) Kalp atım hızı ve kan basıncında artmaya ve bölgesel kan akımında azalmaya yol açan sempatoadrenal sistemde değişiklikler. (Aldemir, T., 2000).

#### 1.2.4. Perifer Duyarlılık

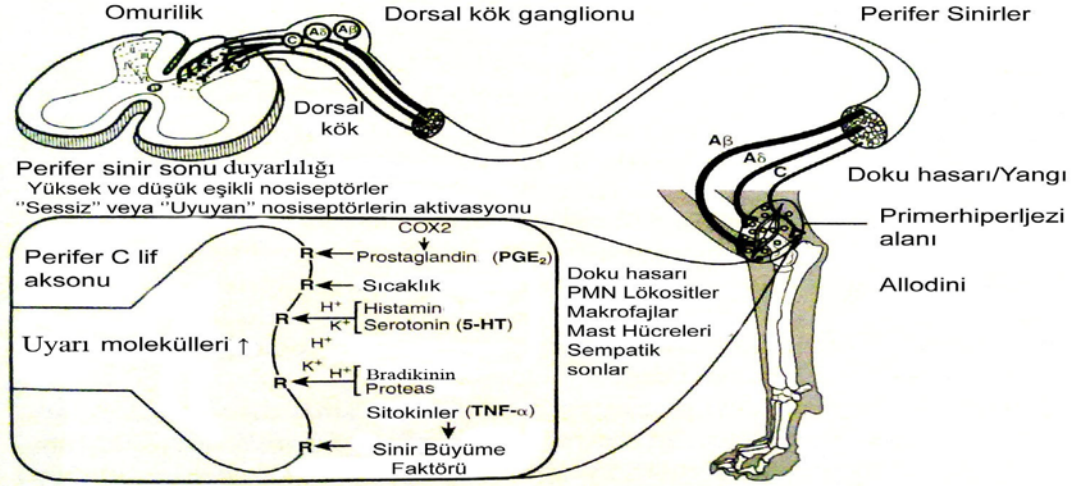
Lewis, doku hasarı sonrası organizmanın yanıtını üç aşamadan oluşan nörohumoral reaksiyonlar, kan akımının artması (kızarıklık) ve doku ödemi (şişkinlik), nosiseptörlerin duyarlılığı (hiperaljezi) ile açıklamıştır. Bu primer duyarlılıktır. (Aldemir, T., 2000).

Yangı, hastalık veya yaralanma sonucu oluşan doku hasarı sonrasında nosiseptörlerin çevresinde, hücre dışı sıvıda endojen algenik maddeler salınır. Bu maddelerin nosiseptörlerin membranındaki doğrudan etkileri yanında mikrosirkülasyonda bulunmaları ile dolaylı etkileri de bulunmaktadır. Bu maddeler, H ve K iyonları, serotonin, histamin, prostaglandinler, P maddesi ve bradikinin gibi maddelerdir. Serotonin, histamin, H ve K iyonları ile prostaglandinler, arakidonik asit reaksiyonlarında dokuda, kininler plazmada ve P maddesi sinir sonlarında bulunur. (Thurmon ve ark., 1996).

Doku hasarı sonucunda bölgesel olarak, ATP, H ve K iyonları, prostaglandinler, bradikinin ve sinir büyüme faktörleri salınır. Lenfositler, nötrofiller ve makrofajlar, sitokinler yani interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF) salınır. Mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin ve serotonin (5-hidroksitriptamin)'in lokal konsantrasyonunu artırır. Sempatik sinir lifleri, bölgesel yangısal yanıtı artıran yangı mediyatörlerini (ketakolaminler, nöropeptid Y) salgılar. Primer afferent sinir lifleri, nöropeptitleri (P Maddesini) salgılayarak mast hücrelerinin degranülasyonuna, bölgesel damar genişlemesine ve plazmanın damar dışına çıkmasına neden olarak yangısal yanıtın ve çevre dokuda aşırı duyarlılığın yayılmasını sağlar. (Sekonder hiperaljezi). Bu maddelerin oluşumuyla birlikte yüksek eşikli nosiseptörler, düşük eşikli nosiseptörlere dönüşür. (Muir III, W.W., 2009).

Primer (birincil) hiperaljezi, doku hasarının olduğu bölgede, sekonder (ikincil) hiperaljezi ise doku hasarına komşu bölgede ortaya çıkar. Primer hiperaljezi, doku hasarından hemen sonra oluşur ve bölgedeki ısı ve mekanik uyarılara duyarlılık artar. Sekonder hiperaljezi, geç ortaya çıkar ve sadece ısı uyarısına karşı artmış

duyarlılıkla ilgilidir. Sekonder hiperaleji, hem periferik duyarlılığa hem de MSS'de değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan daha karmaşık bir yapıdadır. (Aldemir, T., 2000). (Şekil 1.5).



**Şekil 1.5** Perifer duyarlılığın oluşumu (Gaynor J.S., Muir III W.W., 2009)

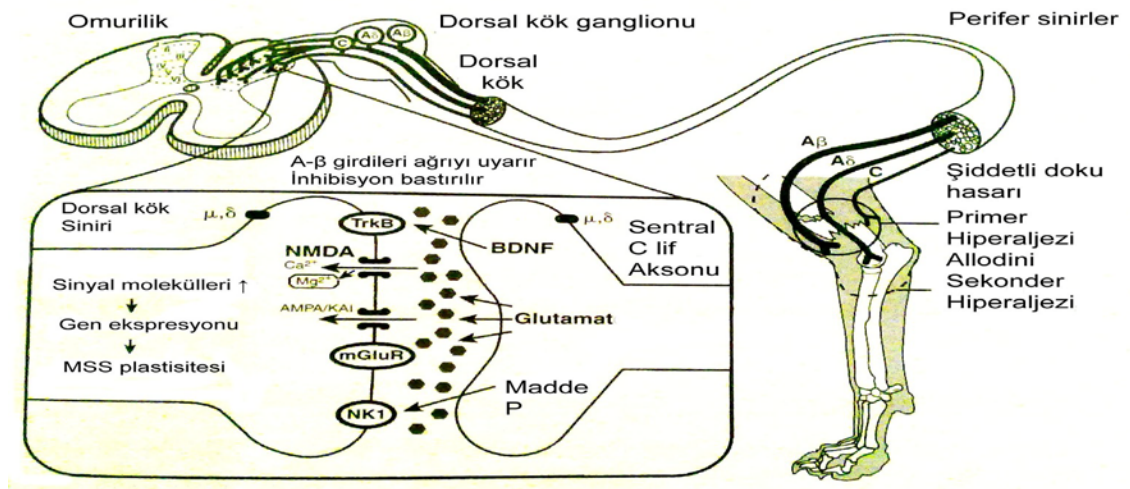
### 1.2.5. Sentral Duyarlılık

Hardy ve ark., ilk kez sekonder hiperalejinin omurilikteki değişiklikler sonucu geliştiği hipotezini ileri sürmüştür. Buna göre, hasar bölgesinden iletilen nosiseptif bilgiler arka boynuz nöronlarında duyarlılığa yol açmaktadır. Duyarlılığın gelişmesi, sinaptik etkinliğin artmasına, tonik inhibisyonun azalmasına, yeni sinapsların oluşmasına bağlanmaktadır.

Woolf, periferik hasardan sonra yüksek eşikli afferent iletilen uyarının, tonik inhibitör mekanizmaları baskıladığını ve arka boynuz reseptif alanlarında uzun süreli değişikliklere yol açtığını ileri sürmüştür. Sentral duyarlılık olarak adlandırılan bu olay düşük eşikli afferent liflerle iletilen, ağrılı olmayan uyarıların nosiseptif spinotalamik nöronların aktivasyonunu kolaylaştırmasıyla açıklanmaktadır. Sentral duyarlılık ve sekonder aşırıduyarlılık sonucu klinik bulgu olarak; ağrı şiddetinin artması, allodini, ipsilateral ve kontrateral fleksiyon reflekslerde artma ve bölgesel sempatik tonusta değişiklikler ortaya çıkar. Hasar gören bölgenin hareket ettirilmesi ağrıyı daha da arttırır. (Aldemir, T., 2000).

Ağrı olgusu birden fazla mekanizma aracılığı ile oluşturulduğu için, özel bir ağrıya neden olan mekanizmayı belirlemek zordur. Bu nedenle de tek bir analjezik ajanın

standart dozda uygulanmasının bütün olgularda etkili ağrı kontrolü sağlaması beklenemez. Hedef, fizyolojik ağrıya ilişkin koruyucu ve adaptasyonu sağlayıcı önlemler alınırken, patolojik ağrıyı azaltmak olmalıdır. Buradan yola çıkarak, terapötik yaklaşımlarda başarıyı artırmak için geliştirilen yöntemlerden birisi, *preemptif analjezi*dir. Preemptif analjezi, hayvan daha ağrıyı duymaya başlamadan önce analjeziklerin kullanılmaya başlamasıdır. Herhangi bir analjezik ajan uygulanmamış olan hayvanda cerrahi girişime ilişkin olarak oluşan noksiyus uyarılar, omurilik içerisinde ağrıyı şiddetlendiren kimyasal mediatörlerin ortaya çıkışına neden olur. Bu durum *Windup fenomeni* olarak isimlendirilir. Preemptif analjezi uygulandığında, kimyasal mediatörler şekillenmediğinden ağrının önüne geçilmiş olacaktır. (Koç ve ark., 2012b). (Şekil 1.6).



**Şekil 1.6** Sentral duyarlılığın oluşumu (Gaynor J.S., Muir III W.W., 2009)

### 1.3. Kanser Ağrısı

Kronik ağrı, hayvanın yaşam kalitesini etkiler. Genellikle kronik ağrı, osteoartrit veya kanser ile ilişkilidir. Gözden kaçan diğer yaygın nedenlerse, interstisyel sistit, diş ve diş eti hastalıkları, uzun soluklu dermatitis ve yaralardır. (Robertson, S.A., 2007b). Her tümör ağrılı olmadığı gibi, aynı tip tümöre sahip hayvanlar arasında bile görülen ağrı farklıdır. Genel olarak, tümürlü kedi ve köpeklerin % 30'unda diagnoz sırasında belirgin ağrı gözlenebilmektedir. Tümörden kaynaklanan ağrılar, tümörün bulunduğu bölgeye bağlı olup sırasıyla ağız boşluğu, kemik, ürogenital sistem, göz, burun, sinir kökü, gastrointestinal sistem ve deridir. (Duncan ve Lascelles, 2007).

Primer veya sekonder tümörden kaynaklı kanser ağrısında, doku yıkımlanması, yangı, basınç, iskemik nekroz ve gerilmelerden dolayı ağrı oluşabilir. Kanser hastaları, tümörün yerleşimi ve tipine bağlı olarak ağrının çeşitli tiplerini

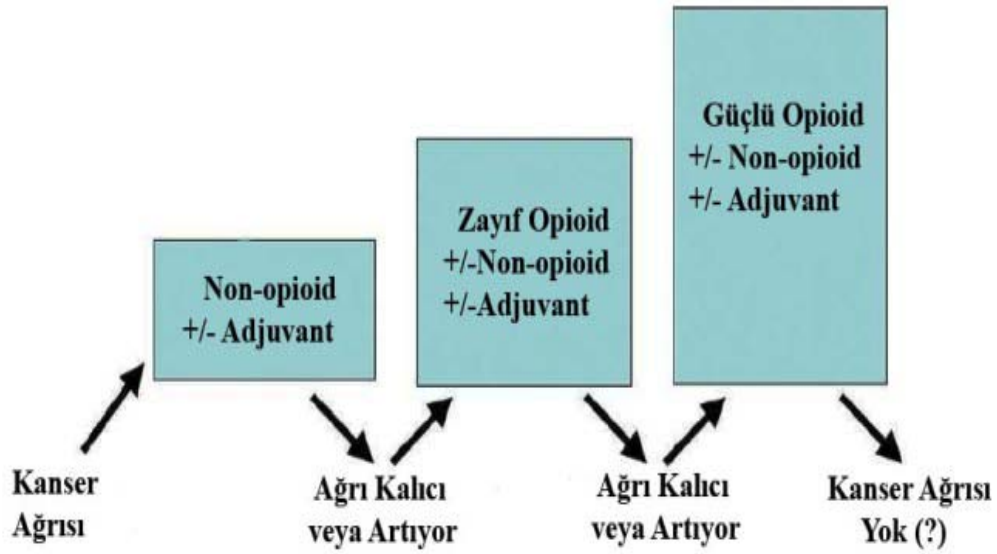
duyumsayabilir.(Çizelge 1.2). Somatik ağrı, yumuşak doku hasarı, kemik, eklem ve deriden köken alır. Visceral ağrı, organların gerilme, genişleme, hasar ve yangısından oluşabilir. (Grant, D., 2006c). Somatik ve visceral ağrı, perifer nosiseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak ve nöroanatomik yollardan iletilen nosiseptif ağrının alt grubu olarak kabul edilir. (Önal, A., 2000). Nöropatik ağrı, tümörün perifer veya sentral sinirlere yayılması veya aksonların sıkışmasından kaynaklanır ve kanser ağrısında görülen ağrılardandır. (Grant, D., 2006c).

Ağrı, hastalarda stresi arttırabilir. Uzayan stres, iyileşmede gecikmeye, kardiyovasküler ve pulmoner sistem, sıvı hemostazı, gastrointestinal sistem fonksiyonlarında olumsuz etkilere neden olabilir. Ayrıca bilindiği üzere cerrahi girişim sonrasında, sitokin, hormon ve yangısal maddelerin salınmasına bağlı olarak doğal öldürücü (natural killer-NK) hücre aktivitesi gibi immun sistemde baskılanma görülür. NK hücre aktivitesinin baskılanması metastazı arttırabilir. Bu nedenle uygun perioperatif ağrı kontrolü, metastazik sekellere karşı koruyucu olabilir. (Duncan ve Lascelles, 2007).

Ağrı yönetiminde amaç, hastayı olabildiğince ağrıdan kurtarmaktır. Bunu sağlamak için:

- Duyusal uyarımı engellemek veya nosiseptif uyarımı değiştirerek nosisepsiyonu azaltmak,
- Ağrının MSS tarafından algılanmasını azaltmak,
- Korku ve stresi azaltmak,
- Ağrıdan dolayı oluşan hareketsizliği azaltmaya yönelik girişimde bulunmak,
- Rahat ortam sağlamak ve erken dönemde hareketi sağlamak gerekir. (North ve Banks, 2009).

Kanser ağrı yönetiminde Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization) belirlediği kullanılacak ilaçlarda genel yaklaşım (Şekil 1.7) ve ağrı uyarılma aşamalarına göre kullanılacak ilaçlar (Çizelge 1.3) ise şu şekildedir:



**Şekil 1.7** Kanser ağrı yönetiminde genel yaklaşım (Withrow S.J., Vail D.M., 2007)

**Çizelge 1.3** Uyarılma aşamalarına göre ilaçlar (North S., Banks T., 2009)

Nosisepsiyon Aşaması	Etkiyen İlaçlar	Etkime Şekli
Çevirim (Transdüksiyon)	Opioidler, NSAİ, Lokal Anestezikler	Nosiseptörlerin periferik duyarlılığını inhibe ederler.
İletim (Transmisyon)	Lokal Anestezikler, $\alpha$ -2 Agonistler	Sinir veya omurilik tarafından tüm uyarımları kesintiye uğratırlar.
Düzenleme (Modülasyon)	Opioidler, Lokal Anestezikler, $\alpha$ -2 Agonistler, Trisiklik Antidepresanlar, Kolinesteraz İnhibitörleri, NMDA Antagonistleri, NSAİ	Nosiseptörlerin sentral duyarlılığını inhibe ederler.
Algılama (Persepsiyon)	Opioidler, Benzodiazepinler, $\alpha$ -2 Agonistleri, Genel Anestezikler	Ağrı algısını inhibe edebilirler. Ağrı algısını inhibe eder.

**Çizelge 1.2** Tümör ve ağrı şiddetleri (Withrow S.J., Vail D.M., 2007)

TÜMÖRLER	AĞRI ŞİDDETi	AÇIKLAMA
Primer Kemik Sarkomu	Orta-Şiddetli	En fazla görülen osteosarkomdur. Litik ve proliferatif yapılanmadan dolayı çok şiddetli ağrı oluşur.
Eklemler	Orta-Şiddetli	Primer olarak kapsüller daralma, kemik invazyonu (sinoviasarkom gibi), tümör yayılımından şiddetli ağrı vardır.
Metastazik Kemik	Orta-Şiddetli	Meme ve anal bezden, prostat, akciğer ve idrar kesesinden gelir. Omurilik ve uzun kemikler etkilenir. Çoğu ağrılı ve litiktir, prostat kaynaklı proliferatiftir. Kedilerde parmak metastazından kaynaklanan akciğer karsinomaları bildirilmiştir.
Multiple Myeloma	Orta-Şiddetli	Ortak özelliği tamamen osteolitik lezyonlardır (omurga, uzun kemiklerin). Patolojik kırıklar risklidir. Yumuşak doku bileşeni veya patolojik kırıklar, omuriliği sıkıştırır ve nöropatik ağrıya neden olabilir.
Oral	Hafif-Şiddetli	Çoğunluğu kemik yıkımlanması ve yumuşak doku yangısına neden olur. Köpeklerde melanoma, SCC ve fibrosarkoma, kedilerde SCC en fazla görülenlerdir.
Nasal	Hafif-Şiddetli	Ağrıya bağlı olarak çevre dokularda invazyon ve yıkımlanma olur, orbital ve MSS ağrısı da görülür.
Üriner	Hafif-Şiddetli	Doku invazyonu ve yangısı, spazm, üriner obstrüksiyon veya renal kapsül daralmasından ağrı oluşur. Sekonder enfeksiyon yaygındır.
Prostat	Hafif-Şiddetli	Üriner tümörlerle aynıdır.
Vaginal	Orta-Şiddetli	Üriner tümörlerle aynıdır.
Meme Bezi	Yok-Şiddetli	Yangısel karsinomalar çok ağrılıdır ve hepsinde ağrı görülür. Lenfatik tıkanmada ağrıya neden olur.
Pleural-Peritoneal Karsinomatozis	Orta-Şiddetli	Mezotelioma, sarkoma, karsinoma gibi çeşitli tümörlerden kaynaklanır. Serozal yayımda diffuz ağrı oluşur.
Mast Hücre ve Deri	Yok-Şiddetli	Degranülasyon ve peritümöral yangı oluştuğunda çok ağrılıdır. Ülseratif ve yangılı karsinomalarda da ağrı fazladır.
Pankreatik Karsinoma	Orta-Şiddetli	İnsanlarda, sinir invazyonu nedeniyle çok ağrılıdır. Hayvanlarda da ağrı önemli belirtilerdedir.
Karaciğer ve Dalak	Yok-Şiddetli	Primer veya metastazik odaklardan kapsüller daralma şiddetli vicseral ağrıya neden olur.
Orbital	Orta-Şiddetli	Primer olarak orbital, sekonder olarak oral veya sinonasal invazyondan olur. Ağız açıldığında ağrı artar.
Kulak	Hafif-Şiddetli	Özellikle sekonder enfeksiyon bulunduğu dış kulak yolu tümörlerinde ağrı şiddetlidir. Orta kulak tümörleri, kemik yıkımlanması olduğunda şiddetli ağrı gösterir ve ağrı ağız açılırken artar.
Merkezi Sinir Sistemi	Orta-Şiddetli	Primer olarak MSS tümörleri veya meninkslerin veya sinirlerin karsinoma, melanoma gibi tümörlerinin yayılmasıyla veya sinonasal tümörlerin sıçramasıyla oluşur. İnsanlarda beyin tümörlerinde başağrısı görülmektedir.
Brachial Pleksus	Hafif-Şiddetli	Doğrudan nöropatik veya nörojenik ağrıdan dolayı şiddetli ağrı oluşabilir.

## 1.4. Opioid Analjezikler

### 1.4.1. Opioidler

Tüm opioid analjezikler, kimyasal olarak haşhaşın yani *Papaverum somineferum*'un olgunlaşmamış meyvelerinin erken dönemde çizilmesiyle sızan sıvıdan elde edilir. Rafine edilmemiş bu özüte *opium* denir ve 20 civarında doğal farmakolojik olarak aktif maddeden oluşur. Bu özütte bulunan alkaloidlerin en önemlileri morphine, codeine, thebaine, papaverine ve narcotinedir. Bu doğal ajanlar *opiatlar* olarak tanımlanır. Opiatların, birçok yarı sentetik ve sentetik analogları klinik kullanım amacıyla geliştirilmiştir. Bu sentetik ajanlar için ise *opioid* terimi kullanılmaktadır. (Koç ve ark., 2012b, Lamont ve Mathews, 2007).

Opioidler, ağrı sağaltımında en temel ögedir. Akut travma, cerrahi girişimler, ağrılı hastalıklar, uzun süre sağaltım gerektiren kronik ağrılı hastalarda ağrı sağaltımında yaygın kabul görmüştür. (Lamont ve Mathews, 2007).

### 1.4.2. Opioid Reseptörleri

Opioidler etkilerini, özel opioid reseptörlerini kullanarak gösterirler ve endojen opioid peptitleri olarak bilinen moleküller ile oluştururlar. Başlıca 3 adet opioid reseptörü bulunmaktadır. Bunlar mü ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) ve delta ( $\delta$ )dır. Bu reseptörlerin alt tipleri de bulunmaktadır,  $\mu$  reseptörünün alt tipleri  $\mu$ -1,  $\mu$ -2,  $\mu$ -3, delta reseptörünün alt tipleri  $\delta$ -1,  $\delta$ -2,  $\kappa$  reseptörü alt tipleri ise  $\kappa$ -1a,  $\kappa$ -1b,  $\kappa$ -2,  $\kappa$ -3'dür. (Lamont ve Mathews, 2007). Bunların yanı sıra 2 adet daha reseptör bulunmaktadır. Bunlardan biri epsilon reseptörüdür ( $\epsilon$ ) ve hormonal etkilerden sorumludur. Diğeri ise sigma reseptörü ( $\sigma$ ) olup huzursuzluk, halisünasyon, solunum ve vazomotor stimülasyona neden olur. (Erdine, S., 2000b).

Genel olarak  $\mu$  reseptörü, en fazla analjezik etki sağlayan reseptördür ve yine opioid enjeksiyonuna bağlı olarak en çok yan etkiye sahip reseptördür.  $\delta$  reseptörünün analjezik etkisi zayıftır ancak bazı durumlarda  $\mu$  reseptörü aracılığıyla antinösetif etki gösterebilir.  $\kappa$  reseptörü analjezik etkisini yerleşmiş olduğu birçok bölgede, özellikle MSS ve perifer sinirlerde gösterir. Klasik opioid reseptörlerinin aksine nosiseptin reseptörleri, tipik opioid analjezisi sağlamaz, antiopioid (pronosiseptif) etki sağlarlar. (Lamont ve Mathews, 2007).

### 1.4.3. Endojen Reseptör Ligandları-Molekülleri

Endojen opioid peptitler, doğal olarak MSS'te üretilen ve adrenal bezler gibi vücudun birçok yerinde bulunan küçük moleküllerdir. Endojen opioid peptitlerin 3 farklı türü saptanmıştır. Bunlar enkefalinler, dinorfinler ve  $\beta$ -endorfinlerdir ve her biri farklı öncül polipeptitten, proenkefalin, prodinorfin, proopiomelanokortinden üretilirler. Bu 3 peptit arasında büyük ölçüde yapısal olarak benzerlik vardır ve her bir peptit  $\mu$ ,  $\kappa$  ve  $\delta$  reseptörlerine farklı ilgi gösterir. Hiçbiri tek bir reseptöre bağlanmaz ve yine hiçbiri nosiseptin reseptörüne ilgi göstermezler. Fonksiyonlarını, nörotransmitter, nöromodülatör bazen de nörohormon olarak gösterirler. Mezensefalonun Periakuaduktal gri maddesi gibi beyinin bazı bölgelerinde elektrik uyarısını keserek analjezi sağlarlar. (Lamont ve Mathews, 2007).

Genel olarak Orfanin-FQ olarak bilinen nosiseptin, bir endojen moleküldür ve son keşfedilen reseptördür. Pronosiseptinden oluşur ve diğer endojen opioid peptitlerle aminoasit sekansı açısından benzerlik gösterir. Bu benzerliğe karşın nosiseptin özel olarak kendi nosiseptin reseptörüne bağlanır ve diğer reseptörlere ilgi duymaz. Nosiseptinler, pronosiseptif etki gösterirler yani diğer peptitlerin oluşturduğu analjezik etkiyi azaltırlar, hiperanaljezik etki oluştururlar. (Lamont ve Mathews, 2007).

Yeni bulunan endojen opioid peptitlerden diğerleri endomorfine- 1 ve endomorfine-2'dir. Öncül peptitleri daha bulunamamış olup, reseptörüne yüksek ilgi göstermektedirler. Endomorfine-1, küçük tetrapeptitlerdir ve yapısal olarak diğer peptitlerle bağlantıları bulunmamaktadır. (Lamont ve Mathews, 2007).

Opioid agonistler bir sinirsel opioid reseptörüne bağlandığında, sinir aktivasyonunu azaltırlar. Opioid reseptörleri, membran reseptörlerinden G proteinine bağlıdır ve sinir hücresinin aktivitesini değiştirirler. Bu değişimi, adenil siklaz ( siklik adenosin monofosfat) aktivitesini durdurarak, fosfat iyon (K) akımını aktive ederek, kalsiyum iyon (Ca) akımını engelleyerek sağlarlar. (Lamont ve Mathews, 2007).

Presinaptik düzeyde, Ca iyon akışını azaltıp, dorsal boynuzun primer afferent liflerinde P maddesi gibi transmitter maddelerin salınmasını azaltırlar. Böylece nosiseptif uyarımın sinaptik geçişine engel olurlar. Postsinaptik etkilerini, K iyonlarının hücre dışına çıkışını arttırarak omuriliğin projektör sinirlerinde hiperpolarizasyona neden olarak ve ascendens nosiseptif yolları inhibe ederek gösterirler. Üçüncü etki şekilleri ise, Periakuaduktal gri maddedeki supraspinal descendens antinosiseptif yolların reseptör sayısını arttırmaktır. Bu sistem, GABAerjik sinirlerin tonik inhibisyonu tarafından oluşturulur ve opioid reseptörlerin

aktivasyonu, bu inhibitorik etkinin baskılanması ve descendens antinosiseptif iletimin artırılmasıyla gösterilir. Bu hücrel durum  $\mu$  reseptörleri ile gerçekleştirilir. (Lamont ve Mathews, 2007).

#### 1.4.4. Opioidlerin Yan Etkileri

Merkezi sinir sisteminin opioid analjeziklere yanıtı türler arasında farklılıklar göstermektedir. Bunlar sadece farmakokinetik farklılıklardan kaynaklanmaz. Bu değişikliklerde hayvanın mizacı, genel durumu, ağrının bulunup bulunmaması, ilacın dozu, ilacın veriliş yolu ve ilaç şekli de etkilidir. (Lamont ve Mathews, 2007).

Özellikle morfin gibi sistemik uygulanan opioidler, köpeklerde, maymunlarda ve insanlarda MSS depresyonu yaratabilir. Bu türlerde sedasyon oluşturabilirken, kedi, at, koyun, keçi, domuz ve ineklerde merkezi sinir sisteminde lokomotor sistem aktivitesi ve telaş gibi uyarıcı etkileri vardır. Bu farklılığın nedeni tam olarak açıklığa kavuşturulmasa da, bu türlerde opioid reseptörlerinin beyinde farklı konsantrasyonda ve dağılımda olabileceği sanılmaktadır. (Lamont ve Mathews, 2007).

Hipotalamik termoregülatör sistem opioidlerden etkilenir. Hipotermi en fazla görülen etkidir ve daha çok perioperatif süreçte MSS'ni deprese eden diğer ilaçların kullanıldığı durumlarda ortaya çıkar. Kedilerde, atlarda, domuzlarda ve ruminantlarda ise daha çok hipertermiye neden olurlar. Hiperterminin oluşumunda, opioidlerin MSS'de oluşturduğu aşırı heyecandan kaynaklanan kas kontraksiyonlarının neden olduğu düşünülmektedir. Hızlı solunum, hipotermi başlangıcındaki etkiyi azaltmak amacıyla oluşur ve daha çok köpeklerde görülen bir etkidir. (Lamont ve Mathews, 2007).

Bulantı ve kusma, medulladaki postrema alanında bulunan 'kemoreceptor trigger zone'un doğrudan uyarılması sonucu ortaya çıkar. Bu uyarım vestibüler sistemin uyarılması yoluyla da ortaya çıkabilir. (Koç ve ark., 2012b). Atlar, tavşanlar, ruminantlar ve domuzlarda bu etki görülmezken, kedilerde doz aşımına bağlı olarak nadiren görülür. Köpeklerde ise postoperatif dönemde özellikle hızlı i.v. morfin enjeksiyonu sonrası veya ağrının bulunmadığı durumlarda görülür. (Lamont ve Mathews, 2007).

Opioidler, medullada bulunan öksürük merkezini doğrudan baskılar.  $\mu$  ve  $\kappa$  reseptörlerine etkileyen ilaçların etkisi daha kuvvetliken,  $\delta$  reseptörüne etkileyen

ilaçların etkisi daha azdır. Güçlü opioidlerin bu etkileri diğerlerine göre fazladır. Kodein, hidrokodon, butorfanol gibi ajanlar bazen antitussif etkileri için reçete edilirler. (Lamont ve Mathews, 2007, Koç ve ark., 2102b). Pulmoner ödemli köpeklerde morfinin yararlı etkisi vardır. Bu etkisini ödem oluşumuna neden olan hidrostatik basıncı azaltması dolayısı ile pulmoner venöz basıncı azaltması ile gösterir. (Hansen, B., 2000).

Morfinin immun sisteme olan etkisi azdır. Hayvanlarda, doğal öldürücü (natural killer-NK) hücrelerin sitotoksik etkilerini baskılar, tümör hücrelerinin büyümesini hızlandırır. (Erdine, S., 2000 b).

Morfin, hipotalamustan gonadotropin saliverici hormon ve kortikotropin saliverici hormon salınımını engeller. Bu da dolaşımda luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve kortikotropin seviyesini düşürür. Kortikotropinin azalması dolaşımdaki kortizolün azalmasına neden olur. (Papich, M.G., 2000).

Okülomotor nükleusta sinirsel uyarıma neden olan opioidlerin stimülatör etkisiyle myosis oluşur. Kedilerde ve diğer bazı türlerde mydriasis görülür. Okülomotor nüklear kompleksteki aktivite bu etkiyi arttırır, ancak ketakolaminlerin salınmasındaki artış nedeniyle maskelenebilir.

Doza bağlı olarak opioidler, ventilasyonu baskılar. Beyinde respiratör merkeze doğrudan etki edemeyen  $\mu$  - 2 reseptörü başlıca rolü oynar. Bu etkilerini, solunum merkezinin karbon dioksit duyarlılığını azaltarak, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncını arttırarak ve atılmasını engelleyerek gerçekleştirirler. Solunum depresyonu ve hiperkapni oluşumunda özellikle anestezideki hastalara, opioidlere ek olarak sedatif veya analjeziklerin verilmesi etkilidir. İnsanlar, hayvanlara göre hipoventilasyona daha yatkındırlar. (Lamont ve Mathews, 2007).

Normal dozlar uygulandığında opioidlerin çoğu kardiyak atım, kardiyak ritim ve arteriyel kan basıncına çok az etki ederler. Bradikardi, medullar vagal uyarım nedeniyle oluşabilir ve antikolinergik sağaltımla düzeltilebilir. Bu durum geriatrik hastalarda bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Çünkü yavaş kalp atımı, myokardın oksijen tüketimini azaltır ve daha güçlü kalp atımları sağlar. Morfin ve meperedin gibi bazı opioidler hızlı İ.V enjeksiyon nedeniyle histamin salınımına dolayısı ile hipotansiyon ve vazodilatasyona neden olabilirler. (Koç ve ark., 2012a).

Opioidler gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerini, myenterik pleksusta bulunan  $\mu$  ve  $\delta$  reseptörleri ile gösterirler. Opioid verilmesini takiben daha az olarak köpeklerde

ve kedilerde uyarım oluşturarak defekasyona neden olurlar. Kanser gibi kronik ağrıya neden olan uzun süreli kullanımlarda ise, gastrointestinal düz kaslarda oluşturdukları spazm nedeniyle kontipasyon ve predispoze hastalarda ileus oluştururlar. Atlarda ve ruminantlarda ise bu durum kolik ve ruminal timpani şeklinde görülebilir. Özellikle fentanil ve morfinin, insanlarda safra kanalı basıncının arttırmasına bağlı olarak Oddi sphincterinde kasılmalara yol açtığı görülmüşse de bu yan etkinin görülme olasılığı düşüktür. Yapısal farklılıklarda düşünülecek olursa, kedi ve köpeklerde bu yan etkilerin oluşabileceği düşünülse de, bu yönde yapılan çalışmalarda herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. (Lamont ve Mathews, 2007).

Özellikle nöroaksiyal kullanılan opioidler, doza bağlı olarak kasılmayı baskılayarak üriner retensiyon ve idrar miktarında değişimlere neden olabilirler. Değişen renal tübüler fonksiyona bağlı olarak artan antidiüretik hormon salınımı nedeniyle -agonistlerinin oligüri oluşturduğu bilinmektedir. Plazma atriyal natriüretik peptidin dolaşımdaki miktarının artması, morfine bağlı antidiüresis oluşumunda rol oynar. Antidiüretik hormon salınımının inhibisyonu, -agonistlerinin diüretik etki oluşturmasını sağlar.  $\kappa$ -agonistlerinin bir diğer etkisi ise, renal  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptörlerini uarması yoluyla oluşmaktadır. (Lamont ve Mathews, 2007).

#### 1.4.5. Morfin (Morfin sülfat, Morfin klorür):

Klinik olarak kullanılan hemen tüm opioidler, analjezik etkilerini  $\mu$ -reseptör antagonisti olarak gösterirler. Bu tip opioidler tam veya güçlü agonistler olarak değerlendirilirler. Bunun dışında bazı opioidler  $\kappa$ -reseptör agonistidirler,  $\mu$  ve/veya  $\delta$  reseptörlerine zayıf affinite gösterirler ve bunlar parsiyal agonist veya antagonist olarak sınıflandırılırlar. Tam  $\mu$ -agonistlerinin analjezik etkileri diğerlerine göre daha üstündür ve birçok türde şiddetli ağrının giderilmesinde tercih edilirler. (Lamont ve Mathews, 2007).

Morfin sadece  $\mu$ -reseptörüne değil, zayıfta olsa  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine de affinitesi olan bir opioid analjeziktir. Birçok sentetik türevleri üretilmesine ve özellik açısından bazı koşullarda morfinden daha iyi olmalarına karşın, ağrı giderimin de morfin kadar etkili değildirler. (Lamont ve Mathews, 2007).

Birçok türde morfinin başlıca metabolize olduğu yol, glukoronik aside bağlı konjugasyondur ve iki metabolite ayrılır, bunlar morfin- 3- glukoronit ve morfin- 6- glukoronittir. Kedilerde morfinin farmakokinetik özellikleri, köpek ve insanlardakine benzer ancak glukoronil transferaz düzeyi daha düşüktür. Bu da kedilerde morfinin metabolize edilmesinin yavaş olabileceğini ve farklı tip bir konjugasyon reaksiyonu

olabileceğini gösterir. Morfin- 3- glukoronitin, opioid reseptörlerine olan ilgisi azdır ancak bazı durumlarda uyarıcı etki sağlayabilir. Morfin- 6- glukoronit'in farmakolojik aktivitesi tüm türlerde aynıdır. Kronik morfin enjeksiyonlarında morfin- 6- glukoronit analjezi sağlayan aktif metabolittir. Morfinin çok az bir kısmı değişmeden idrarla atılır. Bu ana metabolitler glomerüler filtrasyonla atılırlar. İnsanlarda, böbrek bozuklukları morfin- 6- glukoronitin birikmesine neden olabilirken, karaciğer disfonksiyonlarında etkisi azdır. (Lamont ve Mathews, 2007).

Morfin birçok hastada orta ve şiddetli ağrıyı sağaltmak amacıyla kullanılabilen, ucuz ve etkili bir analjeziktir. Hem visceral, hemde somatik ağrıyı ortadan kaldırmada etkilidir. Uygulama yolları, İ.V.(yalnızca köpekte ve yavaş), İ.M., S.C., intraartiüler, epidural ve spinal enjeksiyon şeklindedir. (Koç ve ark., 2012b).

Diğer sentetik opioid analjeziklerle karşılaştırıldığında morfin hidrofilik yapıdadır. Fentanil ve oksimorfona göre kan-beyin bariyerini daha uzun sürede geçmesi etki süresinin uzamasını sağlar. Hızlı analjezik etki sağlamak amacıyla tek doz İ.V. uygulanmasının ardından etkisi 3- 4 saat kadar sürer. Yine yağda çözünmesi zayıf olduğundan epidural veya subaraknoid boşluğa verilerek kullanıldığında, etkisinin 12- 24 saat kadar sürmesine neden olur. (Lamont ve Mathews, 2007). Emilmeyi geciktirici özel kaplamalı oral formları da vardır. (Koç ve ark., 2012b).

Erken postoperatif dönemde hızlı bir analjezi sağlamak amacıyla, opioid analjeziklerin küçük boluslar halinde intravenöz verilmesi sıkca yapılan bir uygulamadır. Analjeziklerin damar içine verilmesi, oral veya kas içi uygulamaya oranla daha hızlı şekilde kanda en yüksek yoğunluğuna ulaşılmmasını sağlar, böylece emilim süreci kısalır. Temel yararı, analjezinin hızlı gerçekleşmesidir. Ancak aralıklı uygulamalar nedeniyle plazma ilaç yoğunluğunda dalgalanmalara neden olabilir. (Rawal, N., 2000). Köpeklerde İ.V. uygulanmasından sonra yarılanma ömrü 1.1- 1.6 saat ve dağılım hacmi 4- 7 lt /kg, sistemik olarak temizlenmesi 5 lt/ kg/ saat'tir. (Papich, M.G., 2000).

Intravenöz titre edilmiş bolus enjeksiyon, hızlı analjezi sağlamak amacıyla anestezi sonrası uyanma odaları, yanık servislerinde kullanılan mükemmel bir yöntemdir. Fizyoterapi, sargı değiştirilmesi sırasında ve kanser ağrıları için önerilmektedir. Titre edilmiş küçük opioid bolusları ile ağrı sağaltımının en önemli özelliği, kişiye özgü analjeziye ulaşılmasıdır. Dezavantajı hastaya ayrılan zaman ve ilgi artmaktadır. (Rawal, N., 2000).

### 1.4.6. Tramadol

Tramadol, Grünenthal tarafından 1962 yılında geliştirilmiştir ve ticari adı Tramal olarak 1977 yılında Batı Alman pazarına girmiştir. İnsanlarda, NSAİ ilaçlara bir alternatif olarak 1994 yılında İngiltere, 1995 yılında da ABD pazarına sunulmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), kanser ağrısının şiddetine göre seçilecek analjezik madde basamaklarında "zayıf ve güçlü" opioidler bulunmaktadır. İkinci basamak, tramadol, hidrokodon ve kodein gibi zayıf opioidlerdir. Tramadol diğer opioidler ile sınıflandırılmış olmasına karşın, hem opioid hem de monoaminerjik ikili etki mekanizmasıyla grubun atipik üyesi analjezik bir bileşiktir. (Skinner ve ark., 2009).

Tramadol, kodeinin sentetik derivativesidir ve opioid/monoaminerjik bir ilaç olarak sınıflandırılır. Zayıf  $\mu$ -reseptör agonistidir. Opioid etkisini, norepinefrin ve 5-hidroksitriptamin'in (serotonin) sinirsel gerialımını engelleyerek ve 5-hidroksitriptaminin (serotonin) salınmasını kesintiye uğratarak gösterir. Bu etki, sentral ketakolaminerjik yoldan ilacın analjezik etkisini oluşturur. Tramadol, akut ağrı ve kronik ağrıya neden olan osteoarthritis, fibromiyalji, diabetik nöropati, nöropatik ağrı, perioperatif ağrı gibi durumlarda görülen orta ve şiddetli ağrının sağaltımında kullanılabilir. (Lamont ve Mathews, 2007, Lascelles ve Gaynor, 2007).

#### 1.4.6.1. Farmakolojik Özellikleri

Tramadol, rasemik (Optik olarak inaktif, optik izomerlerin ekimoleküler karışımına verilen ad) bir karışımdan farklı farmakolojik özelliklere sahip iki enantiyomer % 50 (-) tramadol ve % 50 (+) tramadol'den oluşur. Her enantiyomer, farklı reseptörlere karşı değişik affinite gösterir. (+) Enantiyomer  $\mu$ -reseptörüne afinite gösterirken, (-) Enantiyomer  $\alpha$ -2 reseptörlerini tercih eder.  $\mu$ -reseptörüne afinitesi, morfinin %20-25'i kadardır ve  $\kappa$  ve  $\delta$ -reseptör afinitesi yoktur.  $\mu$ -reseptör afinitesi kodeinden 10 kat daha az ve morfine göre 6000 kat daha az olmasına karşın önemli aktif metaboliti M1'in (O-desmetil tramadol),  $\mu$ -reseptörüne afinitesi morfinden 300 kez daha azdır. Tramadolün tek başına opioide bağlı önemli bir analjezik etki yaratması beklenmez. (-) Enantiyomerin norepinefrinin geri alımına etkisi fazlayken, (+) enantiyomerin serotonin geri alınımına etkisi norepinefrine göre dört kat daha fazladır. (+) enantiyomer ve ( $\pm$ ) tramadolün, merkezi sinir sisteminde serotoninin presinaptik dışa atılımını arttırdığı görülmüştür. Bu ilaçların, trisiklik antidepresanlar gibi nörotransmitterlerin geri alım inhibisyonuna neden olarak ağrıya etkidikleri

bilinmektedir. Tramadolün analjezik etkileri, nalokson alımında ve  $\alpha$ -2 reseptör antagonisti yohimbinle tamamen tersine çevrilir. Analjezik etki, bir selektif serotonin-3 (5-HT<sub>3</sub>) reseptör antagonisti antiemetik ondansetronla santral ve periferik olarak azaltılabilir. Bu nedenle, tramadol tarafından sağlanan analjezi, enantiyomerlerin tamamlayıcı ve sinerjik eylemleri sonucu oluşur. (Skinner ve ark., 2009).

Tramadol, öncelikle N- ve O-demetilasyonla (faz I)ve O-demetillenmiş bileşiklerin konjugasyonu (faz II) yoluyla karaciğer tarafından metabolize edilir. (Skinner ve ark.). N- ve O-demetilasyonla iki metabolit; O-desmetiltramadol (M-1), N-desmetiltramadol (M-2) oluşur. M-1 metabolitinin konjugasyonundan ise, N – O didesmetiltramadol (M-5) oluşur. M-1 ve M-5 metabolitlerinin,  $\mu$ -reseptörüne afinitesi yüksektir. En önemli aktif metabolit M-1, ana ilaçtan 300 kat daha fazla  $\mu$ -opioid reseptör afinitesi gösterir. M-1 metabolitinin intravenöz verilmesinin ardından, güçlü antinosiseptif etkiler ürettiği görülmüştür. M-5 metaboliti yüksek polaritesi nedeniyle kan-beyin bariyerini geçemediğinden antinosiseptif etki, beyin ventrikülü içine M-5 metabolitinin doğrudan uygulanmasından sonra gözlenmiştir. Bu nedenle, in vivo olarak, (+)- M1 tramadolün,  $\mu$  -opioid türevi analjezik etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular, multimodal bir mekanizma ile tramadolün hayvanlarda antinosisepsiyona, insanlarda analjezi ürettiği hipotezine yol açmaktadır. (Grond ve Sablotzki, 2004).

Metabolitlerin kandaki konsantrasyonunu araştıran Giorgi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, M-2 ve M-5 metabolitlerinin kandaki konsantrasyonu M-1'e göre daha yaygın olarak görülmüştür. M-5 konsantrasyonu, M-2'den daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine Giorgi'nin atlarda tramadolün farmakokinetiği çalışmasında M-2 metaboliti, M-5 metabolite göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu farkın türler arasındaki ilaç metabolizmasının varyasyonunu yansıtabileceği düşünülmüştür. (Martignoni ve ark., 2006, Giorgi ve ark., 2009).

İnsanlarda 11 tanesi faz I ve 12 tanesi faz II (konjugasyon) metabolizması ile toplam 23 metaboliti belirlenmiştir. Bu metabolitlerden, enzimleri CYP2D6 ve CYP3A4 olan P- 450 (CYP450) sisteminde CYP2D6, türler arasında görülen farmakokinetik değişiminden sorumludur. (Skinner ve ark., 2009). Köpeklerde polimorfizm, propofol metabolizmasını etkileyen ve selekoksib metabolizmasında bulunan CYP2B11 ile sağlanır. (McMillan ve ark., 2008). Yine CYP2C41'in köpeklerde polimorfik olduğu gösterilmiştir. (Blaisdell ve ark., 1998).

Tramadolün biyotransformasyonu, köpeklerde % 99'dur. Kalan ilaç ise böbreklerden değişmeden atılır. Köpeklerde oral kullanımı sonrasında çabuk emildiği ve % 75

oranında biyoyararlanımı olduğu belirlenmiştir. Ancak kapsül formunun kullanımı zordur. (Gaynor, J., 2009) Kedilerde oral kullanım sonrası biyoyararlanımı % 60'tır ve 45 dk sonra pik konsantrasyona ulaşır. (Robertson, S.A., 2009). McMillan ve ark.'nın beagle'larda yaptığı biyotransformasyon çalışmasında, intravenöz (4,4 mg / kg) tramadolün dağılım yarı ömrü 0,32 saat, atılım yarı ömrü 1,80 saat ve oral uygulamanın ardından atılım yarı ömrü ise 1,71 saat bulunmuştur. Yine M-1 metaboliti açısından atılım süresi insanlarda 6,7 saat iken, köpeklerde 2,18 (+/- 0,55) saatle çok daha çabuk gerçekleşmiştir. Dağılım hacmi olarak, insanlarda 2, 7 lt/ kg iken, köpeklerde 3,42 (+/- 0,47) lt/ kg bulunmuştur. Tramadolün atılımı ise 35,58 (+/- 0,47) ml/ dk/ kg'dır. (McMillan ve ark., 2008). Kukanich ve Papich'in yaptığı çalışmada ise dağılım hacmi 3,01(+/- 0,45) lt/ kg, atılımı ise 54,63 (+/- 8,19) ml/ dk/ kg bulunarak yakın değerleri işaret etmektedir.(Kukanich ve Papich, 2004).

#### 1.4.6.2. Yan Etkileri

5-hidroksitriptamin (serotonin) gerialımını engellediği için, selegiline gibi monoaminoksidaz inhibitörleri kullanılan hastalarda veya nöbet geçmişi olanlarda kullanılmamalıdır. (Lamont ve Mathews, 2007). Kısa süreli kullanımda doz aşımına bağlı olarak bulantı ve kusma görülebilir. Köpeklerde uzun süreli kullanımda ise, kontipasyon veya diare oluşabilir. Kedilerde ise bu tip bir etki bilinmemektedir. (Gaynor, J., 2009). Klinik gözlemlere göre doza bağlı olarak kedilerde, pupillalarda dilatasyon ve huzursuzluk gibi opioid etkileri görülebilmektedir. Yine kedilerde yumuşak doku cerrahisinden sonra akut ağrı sağaltımında 2- 5 mg/kg i.v. kullanımı analjezik etkiler ortaya çıkarmaktadır. (Robertson, S.A., 2009).

#### 1.4.6.3. Avantajları

Genellikle, yan etkisinin az ve oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) veya geleneksel opioidlerden daha iyi tolere edilir olmasıyla tercih edilir. Allodini görülen hastalarda da kullanılabilir. (Gaynor, J., 2009). Ratlarda yapılan çalışmalarda analjezik dozlarda tramadolün, T lenfosit fonksiyonunu önemli ölçüde baskıladığı ancak tümör hücrelerine karşı sitotoksitede arabuluculuk ve viral enfeksiyona karşı bağışıklıkta önemli doğal öldürücü hücre aktivitesini değiştirmedeği görülmüştür. Bir başka çalışmada tramadolün, bağışıklık uyarıcı özellikleri gösterilmiştir. Morfinin aksine tramadol, opere edilmeyen farelerde doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırmıştır. Cerrahi girişim öncesi ve sonrası kullanılan tramadol, cerrahi ile indüklenen akciğer metastazı gelişimini engellemiştir. Kanseri hastalarında cerrahi girişim sonrası analjezik dozlarda tramadol ile cerrahiye bağlı T lenfosit

proliferasyonu bazal düzeylere dönmüş, ayrıca doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini arttırmıştır.

Tramadolün insanlarda, akut ve kronik ağrı sağaltımında etkili ve iyi tolere edilen bir analjezik olduğunu kanıtlanmıştır. Orta ve şiddetli akut ağrı sağaltımı için temel bir analjezik olarak önerilebilir. En sık görülen yan etkisi bulantıdır. Tramadol, doğum, ağrı, pediatrik cerrahi kliniklerinde, günlük olgularda, solunum depresyonu riski olan durumlarda, kardiyopulmoner fonksiyonu kötü olan, obez, yaşlı, sigara içenler hastalarda, toraks veya üst karın cerrahisi sonrasında, non-opioid analjeziklerin dikkatli kullanılması gereken ve düşük bağışıklık sistemine sahip ya da kanserli hastalarda kullanılmaktadır. (Grond ve Sablotzki, 2004).

#### 1.4.6.4. Kullanım Şekli

Kedi ve köpeklerde 3- 5 mg/kg, PO günde 2- 4 kez, 2- 4 mg/kg İ.V.-İ.M. günde 3- 4 kez kullanılabilir. Uzun süreli salınımlı tabletlerin günde 1 doz uygulanarak etkinlikleri ve farmakokinetiklerinin araştırıldığı çalışmalarda, yeterli derecede ilaç etkinliğine ulaşamadığı görülmüştür.(Giorgi ve ark., 2009). 4,4 mg/kg İ.V tek doz uygulanmasının ardından yeterli terapötik dozu sağlamadığı ve daha sık aralıklarla uygulanması gerektiği görülmüştür. (McMillan ve ark., 2008).

İnsanlardaki çalışmalarda, vajinal histerektomi sonrası tek intravenöz bolus kullanılan Tramadol'ün (50mg) analjezik etkisinin Buprenorfin'den (0.3mg) düşük olduğu, 50 mg'ın üstünde kullanılan Tramadol'ün ise birçok cerrahi girişim için yeterli olduğu görülmüştür. Yine Tramadolün, 50mg iki ya da üç intravenöz bolus dozunun, Morfinin (5mg) analjezik etkilerine benzer olduğu kabul edilmiştir. Tramadol 0,7- 2,5 mg / kg intravenöz olarak kullanıldığında, doza bağlı titremeyi, postanestezi derlenme şiddetini ve yaygınlığını önlediği görülmektedir. Kanser hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda analjezik etkisi Morfin ile karşılaştırılan Tramadolün, analjezik etkisinin iyi olmasına karşın doz aşımına bağlı oluşan kusma ve konstipasyon gibi yan etkileri giderildiğinde diğer ilaçlara üstünlük sağladığı görülmüştür. (Grond ve Sablotzki, 2004).

#### 1.5. Ağrının Değerlendirmesi

Veteriner hekimler olarak, tüm hastalıkların sağaltılamayacağını, insani bakımdan ve hayvan refahı açısından yaşam kalitesinin önemli olduğunu unutmamalıyız. Hastanın

çıkarları için tıbben yapılabilecek olanı sağlamak zorundayız. Genellikle, başlıca hedefimiz hastalığın sağaltımıdır, rahatlık ikincil bir hedef gibi görülebilir, “Yapabileceğimiz her şeyi yaptık, onu rahat tutmaya çalışın” gibi ifadeler bir başarısızlık olarak düşünülebilir. Ancak hastalığın sağaltılabilir olup olmadığı yanında, hastaların rahatlığının sağlanması da büyük önem taşımaktadır. (Robertson, S.A., 2007 b). Hayvanları ile çalışanların temel amaçlarından biri de ağrıyı gidermektir. Hayvanların ağrı değerlendirmesi, başarılı bir ağrı yönetimi için gerekli ancak kolay değildir. Ağrı sağaltımında girişimlerin etkinliğini değerlendirmek, tanımak ve bir şekilde ölçmek gerekir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (the International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılan tanımlamada “Duygu, dil, kendini anlatma ve raporlamanın, ağrının temel bileşenleri” olduğunu söyler. Hem duyuşsal hem de duygusal bileşenleri ile çok boyutlu karmaşık bir deneyim olmasına karşın, bebekler ve hayvanlar acılarını bu şekilde ifade edemez. Bu ikilem nedeniyle, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği ağrı tanımına önemli bir not eklemiştir: “Hiçbir şekilde iletişim yetersizliği, bireyin ağrı duymamasını ve uygun ağrı giderici sağaltıma gereksinimi ortadan kaldırmaz.”(Robertson, S.A., 2007 a).

Ağrı, bir yaralanmayı ve duyumsanmasını, yaralanmaya karşılık davranışsal ya da biyolojik değişikliklerin ortaya çıkmasını gerektirir. Hayvanlar her ne kadar ağrının algılanmasını sözlü olarak açıklayamasa da, nörolojik yolların kullanılması ve ağrı uyarım sürecinin oluşumu aynı olduğundan, ağrı algısı insanlarda ve hayvanlarda benzerdir. Bu nedenle ağrının tanısında kullanılacak en iyi yöntemlerden biri, insanlarda ağrılı olduğu bilinen bir girişimin hayvanlarda da ağrı yaratacağını varsaymaktır. (Grant, D., 2006 a, Koç ve ark., 2012b).

Eskiden ağrının hayvanlar için yararlı olduğu düşüncesi kabul edilmekteydi. Bu düşünceye göre, analjeziklerin kullanımı hastalıkla ilgili belirtileri maskeler ve gereksiz aktiviteye neden olduğudur. Ağrı, daha fazla doku hasarına neden olan aktiviteyi engelleyerek yararlı bir amaca hizmet eder. Artık günümüzde kabul edilen ise ağrının yararlı fonksiyonunun olmadığı, aksine hayvan için zararlı olduğudur. Ağrı sağaltımı yapılmamış hayvanlarda, artan korku ve anksiyete, kardiyovasküler fonksiyonlarda azalma, iştah azalması, yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon riski, yaygın intravasküler koagülopati gelişimi normalden yüksektir. Hasta çocuklarda yapılan birçok çalışma, ağrı sağaltımı yapılanların hayatta kalım oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir. (Mckelvey ve Hollingshead, 2003).

Sürekli olan ağrı deneyimi iyileşme sürecini kötü yönde etkiler. İnsanlarda akut ağrının kronik ağrıya dönüştüğü ve akut ağrı sağaltılırsa kronik ağrının

gelişemeyeceği bilinmektedir. Ağrı deneyimi, fizyolojik negatif etkilerinin yanında insancıl yönden de doğru değildir. Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, hayvanların noksiyus uyarılardan kaçındığını göstermiştir. (Mathews, K.A., 2000).

Günümüzde hayvanlarda kullanılan anesteziklerin hiçbiri, belirgin postoperatif ağrı kontrolü sağlamamakta, iyi analjezik etkiye sahip olduğu bildirilen meperidin, ketamin gibi ilaçların, karşılaşılan şiddetli postoperatif ağrılarda yeterince etkili olmadığı ya da etki sürelerinin az olduğu görülmüştür. (Koç ve ark., 2012b) Veteriner cerrahideki gelişmeler, cerrahların hastalarının ömrünü uzatmak ve yaşam kalitesini geliştirmek için giderek daha karmaşık ve invaziv cerrahi işlemleri başarıyla gerçekleştirmelerini sağlasa da, ne yazık ki, ağrı sağaltımındaki gelişmeler, bu ilerlemelere etkin bir şekilde ayak uydurmuş değildir. Sadece felsefi önerme olarak 'hayvan ağrı duyar ve sağatılmalıdır' yeterli değildir. Klinisyen, hayvanın ne zaman ağrı duyduğunu anlamak, analjezik ajanları ve uygulama tekniklerini seçme durumuyla karşı karşıyadır. (Lamont L.A., 2002).

Tüm ağrılar öznedir ve hiç kimse başka bir kişinin ağrısını hissedemez. Ağrı davranışları türler arasında büyük ölçüde değişir. Bir tür içindeki hayvanlar arasında bile benzersiz olduğu opioid reseptörlerin sayısı, morfolojisi ve dağılımı açısından açıktır ve bunlar genetik olarak belirlenir. Bu farklılıklar, ağrı toleransı ve analjezik ilaçların yanıt aralığını açıklayabilir. Çeşitli aygıtlar (palpometers), mekanik nosiseptif eşik testi, kediler ve köpeklerde hem primer (hasar) hem de sekonder(uzak bölgelerde) hiperaljezinin değerlendirilmesinde yararlı tekniklerdendir. (Robertson, S.A., 2007 a). Yine fizyolojik bilgiler, tam olmamakla birlikte, noksiyus uyarıma karşı yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Örneğin kalp atım ve solunum sayısı, rektal ısı, plasma kortizol ve  $\beta$  - endorfin konsantrasyonu gibi fizyolojik ölçümlerde bulunan, opere edilen ve opere edilmeden anestezide bandaj uygulanmış kediler arasında farklılık bulunmamaktadır. Kardiyopulmoner refleks, ağrıya verilen yanıt olmasa da kolaylıkla değişmektedir. Fizyolojik parametreler, ağrıyla oluşan değişimler, anemi gibi metabolik veya korku, anksiyete gibi stres faktörlerinden kaynaklananlardan çok farklı değildir. (Mich ve Hellyer, 2009).

Holton ve ark., (1998 a) kalp atım ve solunum sayısının cerrahi girişim sonrası hospitalize edilen köpeklerdeki ağrının belirleyicisi olmadığını belirtmiştir. Pupillar dilatasyonun, cerrahi girişim sonrasında köpeklerde ağrı skoruyla bağlantılı dikkate değer değişimleri olduğunu ancak bu değişimlerin, fizyolojik parametreler gibi kullanılabilir bir belirteç olmadığını söylemektedir. Yazarların düşüncesine göre fizyolojik parametreler, genel anestezideki ve geçici süre bilinci açık noksiyus

uyarıma maruz kalan hastaların değerlendirilmesinde yararlıdır. (Mich ve Hellyer, 2009).

Analjezik sağaltımın değerlendirilmesinde en iyi belirleyici hayvanın davranışlarıdır. Genç hayvanlarda ağrılı uyarana karşı bağırma, inleme, ağlama gibi sesli davranışlar görülürken, yaşlı hayvanlar davranışlarını kontrol ederek sessiz kalabilirler. Bazı küçük ırk köpekler, Greyhound'lar ve Siberian Husky'lerin de davranışları abartılı olabilir. Bu gibi durumlar ağrının değerlendirilmesini zorlaştırır. Bu nedenle değerlendirme yaparken ağrı ile ilişkili olan bulguların dışında, sahiplerinden veya bakıcılarından hayvanın normal davranışları hakkında bilgi almak gereklidir. (Mathews, K.A., 2000).

Kedilerdeki davranış değişiklikleri çok belirsiz olabilir. Ağrısı olan kediler saklanmaya çalışır. Gözleri kısıktır, hareket etmek veya vücut şekillerini değiştirmek istemezler. Vokalizasyon görülmez, hırlar veya mırlarlar. Köpeklerde olduğu gibi hasar gören bölgenin palpasyonunda koruma davranışı sergilerler, ağrıyan bölgeyi yalar veya çiğnerler. Tabi ki bu davranışlar ağrı için özel hareketler değildir. (Lamont L.A., 2002).

Ağrısı olan hayvanlar, uyumaz, esnemez, yalanmaz ve normal hayvanların yaptığı davranışları sergilemezler. Hayvanların tekrar yeme, yalanma gibi hareketleri yapması ağrıda azalmanın göstergesidir. Analjezi protokolü hayvanın ağrılı deneyimine, gereksinimlerine göre hazırlanmalıdır. Analjeziklerin uygulanması dışında hayvanın huzursuzluğunu azaltmak da ağrı sağaltımında önemlidir. Huzursuzluk, ağrı algılama eşiğini düşürür. (Mathews, K.A., 2000). Dışkı ve idrar ile kirlenmeyen, yumuşak, sıcak, kuru yüzeylerde yatabilmeleri önemlidir, deri ve oral hijyen bakımından ilgi gerekebilir. Kediler, köpeklerden ayrı yerlerde, pratik olarak saklanabilecekleri kendi kutuları veya başka yerlerde tutulmalıdırlar. İyi toplumsallaşmış köpeklerse, onları izlemek ve sağaltım alanında çalışan insanlarla etkileşim sağlayan merkezi bir konumda yer almalıdırlar. (Hansen, B., 2000).

Hastaların izlenmesi, genel olarak anesteziden çıkmış, yaşamsal bulguları sabit ve rahatça dinlenebilecekleri ortamda, operasyon sonrası 4- 6 saat ve saat başı olmak üzere gerçekleştirilmelidir. Yaşamsal bulguları düzelmemiş yani anesteziden çıkamamış ve kritik hastalıkları bulunan hayvanların durumları normale dönene kadar daha sık kontrol edilmelidir. Analjezinin değerlendirme sıklığını belirlemede, hastanın verilen analjezik maddeye yanıtı ve süresi yardımcı olur. Örneğin, operasyon sonrası morfin verilerek rahatlaması sağlanan bir köpekte, sonraki 2- 4 saat tekrar değerlendirme yapmaya gerek duyulmaz. Hayvanın analjezik madde verildikten sonra uyumasına izin verilmeli, bu arada yaşamsal bulguları rahatsız edilmeden kontrol edilmelidir. Kafeste kalan hayvanlarda yakından muayene ve

palpasyon, uzaktan yapılan gözlemden daha yararlı olacaktır ancak sürekli gözlem birçok klinik durumda pratik değildir. (Mich ve Hellyer, 2009).

### 1.5.1. Ağrı Skorlama Sistemleri

1883 yılında Lord Kelvin'in belirttiği üzere: "konuştuğunuz şeyi ölçebildiğiniz ve sayılarla ifade edebildiğinizde bir şeyler bilirsiniz ancak ölçemez ve sayıyla ifade edemezseniz, bilginiz zayıf ve yetersiz bir bilgidir." Buradan hareketle, şu anda hayvanlarda ağrı değerlendirilmesi için standart bir yöntem yoktur. (Hellyer, P.W., 2007b) Hastalarda ağrının varlığı, şiddeti ve analjezik sağıaltıma yanıtına bağılı olarak sayısal değer verilmesini sağlayan, genel kullanıma uygun, basit bir ağrı skorlama sistemi oluşturulamamıştır. Standart bir ağrı skorlama sisteminin yaygın olarak kullanımı için ağrının tanınabilirliğini arttırmalı, optimal bir ağrı yöntemi sağlamada, kullanılan skalada ağrının her düzeyine uygun analjezi protokollerinin temelini oluşturmaya yardımcı olmalıdır. Amaç, analjezik sağıaltımda alınan yanıtın olabildiğince sayısal değere yakın olmasıdır. (Grant, D., 2006 b).

Veteriner hekimlikte kullanılan ağrı skalaları, insanlarda kullanılan ağrı skalalarından uyarlanmıştır ve başlıca kullanımı akut ağrıların ölçülmesidir. Bu skalalarda çoğunlukla hastanın spontan davranışlarını, muayene uygulamalarına karşı davranışlarını ve etkileşimleri gözlemci değerlendirir. Bunlara ek olarak bazı fizyolojik ölçümleri de kapsayabilir. (Grant, D., 2006 b). En kullanışlı skalalar, belirli davranışların varlığı veya yokluğunun ayırımına bağılıdır ancak gözlemcinin hatası ve yargılarına göre değişebilmektedir. (Mich ve Hellyer, 2009).

#### 1.5.1.1. Preemptif Skor Sistemi

Preemptif skor sistemi, ilgili dokunun travma miktarı ve uygulanan işlem göz önüne alınarak ağrıyı derecelendirmede (yok, az, orta, şiddetli) kullanılır. Genel olarak, doku travması ve ağrı düzeyi fazladır. Avantajı, basit olması ve perioperatif analjezi yöntemini belirlemede yardımcı olması açısından kullanışlılığıdır. Bu sistemin birincil dezavantajlarından biri, her bir hasta tarafından duyumsanan ağrının derecesini belirlemede kullanışsız olmasıdır. Tür, ırk, mizaç, bireysel farklılıklarla ilgili cerrahi girişimin sonunda tahminde bulunulur. Ayrıca, uygulanan sağıaltıma yanıtı ölçmede de kullanışlı değildir.

### **1.5.1.2. Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS)**

Görsel analog skala, ağrı şiddetini sayısallaştırmada kullanılan yarı objektif bir skorlama sistemidir. 10 cm'lik bir çizgiden oluşur. Başlangıcı ağrı yok, sonu ise en şiddetli ağrı olarak belirlenen bir çizelgedir. Hasta, ağrısını gösteren dikey bir çizgiyi skala üstünde işaretleyerek gösterir ve daha çok insanlarda kullanılır. Genel olarak hastanın ağrı deneyimine göre oluşturulur. Avantajı sayısal olarak gösterim kolaylığıdır. Dezavantajı ise, belli bir türe özgü hazırlanmamıştır. Ağrıya ilgili çok yönlü değildir ve ağrı derinliğini sadece deneyimsel olarak gösterir. Hayvanlardaki kullanımı gözlemciye bağlıdır ve ağrı skoru gözlemcinin deneyim sayısı ile doğru orantılı olarak değişir. (Mich ve Hellyer, 2009).

### **1.5.1.3. Dinamik ve İnteraktif Görsel Analog Skala (Dynamic and interactive visual analog scale, DIVAS)**

Bu interaktif ve dinamik değerlendirme içeren bir modifiye Görsel Analog Skaladır. Hasta sadece rahatsızken gözlenmez, yaklaşıma yanıt, taşıma, ağırlı bölgenin palpasyonuna ve kendi çevresinde yürüyüşüne verdiği yanıtlar da değerlendirilir. Başlangıcında ağrı yok olarak belirlenen 100 mm'lik çizginin üzerinde ağrı skoru işaretlenir. DIVAS, bazı gözlemsel skor eksiklerinin giderilmesine yöneliktir. Örneğin ağırlı yaradan dolayı yatan bir köpekte, palpasyon gibi etkileşimler olmadan sadece gözleme bağlı olarak ağrı skoru düşük kalacaktır. VAS ve DIVAS genelde nitelik olarak SDS'den daha duyarlı kabul edilir. (Grant, D., 2006 b).

### **1.5.1.4. Basit Tanımlayıcı Skala (Simple Descriptive Scale, SDS)**

Basit tanımlayıcı skala, yarı objektif bir skaladır. Bu skala 4- 5 kategoriden veya ağrı şiddeti tanımlarından oluşur. Her bir tanımlamaya verilen bir sayıyla ağrı skoru belirlenir. Bu skalanın preemptif skaladan farkı, gözlemlerle oluşturulur ve uygulama sırasında yapılmaz. Avantajı, kullanımının kolay olması ve sonuçlara göre sağaltıma yanıt ve seyir izlenebilir. Ayrıca, ağrıyı birçok açıdan daha iyi saptar. Dezavantajı ise, 4- 5 kategoriyi içermesi açısından çok duyarlı değildir, bu nedenle ağrının derecesi ve analjezik sağaltım çok az veya çok fazla olarak değerlendirilebilir. Yine gözlemcinin değerlendirmesine bağlı olduğundan, çok sayıdaki gözlemci sonuçların doğruluğunu değiştirir.

#### **1.5.1.5. Sayısal Sınıflama Skalası (Numerical Rating Scale, NRS)**

Yarı objektif skala olup, ağrıyı açıklayıcı tanımlar ile birçok sınıflandırmadan ve her bir sınıflandırma için sayısal değerden oluşur. Avantajı, hastanın rahatlığının ve sağaltıma yanıtının değerlendirilebileceği birçok sınıflandırmadan oluşmasıdır. Kalıcı sedasyon ve huzursuzluk gibi anesteziye bağlı yan ve kalıcı etkiler skorlanamaz. Köpekler dışındaki türlere yönelik değildir. Operasyon sonrası dönemde ağrı tanımlaması bakımından çok hassastır. Birçok sınıflandırma içermesine karşın bazen yetersiz kalabilir. (Mich ve Hellyer, 2009).

#### **1.5.1.6. Değişken Derecelendirme Skalası (Variable Rating Scale, VRS)**

VRS kalp atımı, solunum sayısı, pupilla genişliği, rektal ısı gibi fizyolojik nesnel verilerin yanı sıra spontan davranışları, duruş, palpasyon, mental durum ve vokalizasyon gibi etkileşimli davranışsal tepkileri birleştirir. Gözlemci sağlanan tanımlara göre skalada her hastaya değişken bir sayı belirler. Bu skalalar farklı değerlendiriciler arasında oldukça hassas ve güvenilirlerdir.

#### **1.5.1.7. Tanımlayıcı Ağrı Değerlendirme Skalası (Descriptive Pain Assessment Scale)**

İdeal her cerrahi işlem için beklenen ağrı düzeyinde, kalp atımı ve solunum sayısı gibi fizyolojik parametreler ve ağrı davranışlarının değerlendirilmesi için kullanılabilir bir kılavuzdur. Bu skala Ontario Veteriner Üniversitesinde bir öğretim aracı olarak kullanılır. Skaladaki dezavantaj, her ağrı düzeyi ile ilgili olası tüm davranışlar belirlenememiştir ve henüz tam olarak skalayı doğrulamak için kontrollü bir çalışma yapılmamıştır.

#### **1.5.1.8. Glasgow Kompozit Ağrı Skalası (Glasgow Composite Pain Scale, GCPS)**

Bu skala, Glasgow Veteriner Okulunda akut ağrının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. İnsanlarda kullanılan McGill Ağrı Anketinden uyarlanmıştır. Skala, vokalizasyon, ağrılı bölgeyle ilgili girişim, hareketlilik, dokunmaya yanıt, rahatlık ve

duruş gibi 6 kategoriden oluşması ile klinisyenlere yönelik bir ankettir. Her kategori 4- 6 ağrı tanımlamasından oluşur ve her kategorinin sayısal sonucu toplama eklenir. Başlangıçta her kategori içindeki tanımlamalar, veteriner hekimlerin kendi hastalarında kullandıkları terimler sorularak oluşturulmuştur. Skala ağrıyla ilgili olmayan, mizaç gibi cins farklılıklarını etkileyecek değişkenleri hesaba katarak halen geliştirilmeye çalışılmaktadır. (Grant, D., 2006 b).

#### **1.5.1.9. Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (Davranışsal ve Fizyolojik Yanıt Skalası, UMPS)**

Ağrı ile ilgili fizyolojik parametreleri iki, davranışsal parametreleri ise altı sınıfta inceler ve her bir sınıf birçok tanımlayıcı içerir. Avantajları, davranış ve fizyolojik parametreler açısından kesinliği diğerlerine göre daha fazladır. Sınıflar içindeki birçok faktör duyarlılığı artırır. Davranışsal gözlemler açısından incelediğinde, gözlemci deneyimi ve yorumunu sınırlar. Davranış ve tavır değişikliklerini ölçer.

Dezavantajı ise, ufak ağrı değişikliklerinde yeterince duyarlı değildir. Cerrahi girişim sonrası ağrı değerlendirmesinde köpeklere yöneliktir, anestezi ve cerrahi girişim öncesi mental ve davranışsal bazı bilgileri öğrenmeyi gerektirir. Bu da daha önceki cerrahi girişimlere veya evden uzakta geçirilen deneyimlere bağlı olarak hastanın yanıtını ve skalanın kesinliğini değiştirir. Yine huzursuzluk ve sedasyon gibi kalıcı veya yan etkilerin ölçülmesinde yetersizdir. (Mich ve Hellyer, 2009).

#### **1.5.1.10. Kolorado Üniversitesi Veteriner Merkezi Akut Ağrı Skalası**

Bu skala, UMPS, GCMPS ve SDS' nin birleştirilmesinden elde edilmiştir. Diğer skalaların en pratik özelliklerini tek bir yerde toplayarak, kullanıcıya kolaylık sağlar. Hastanın gözlem süreci ve uygulamalı değerlendirmesiyle kullanılır. Genel olarak değerlendirme, hasta kafesindeyken dikkat çekmeyecek bir uzaklıktan gözlenmesiyle başlar. Daha sonra hastanın dikkatli palpasyonunda kaslardaki gerginlik, vücut ısısı ve temasa gösterdiği yanıtı bakılır. 5 ağrı basamağının renkli ve 0'dan 4'e sayısal değerlendirilmesi yapılır.

Bu skalanın avantajları, kolay kullanılması, gözlemci deneyimi gerektirmemesi ve hastanın mental durumu, psikolojik hali hakkında da bilgi vermesidir. Yine bu skalanın köpeklerde kullanımı yanında ilk kez kedilere yönelik olması da bir diğer avantajıdır. Dezavantajı ise üzerinde klinik araştırma yapılmamış olması, fazla

kullanılmamış olması ve sadece akut ağrı için kullanılmasıdır. (Mich ve Hellyer, 2009).

Günümüzde, birçok farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemle ağrıyı sağaltabiliriz. Ancak sadece bunu ölçebildiğimiz zaman ağrı tam anlamıyla sağaltılmıştır diyebiliriz. Hayvanların ağrı değerlendirilmesinde tam bir standart yoktur. Fizyolojik ve davranışsal değişkenleri içeren birçok farklı puanlama sistemi bulunmakla birlikte bunlardan ancak birkaçı titizlikle onaylanmıştır. Bu skalalarda cinsiyet farklılıkları, yaş, tür, cins ve çevre göz önünde bulundurulmalıdır. Değerlendirme sistemleri, akut veya kronik ağrı gibi farklı ağrı türlerini ve somatik veya visceral ağrı gibi farklı ağrı tiplerini dikkate almalıdır. Örneğin rutin abdominal cerrahi girişim sonrası akut ağrıyı değerlendirmek için kullanılan skala, kronik osteoartrit ağrısını değerlendirmede uygun olmayabilir. Şüphesiz ki, türe özgü ağrı davranışları ve farklı ağrı türlerine odaklanan daha fazla çalışma yapılmalıdır. Bununla birlikte, öngörülebilir gelecekte hayvanların ağrı değerlendirilmesi, subjektif ve yanlış bir girişim olarak kalabilir. (Robertson, S.A., 2007 a).

Bu çalışmada köpekler üzerindeki analjezik etkisi bilinen morfin ile köpeklerde analjezik etkisi klinik olarak bilinmeyen tramadolün analjezik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

Araştırma materyalini, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kliniğine 2009-2012 yılları arasında getirilen 3- 16 yaşlarında ve 5- 48 kg ağırlıkları arasında farklı ırk ve cinsiyette tümörlü köpekler oluşturdu.

Araştırma Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'nun bilgisi ve 2009-45-211 nolu onay kararı ile gerçekleştirildi.

Preoperatif ve post operatif dönemde kalp ritminin dinlenmesi amacıyla steteskop (Litmann, Cardiology II S.E., USA), vücut sıcaklığının ölçülmesi için dijital termometrelerden yararlanıldı. İntraoperatif dönemde ise elektrokardiografi ve solunumun sürekli izlenmesi için çok kanallı monitör (PETAŞ, KMA 460 R, Ankara, Türkiye) kullanıldı. Monitörle birlikte; EKG için timsah ağızlı ekstremite elektrotlarından yararlanıldı.

Anestezik girişimler çift vaporizatörlü, yarı açık/kapalı devre sistemiyle çalışan, üzerinde çift bölmeli karbondioksit tutucu kanisterleri bulunan, Neptün otomatik ventilatörlü, Medec System SMS 2000 Classic Tip B marka anestezi cihazı ile gerçekleştirildi. Anestezinin idamesi amacıyla, cihaz üzerinde bulunan Sevoflorane vaporizatörlerinden (Royal Medical Co, Seul, Korea) yararlanıldı.

İndüksiyon için 20 ml'lik ampullerde bulunan Propofol (10 mg/ml) (Propofol, Fresenius, İstanbul, Türkiye) ve anestezinin sürdürülmesi için Sevoflorane (Sevorane Likid, Abbot, Türkiye), preemtif analjezi amacıyla Fentanil sitrat (0,05 mg/ml) (Fentanyl Citrate, Filiz, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

Morfin grubunda, Morphine HCl (0,01 g/ml) (Morphine HCl, Galen, İstanbul, Türkiye), Tramadol grubunda, Contramal Ampul (0,05 g/ml) (Tramadol HCl, Mefar, İstanbul, Türkiye) tercih edildi.(Resim 2.1)

Köpekler anestezi cihazının hasta konnektörüne bağlanmak üzere orotrakeal yolla entübe edildi. Entübasyon amacıyla hayvanın büyüklüğüne göre 4,5- 9 mm iç çap

genişliğinde, balonlu tip, uç kısmında Murphy gözü bulunan endotrakeal tüplerden yararlanıldı.



**Şekil 2.1** Morfin ve Tramadol ampul

## 2.2. Metot

Çalışmada kullanılan köpekler rastgele 10'arlı iki gruba ayrıldı. Köpeklerin tümünde yaş, beden ağırlıkları, kalp atımı ve solunum sayısı, vücut sıcaklıkları ve ağrı belirtileri operasyon öncesinde saptanarak her hayvan için hazırlanan formlara işlendi. Her köpeğin anesteziyeye girmeden 12 saat öncesinden aç kalması ve istemli olarak defekasyon ve ürinyasyon yapmaları sağlandı.

Operasyondan önce köpeklerin V.cephalica antebrahii dorsalis'ine katater yerleştirildi. Anesteziden önce köpeklere profilaktik amaçla 20 mg/ kg sefalosporin (Sefazol, Mustafa Nevzat; İstanbul) yerleştirilen katater aracılığıyla İ.V. olarak verildi. Anestezi indüksiyonu Propofol (Propofol, Fresenius, İstanbul, Türkiye) (4- 6 mg/kg) solüsyonunun intravenöz kateter aracılığıyla enjekte edilmesiyle sağlandı. Enjeksiyonu izleyen sürede genel anesteziyeye giren köpekler sternal pozisyonda yatırılarak uygun çaptaki endotrakeal tüp ile orotrakeal entübe edildi. Anestezi cihazının hasta konektörü, endotrakeal tüpe bağlandı. Anestezi, sevofloran vaporizatörünün % 4- 5 oranda ayarlanması ile sağlandı. Tüm köpeklerde ventilasyon dakidada 15 kez otomatik ventilatör yardımıyla ve cihaza gelen taze gaz oranı 5 lt/ dk olacak şekilde ayarlandı. Ekstremitelere EKG elektrotları yerleştirilerek kalp frekansları monitörize edildi. Preemptif analjezi amacıyla, fentanil sitrat (0,002-0,007 mg/kg) 20 dk aralıklarla intravenöz bolus olarak operasyon süresince uygulandı. Tüm işlemler sırasında Laktatlı Ringer solüsyonu 10 ml/ kg/ saat (Laktatlı Ringer solüsyonu, Eczacıbaşı, İstanbul) olacak şekilde infüzyonu sağlandı.

Tüm cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra sevofloran vaporizatörü kapatıldı. Yutkunma refleksi gelene kadar köpeklerin oksijen soluması sağlandı. Ekstübe edildikten sonra köpeklerin başını kaldırıp çevresine bakması, sternal pozisyona gelmesi 0. dakika olarak değerlendirildi. Analjezik etkilerini değerlendirmek amacıyla postoperatif 4 saat aralıklarla birinci gruba intravenöz morfin (0,1- 0,2 mg/ kg), ikinci gruba ise intravenöz tramadol (2- 4 mg/ kg) enjeksiyonu yapıldı. Sıfırncı saat ve sonrası 4., 8., 12., 16., 20., 24. saatlerde kalp frekansı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı, ölçümleri yapıldı. Sedasyon ve ağrı skorları değerlendirilerek protokollere işlendi. Davranışları, vücut duruş pozisyonları, vokalizasyon durumları, çevreye ve bakıcıya ilgi, defekasyon, salivasyon, kusma, iştah durumu gibi klinik belirtiler ve saatleri kaydedildi. (Çizelge 2.1)

Ağrı skorlaması amacıyla fizyolojik değişikliklerin (kalp frekansı, solunum sayısı) ve hayvanın davranışlarının (vücut tutuşu, palpasyona tepki, yürüme, bakıcıya ve çevreye ilgi, vb.) değerlendirildiği Melbourne Üniversitesi Ağrı Skalası (Mich ve Hellyer, 2009). kullanıldı. Klinik gözlemi yapılan köpekler bu skalaya göre derecelendirildi. (Çizelge 2.2)

Grupların kalp frekansları, solunum sayısı, vücut sıcaklıkları ve ağrı skorlarının değerlendirilmesinde önemlilik testlerine geçilmeden önce veri setinin parametrik test varsayımlarında normal dağılım ve varyansların homojenliği yönünden uygunluğu sırasıyla Shapiro Wilk ve Levene Testi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre, her bir zaman diliminde ilgili değişkenler yönünden ilaç grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığına student t test ile bakıldı. Her bir ilaç grubu ile ilgili değişkenlerin zamana göre değişimi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar minimum %5 hata payı ile değerlendirildi. Verilerin analizi için SPSS 14. 1 paket programından yararlanıldı.





**Çizelge 2.3** Melbourne ağrı skalası. (Mich ve Hellyer, 2009).

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

### 3. BULGULAR

Çalışmaya tümör kaynaklı ağrısı bulunan köpekler alındı ve gruplar rastgele oluşturuldu. Operasyon öncesi kalp fekansları, solunum sayıları, vücut sıcaklıklarının ölçümleri yapıldı. Ağrı skorları değerlendirilerek hasta protokollerine işlendi.

Çalışmaya alınan her iki gruptaki köpeklerden operasyon sırasında sadece bir tanesinde bradikardi gözlemlendi. (Tramadol no: 7). Oksijen saturasyonları ise %95- 98 olarak ölçüldü. İntraoperatif kalp frekansı ve solunum sayıları her iki grupta kaydedildi. Ancak operasyon sürelerinin ve köpek ırklarının farklı olması nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı. Uyanma sırasında her iki grupta yer alan köpeklerde inleme, ağlama ve kıvrınmanın olmadığı, rahat uyandıkları gözlemlendi.

Operasyon sonrasında yoğun bakıma alınan köpeklere morfin ve tramadol i.v. olarak 0., 4., 8., 12., 16., 20., 24. saatlerde uygulandıktan sonra kalp frekansları, solunum sayıları, vücut sıcaklıklarının noninvaziv ölçümleri yapıldı. (Çizelge 3.1-3.20). Ağrı skorları değerlendirilerek hastaların protokollerine işlendi. Davranışları, vücut duruş pozisyonları, vokalizasyonları, gözlemciye ve çevreye olan ilgileri, ürinyasyon ve defekasyonları, kusma ve salivasyon gibi klinik semptomları ve saatleri kaydedildi.

**Çizelge 3. 1.** Tramadol grubu 1 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 1	Terrier, 12 yaşlı, Dişi, 10 Kg					Sağ 3. - 4. meme lobunda kitle		
	Operasyon tarihi: 20.09.10					Protokol no:1179		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	120	112	100	80	80	80	80	80
Solunum	60	44	40	32	32	32	32	32
Beden ısı	37,5	35	37,4	37,5	37,6	37,8	37,8	37,7

**Çizelge 3. 2.** Tramadol grubu 2 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 2	Terrier, 12 yaşlı, Erkek, 12 Kg					Sağ perineal kitle			
	Operasyon tarihi: 21.10.10					Protokol no: 1263			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	140	160	80	80	80	80	80	80	
Solunum	80	96	32	32	32	32	32	32	
Beden ısısı	39,5	37	39	38,5	38,6	38,5	38,5	38,4	

**Çizelge 3. 3.** Tramadol grubu 3 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 3	Terrier, 13 yaşlı, Dişi, 8 Kg					Metastazik memede kitle			
	Operasyon tarihi: 27.04.11					Protokol no:212			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	120	156	120	120	120	120	120	120	
Solunum	48	60	40	40	40	40	40	40	
Beden ısısı	38,5	38,1	38,1	38,3	38,5	38,5	38,3	38,5	

**Çizelge 3. 4.** Tramadol grubu 4 no'lu hasta ait çizelge

TRAMADOL 4	Terrier, 14yaşlı, Erkek, 9 Kg					Sol maksillar kitle			
	Operasyon tarihi: 15.12.10					Protokol no: 1388			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	140	120	120	120	120	120	120	120	
Solunum	80	56	56	56	56	56	56	56	
Beden ısısı	38,7	36	39	38,6	38,4	38,6	38,5	38,6	



**Şekil 3. 1.** Tramadol grubu 4 no'lu hastaya ait resimler

**Çizelge 3. 5.** Tramadol grubu 5 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 5	Pointer, 3 yaşlı, Erkek, 20 Kg					Sol metakarpal kitle			
	Operasyon tarihi: 08.02.11					Protokol no: 80			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	88	108	80	80	80	80	80	80	
Solunum	40	60	36	36	36	32	32	32	
Beden ısısı	39	35,7	38,5	39	39	39	38,7	39	

**Çizelge 3. 6.** Tramadol grubu 6 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 6	Terrier, 10 yaşlı, Erkek, 12 Kg					Testiste kitle			
	Operasyon tarihi: 16.02.11					Protokol no: 103			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	120	116	120	100	100	100	100	100	
Solunum	60	56	56	44	40	40	40	40	
Beden ısısı	38,7	37,1	38,8	38,5	38,5	38,6	38,5	38,6	

**Çizelge 3. 7.** Tramadol grubu 7 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 7	Husky, 10 yaşlı, Erkek, 25Kg					Sağ Radius-Ulnada kitle			
	Operasyon tarihi: 28.03.11					Protokol no: 165			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	100	52	112	120	120	112	112	112	
Solunum	52	16	52	56	56	52	48	48	
Beden ısı	39,5	37	38,9	38,7	38,5	39	38,7	38,6	

**Çizelge 3. 8.** Tramadol grubu 8 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 8	Terrier, 16 yaşlı, Erkek, 11 Kg					Bilateral perineal kitle			
	Operasyon tarihi: 06.04.11					Protokol no: 182			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	128	144	120	100	100	100	100	100	
Solunum	40	80	40	40	40	40	40	40	
Beden ısı	38,6	34,7	37,5	38,7	38,2	38,5	38,4	38,5	

**Şekil 3. 2.** Tramadol grubu 8 no'lu hastaya ait resimler

**Çizelge 3. 9.** Tramadol grubu 9 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 9	Rottweiler, 14 yaşlı, Erkek, 35 Kg					Sol 3.falanksta kitle			
	Operasyon tarihi: 11.04.11					Protokol no: 192			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	84	92	80	60	60	60	60	60	
Solunum	28	28	20	16	16	16	16	16	
Beden ısısı	38,3	36,5	38,5	38,5	38,1	37,7	37,7	37,8	

**Çizelge 3. 10.** Tramadol grubu 10 no'lu hastaya ait çizelge

TRAMADOL 10	Kırma, 3 yaşlı, Dişi, 25Kg					Sol 4.-5. meme lobunda kitle			
	Operasyon tarihi: 11.04.11					Protokol no: 195			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	132	140	100	112	100	80	80	80	
Solunum	40	60	36	36	32	32	32	32	
Beden ısısı	39,5	38	39,5	37,8	38,4	38,4	38,5	38,4	

**Çizelge 3. 11.** Morfin grubu 1 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 1	Kırma, 8 yaşlı, Erkek, 35 Kg					Perineal kitle			
	Operasyon tarihi: 18.04.11					Protokol no: 204			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	100	92	80	80	80	80	80	80	
Solunum	60	48	32	32	32	32	32	32	
Beden ısısı	39,5	39,3	39	38	38,5	38,7	38,7	38,5	



**Şekil 3. 3.** Morfin grubu 1 no'lu hastaya ait resimler

**Çizelge 3. 12.** Morfin grubu 2 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 2	Kangal, 8 yaşlı, Dişi, 48 Kg					3.-4. meme lobunda kitle		
	Operasyon tarihi: 27.04.11					Protokol no: 213		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	120	116	120	100	120	112	120	120
Solunum	60	60	60	56	60	56	60	60
Beden ısısı	38,3	37,6	38	38,4	38,3	38,5	38,3	38,4



**Şekil 3. 4.** Morfin grubu 2 no'lu hastaya ait resimler

**Çizelge 3. 13.** Morfin grubu 3 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 3	Pekingese, 10 yaşlı, Dişi, 6 Kg					Sol mandibular kitle			
	Operasyon tarihi:02.05.11					Protokol no: 240			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	100	80	80	80	80	80	80	80	
Solunum	60	24	40	40	40	40	40	40	
Beden ısısı	38,1	36,6	38,6	37,6	38,5	38	37,6	38	

**Şekil 3. 5.** Morfin grubu 3 no'lu hastaya ait resimler**Çizelge 3.14.** Morfin grubu 4 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 4	Rus finosu, 6 yaşlı, Dişi, 5 Kg					3.meme lobunda kitle			
	Operasyon tarihi: 08.04.11					Protokol no: 190			
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	
Kalp atımı	100	120	80	80	80	80	80	80	
Solunum	32	40	20	24	24	24	24	24	
Beden ısısı	39,6	35,5	37,7	37,5	38	38,2	37,9	38	

**Çizelge 3.15.** Morfin grubu 5 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 5	Terrier, 16 yaşlı, Dişi, 15 Kg					Abdominal kitle		
	Operasyon tarihi: 13.06.11					Protokol no: 332		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	100	96	80	80	80	80	80	80
Solunum	40	36	32	32	32	24	32	32
Beden ısısı	39,5	38	39	38,7	39	38,3	38,5	38,9

**Çizelge 3. 16.** Morfin grubu 6 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 6	Rottweiler, 6 yaşlı, Erkek, 35 Kg					Sol maksillar kitle		
	Operasyon tarihi: 05.07.11					Protokol no: 402		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	80	88	72	64	60	60	60	60
Solunum	48	44	32	32	32	32	32	32
Beden ısısı	39,2	37,6	37,6	37,5	37,6	37,5	37,6	38

**Çizelge 3. 17.** Morfin grubu 7 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 7	Chihuahua, 13 yaşlı, Dişi, 4 Kg					İnguinal kitle		
	Operasyon tarihi: 20.09.11					Protokol no: 680		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	100	120	96	96	96	96	96	96
Solunum	40	60	48	40	40	40	40	40
Beden ısısı	39,1	33	38,8	39	38,8	38,7	38,8	39

**Çizelge 3. 18.** Morfin grubu 8 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 8	Terrier, 13 yaşlı, Dişi, 5 Kg					Bilateral perineal kitle		
	Operasyon tarihi: 06.09.11					Protokol no: 671		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	140	130	120	120	120	120	120	120
Solunum	80	60	60	60	56	56	60	60
Beden ısı	39,4	35	39,1	39	38	38,3	38,5	38,6

**Çizelge 3. 19.** Morfin grubu 9 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 9	German Shepherd, 10 yaşlı, Dişi, 35 Kg					4.-5. meme lobunda kitle		
	Operasyon tarihi: 12.10.11					Protokol no: 694		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	144	132	108	100	100	100	100	100
Solunum	56	52	36	28	24	24	24	24
Beden ısı	39,6	37,8	38,7	38,6	38,5	38,5	38,6	38,7

**Çizelge 3. 20.** Morfin grubu 10 no'lu hastaya ait çizelge

MORFİN 10	Terrier, 13 yaşlı, Erkek, 7 Kg					Perineal ve testiste kitle		
	Operasyon tarihi: 06.04.11					Protokol no: 682		
	Preop.	0.dk	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat
Kalp atımı	112	142	100	108	100	100	100	100
Solunum	40	56	32	32	28	32	32	32
Beden ısı	39,2	36	38	38,6	38,5	38,6	38,6	38,6



**Şekil 3. 6.** Morfin grubu 10 no'lu hastaya ait resim

Her iki grupta salivasyon ve pupillalarda değişiklik gözlenmedi. Tramadol grubunda ürinyasyon operasyon sonrası 4. saatten sonra, defekasyon ise 8.saatten sonra görüldü. İdrar kaçırma veya idrar yaparken güçlük görülmezken, bu grupta perineal kitle ekstrepe edilmiş 2 köpekte (Tramadol no: 2-8) ürinyasyon ve defekasyonda güçlük gözlemlendi. Morfin grubunda ürinyasyon 4. saatten sonra görüldü. Defekasyon ise gözlenmedi.

Tramadol grubunda oral neoplazili 1 köpekte iştahsızlık belirlendi. (Tramadol no: 4). Genel olarak her iki grupta hafif iştahsızlık gözlenirken, morfin grubunda 4. saat, tramadol grubunda ise 8. saat ve sonrasında yeme görüldü. Kusma, morfin grubunda hızlı enjeksiyona bağlı olarak 1 köpekte gözlemlendi. (Morfin no: 4).

Morfin grubundaki köpeklerde huzursuzluk ve ajitasyon görülmedi. Bu gruptaki köpeklerin rahat oldukları gözlemlendi. Tramadol grubunda ise 5 köpekte huzursuzluk ve ajitasyon görüldü. (Tramadol no: 2-4-7-8-10). Bu köpeklerin ikisinde perineal tümör (no: 2-8), birinde nükse bağlı invaziv meme tümörü (no: 10), birinde oral tümör (no: 4) ve birinde ön bacadan kitle (no: 7) ekstrepe edildi. Operasyon sonrası huzursuzluk ve ajitasyonun perineal kitleli köpeklerden birinde (no: 2) 8.saate, diğerinde (no: 8) ise 12.saate kadar devam etti. Diğer olgularda bu durumun 4. saatte sona erdiği gözlemlendi.

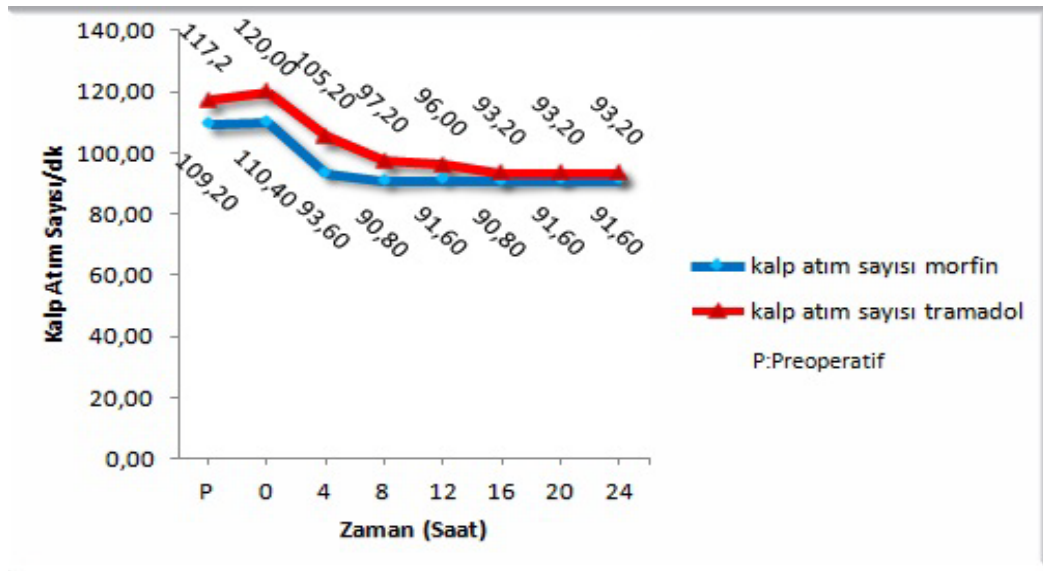
Tramadol grubunda 2 köpekte (no: 2-8) 24 saat boyunca titreme ve silkelene hareketi ile birlikte kambur duruş dikkati çekti. Aynı köpeklerde 8 saat süresince isteksiz hareket gözlemlendi. Bu iki köpekten perineal kitle ekstrepe edildi.

24 saat süre ile gözlemlenen köpeklerin kalp frekanslarının zamana göre aritmetik ortalaması ve standart sapması Çizelge 3. 21'de ve Grafiği şekil 3. 7'de verilmiştir. Kalp frekansları değerlendirildiğinde, 0. saatte değerler preoperatif değerlere göre

yüksek bulunurken, morfin grubunda ise kalp frekanslarının preoperatif dönem değerlerine yakın olduğu tespit edildi. Kalp frekanslarının her iki grupta da 4. saat ve ilerleyen dönemde azaldığı ve normal sınırlar içinde seyrettiği görüldü. Kalp frekanslarının her iki grupta da preoperatif ve 0. saatler arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p < 0.05$ ).

**Çizelge 3.21** Kalp frekanslarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları

Grup	Tramadol (n=10)		Morfin (n=10)	
	Aritmetik Ortalama	Standart Hata	Aritmetik Ortalama	Standart Hata
Preop	117,2	±20,14	109,20	±20,14
0.saat	120,00*	±32,50	110,40*	±23,50
4.saat	105,20	±15,89	93,60	±17,81
8.saat	97,20	±21,25	90,80	±16,77
12.saat	96,00	±20,66	91,60	±19,18
16.saat	93,20	±20,23	90,80	±17,99
20.saat	93,20	±20,23	91,60	±19,18
24.saat	93,20	±20,23	91,60	±19,18

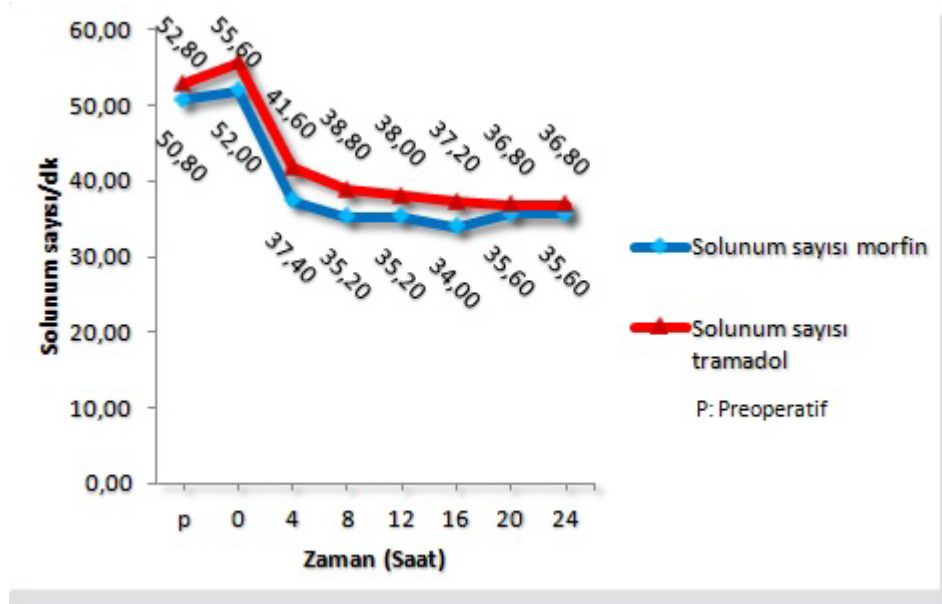


**Şekil 3.7** Ortalama kalp frekanslarının saatlere göre değişim grafiği

Solunum sayısının zamana göre aritmetik ortalaması ve standart sapması Çizelge 3.22'de ve grafiği Şekil 3.8'de verilen ve 24 saat süresince gözlenen köpeklerde 0.saatte artış gözlemlendi. Gruplar arasında solunum sayısında istatistiksel olarak fark belirlenmedi. ( $p < 0.05$ )

**Çizelge 3.22** Solunum sayılarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları

Zaman	Grup	Tramadol (n=10)		Morfin (n=10)	
		Aritmetik Ortalama	Standart Hata	Aritmetik Ortalama	Standart Hata
Preop		52,80	±17,36	50,80	±12,66
0.saat		55,60	±22,97	52,00	±16,51
4.saat		41,60	±10,86	37,40	±13,20
8.saat		38,80	±11,78	35,20	±9,94
12.saat		38,00	±11,81	35,30	±10,63
16.saat		37,20	±11,32	34,00	±10,20
20.saat		36,80	±10,80	35,60	±10,41
24.saat		36,80	±10,80	35,60	±10,41

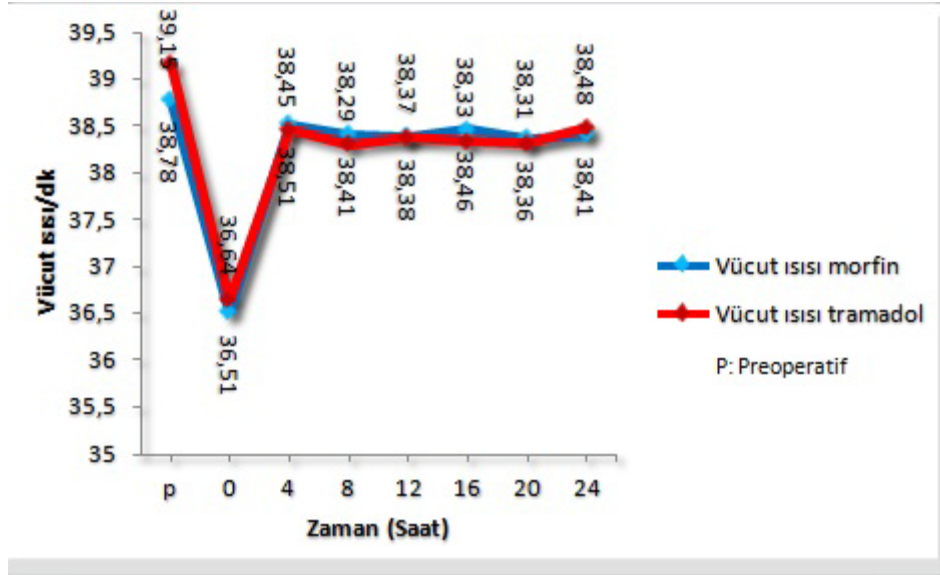


**Şekil 3.8** Ortalama solunum sayılarının saatlere göre değişim grafiği

Vücut sıcaklıkları 0. saatte her iki grupta düşüktür. Morfin grubundaki düşmenin daha fazla olduğu belirlendi. Vücut sıcaklıklarının zamana göre aritmetik ortalaması ve standart sapması Çizelge 3.23'de ve grafiği Şekil 3.9'da verilen köpeklerdeki 0.saatteki ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0,05$ )

**Çizelge 3.23** Vücut sıcaklıklarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları

Zaman	Grup	Tramadol (n=10)		Morfin (n=10)	
		Aritmetik Ortalama	Standart Hata	Aritmetik Ortalama	Standart Hata
Preop		38,78	$\pm 0,63$	39,15	$\pm 0,53$
0.saat		36,51*	$\pm 1,16$	36,64*	$\pm 1,82$
4.saat		38,51	$\pm 0,68$	38,45	$\pm 0,57$
8.saat		38,41	$\pm 0,45$	38,29	$\pm 0,60$
12.saat		38,38	$\pm 0,36$	38,37	$\pm 0,41$
16.saat		38,46	$\pm 0,43$	38,33	$\pm 0,37$
20.saat		38,36	$\pm 0,34$	38,31	$\pm 0,45$
24.saat		38,41	$\pm 0,39$	38,48	$\pm 0,38$



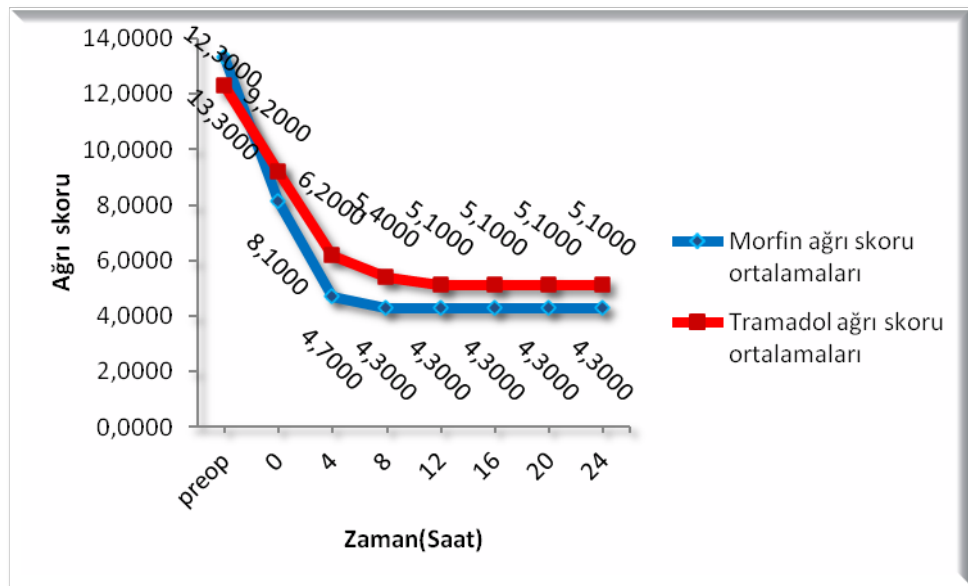
**Şekil 3.9** Ortalama vücut sıcaklıklarının saatlere göre değişim grafiği

Köpeklerin postoperatif ilk 24 saat süresince gösterdikleri ağrı skorlarının ortalaması ve standart sapmaları Çizelge 3.24'de, grafiği Şekil 3.10'da verilmiştir. Ağrı skorlarında morfin grubunun tramadole göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Her iki grubun ağrı değerleri ortalamaları zamana göre düşüş göstermektedir. ( $p<0,001$ ).

Bu düşüş 8. saatten itibaren sabitlenmektedir. Gruplar arasında saat bazında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Diğer bir ifade ile her hangi bir zaman periyodunda morfin veya tramadol kullanımına bağlı olarak köpeklerin ağrı şiddeti ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

**Çizelge 3.24** Ağrı skorlarının saatlere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları

Zaman	Grup	Tramadol (n=10)		Morfin (n=10)	
		Aritmetik Ortalama	Standart Hata	Aritmetik Ortalama	Standart Hata
Preop		12,3000	±2,40601	13,3000	±2,16282
0.saat		9,2000	±2,89828	8,1000	±2,07900
4.saat		6,2000	±2,89828	4,7000	±2,67495
8.saat		5,4000	±2,17051	4,3000	±2,48305
12.saat		5,1000	±2,18327	4,3000	±2,48305
16.saat		5,1000	±2,18327	4,3000	±2,48305
20.saat		5,1000	±2,18327	4,3000	±2,48305
24.saat		5,1000	±2,18327	4,3000	±2,48305



**Şekil 3.10** Ortalama ağrı skorlarının saatlere göre değişim grafiği

#### 4. TARTIŞMA

Tüm ağrılar öznedir ve hiç kimse başka bir kişinin ağrısını hissedemez. Ağrı davranışları türler arasında büyük ölçüde değişir. (Robertson, S.A., 2007 a). Holton ve ark., (1998 b) 50 köpek üzerinde çeşitli operasyonlar yapmışlar ve postoperatif dönemde oluşan ağrıyı, farklı gözlemcilerin köpeklerdeki ağrıyı farklı yorumladığını görmüşlerdir. Bu çalışmada da araştırmacının bildirdiği ağrının değerlendirilmesinde gözlemciye bağlı değişiklikleri engellemek amacıyla köpeklerin tüm değerlendirmeleri aynı kişi tarafından yapıldı.

İlk olarak Brambell komitesinin çiftlik hayvanlarında belirttiği hayvan refahında önemli beş özgürlük; Beslenme, Fiziksel rahatlık, Korku ve stressiz yaşam, Normal davranış, Ağrı, yara ve hastaliksız yaşamadır. Bu özgürlükler pet hayvanları içinde geçerlidir. Ağrı, refahı olumsuz etkileyen maddelerden sadece biridir. Ağrı hastalarda strese neden olur. Uzayan stres, hastalarda iyileşmeyi olumsuz etkiler. Hayvanlarda ağrı sağaltımı sadece biyolojik ve fizyolojik açıdan değil aynı zamanda etik açıdanda önemlidir. Veteriner hekimler olarak hayvanların ağrılarını sağaltmak etik zorunluluklarımızdandır.(Duncan ve Lascelles, 2007). Bu çalışmada etik kurallar gereği köpeklerin gereksiz yere ağrı duyacaklarını gözönüne alınarak, postoperatif dönemde gözlenmek üzere kontrol grubu oluşturulmadığından araştırmacıların görüşleri doğrultusunda bir sonuca varılamadı. Ancak vurguladıklarının doğru gerçekler olduğu kanısı paylaşıldı.

Günümüzde hayvanlarda kullanılan anesteziğin hiçbiri, belirgin postoperatif ağrı kontrolü sağlamamakta, şiddetli postoperatif ağrılarda yeterince etkili olmadığı ya da etki sürelerinin az olduğu görülmüştür. (Koç ve ark., 2012b, Lamont L.A., 2000, Pascoe P.J., 2000). Ağrının stresi arttırdığı ve uzayan stres ile iyileşmede gecikme, kardiyovasküler ve pulmoner sistem, sıvı hemostazi, gastrointestinal sistem fonksiyonlarında olumsuz etkiler görülebilir. Ayrıca cerrahi girişim sonrasında, sitokin, hormon ve yangısal maddelerin salınmasına bağlı olarak doğal öldürücü (natural killer-NK) hücre aktivitesi gibi immun sistemde baskılanma görülür. Bu nedenle uygun perioperatif ağrı kontrolü, metastazik sekellere karşı koruyucu olabilir. (Duncan ve Lascelles, 2007) Araştırmacıların görüşleri rutin klinik gözlemlerce doğru bulunduğundan, operasyona alınan her iki gruptaki tümörlü köpeklere intraoperatif olarak preemtif analjezi amacıyla İ.V. fentanil sitrat uygulandı.

Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri iyi olmasına karşın bolus uygulandığında bradikardi gözlenebilir. (Lamont ve Mathews, 2007). Grimm ve ark. (2005) köpeklerde bolus İ.V.fentanil ve infüzyon medetomidinin kardiyopulmoner

etkilerini araştırdıkları çalışmada, tüm köpeklerde fentanil enjeksiyonundan sonra ilk 15- 30 dakikada kalp atımının azaldığı, pulmoner vasküler direncin hep yüksek kaldığı, diastolik ve sistolik kan basıncının azaldığı, vücut sıcaklığının düştüğü, satürasyonun azaldığı görülmüştür. Yapılan bu çalışmada bradikardi görülen kpeğın, anestezi cihazına bağlı otomatik ventilasyon yapması nedeniyle solunumun depresyonu gözlenmemiştir. Köpeklere kilolarına uygun dozlar hesaplanarak verilen fentanilin sadece bir köpekte oluşturduğu bradikardinin bolus enjeksiyona karşı bireysel duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kanda znmş oksijen miktarı normal ve sağlıklı köpeklerde 80- 110 mmHg'dır. Oksijen miktarının mmHg olarak değeri puls oksimetrideki karşılığı, "S" şeklinde bir eğri çizer ve bir noktadan sonra sabit kalır. Genel olarak 100 mmHg oksijenin puls oksimetriden okunan saturasyon değeri %98- 99 olarak, 80 mmHg oksijenin ise oksijen saturasyonu % 95 olarak ölçülür. (Haskins S.C., 2007). Çalışmaya alınan köpeklere operasyon süresince anestezi cihazının otomatik ventilatrne bağlı olarak % 100 oksijen verilmiştir. Oksijen satürasyon değerlerine bakıldığında verilen literatür bilgiyle paralellik görülmektedir.

Holton ve ark., (1998 a) kalp atım ve solunum sayısının cerrahi girişim sonrası hospitalize edilen köpeklerdeki ağrının belirleyicisi olmadığını belirtmiştir. Pupillar dilatasyonun, cerrahi girişim sonrasında köpeklerde ağrı skoruyla bağlantılı dikkate değer değişimleri olduğunu ancak bu değişimlerin, fizyolojik parametreler gibi kullanılabilir bir belirteç olmadığını söylemektedir. Mathews (2000), atropin ve opioid kullanımında pupilla değerlendirmesi yapılamayacağını belirtmiştir. Bu çalışmada da her iki grupta pupillar değişim gözlenmemiştir. Bunun nedeninin de bireysel ağrı eşiğinin değişken olabileceği düşünülerek, kaynaklarda belirtildiği üzere kullanılabilir bir belirteç olamayacağı kanısına varıldı.

Hipotalamik termoregülatör sistem opioidlerden etkilenir. Hipotermi en fazla görülen etkidir ve daha çok perioperatif süreçte MSS'ni deprese eden diğer ilaçların kullanıldığı durumlarda ortaya çıkar. Hızlı solunum, hipotermi başlangıcındaki etkiyi azaltmak amacıyla oluşur ve daha çok köpeklerde görülen bir etkidir. (Lamont ve Mathews, 2007). Preoperatif dönemde ölçülen solunum sayılarına göre postoperatif 0.saat solunum sayılarında artış görülmüştür. Postoperatif 4. saatte ise solunum sayılarının preoperatif değerlerden düşük olduğu gözlenmektedir. Vücut sıcaklıklarının preoperatif döneme göre postoperatif 0. saatte düşük, 4. saatten itibaren ise normal değerlere yaklaşması, tramadol grubundaki bu değişimler intraoperatif fentanil kullanılmasına bağlandı.

Naganobu ve ark.'nın (2004) sevofluran anestezisi altında epidural morfin ve fentanil uyguladıkları köpeklerde, morfin ve fentanilin birlikte kullanıldığında kalp

frekansı, diyastolik ve arteriyel kan basıncının azaldığı, total periferik direncin ise arttığını ancak bu değişimlerin normal sınırlar içinde kaldığını belirtmişlerdir. Tramadol grubuna göre morfin grubundaki 0.saat kalp frekanslarının, preoperatif değerlere yakın çıkması, fentanil ve morfinin birlikte kullanılmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Cagnardi ve ark. (2011) kısırlaştırma operasyonu uyguladıkları erkek ve dişi kedilere tramadol enjeksiyonu yapmışlar ve postoperatif dönemde anesteziden çıkış sırasında kalp frekanslarının yüksek olduğunu, bu durumun kedilerde uyanırken artan lokomotor aktiviteyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Lucas ve ark.'nın (2001) laparotomi yaptıkları köpeklerde morfin uygulamalarında postoperative 1.saat kalp frekanslarında, preoperative değerlere yaklaştığını bildirmiştir. Pekcan'ın (2005) köpeklerde ovariohisterektomi operasyonlarında fentanil bant ve epidural morfinin analjezik etkisi karşılaştırdığı çalışmada postoperatif 0.dakikada kalp frekanslarının, preoperatif kalp frekanslarından yüksek oluşunu ekstübasyon sırasındaki sempatik aktiviteden olabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada da postoperatif 0. saat kalp frekansları, preoperatif dönem kalp frekanslarından yüksek çıkmıştır. Postoperatif 4. saat kalp frekanslarında ise kalp frekanslarının preoperatif döneme yakın olması her iki grupta ekstübasyon sırasında artan sempatik aktiviteye bağlı olabileceğini düşündürdü.

Köpeklerde akut perioperatif ağrı ve kronik ağrı kalp frekansı, solunum sayısı, kan basıncı ve pupil çapı gibi fizyolojik parametrelerin ölçümü güvenilir değildir. Kanser ağrısı bulunan kedi ve köpeklerde ağrının ölçülmesi için geçerli yol davranışlardaki değişimdir. Tümörün ağrılı olup olmadığının belirleyici ölçümü, bölgenin palpasyonu ve hayvanın yanıtıdır. Tümör palpe edildiğinde veya bölge uyarıldığında, oluşacak ağrı artar. (Duncan ve Lascelles, 2007). Plazma kortizol ve  $\beta$  - endorfin seviyeleri, anestezi ve operasyonla oluşan stres yanıtla değişir. Kedi ve köpeklerde plazma kortizol seviyesi, kullanılabilir ağrı belirtilerinden değildir. (Hellyer, P.W., 2007b). Yaptığımız çalışmada preoperatif, postoperatif 0.saat ve 4.saat kalp atım sayılarındaki değişim, aynı saatlerdeki ağrı skorlarıyla karşılaştırıldığında ağrı skorları düşük çıkmış ve ağrı değerlendirmelerinde fizyolojik parametrelerin yanıltıcı olduğu literatür bilgisiyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tramadol'un kısa süreli kullanımda doz aşımına bağlı olarak bulantı ve kusma görülebilir. Köpeklerde uzun süreli kullanımda ise, kontipasyon veya diare oluşabilir. (Gaynor, J., 2009). Tramadol grubundaki köpeklerin hiçbirinde bulantı veya kusma görülmedi. Defekasyonda güçlük görülmesine karşın bu durumun perineal kitle uzaklaştırılan köpeklerde bölgedeki duyarlılığa bağlı olduğu düşünüldü.

Opioidler gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerini, myenterik pleksusta bulunan  $\mu$  ve  $\delta$  reseptörleri ile gösterirler. Opioid verilmesini izleyerek daha az olarak köpeklerde ve kedilerde uyarım oluşturarak defekasyona neden olurlar. Kanser gibi kronik ağrıya neden olan uzun süreli kullanımlarda ise, gastrointestinal düz kaslarda oluşturdukları spazm nedeniyle kontipasyon ve predispoze hastalarda ileus oluştururlar. Özellikle nöroaksiyal kullanılan opioidler, doza bağlı olarak kasılmayı baskılayarak üriner retensiyon ve idrar miktarında değişimlere neden olabilirler. Değişen renal tübüler fonksiyona bağlı olarak artan antidiüretik hormon salınımı nedeniyle  $\mu$ -agonistlerinin oligüri oluşturduğu bilinmektedir. (Lamont ve Mathews, 2007). Operasyondan 12 saat önce aç bırakılan ve operasyona girmeden gezdirilerek ürinyasyon ve defekasyonları sağlanan köpeklerde, morfin grubunda intraoperatif verilen ringer laktat solusyonu nedeniyle 4. saatte ürinyasyon görüldü. Bu köpeklerde morfin verilmesini takiben yan etki olarak üriner inkontinens gözlenmedi. Preoperatif dönemde defekasyonda bulunan köpeklerde, postoperatif dönemde morfin verilmesini takiben defekasyon gözlenmedi.

Uzayan ağrı deneyimi iyileşmeyi geciktirir. Ağrı, hastanede kalma süresini uzatır ve immun sistemi baskılar, sekonder hastalıkların, iştahsızlığın ve kaşeksinin oluşumuna neden olur. Yetersiz kalori alımı ve iştahsızlık, özellikle kedilerde hepatik lipidozisle sonuçlanır. (Mathews K.A., 2000). Operasyon sonrası erken besin alımı, katabolik protein metabolizmasının önlenmesi ve pozitif nitrojen dengesinin sağlanmasında önemlidir. (Hendrix ve ark., 1996). Tramadol grubundaki oral neoplazili 1 köpeğin gıda almadığı, sadece su içtiği, köpeklerde gıda alımının 8. saatten sonra başladığı görüldü. Bu gruptaki ağrı skorlarının postoperatif 8. saatte azalmasıyla gıda alımının başlaması arasında paralellik gözlemlendi. Çalışmaya alınan morfin grubundaki köpeklerde gıda alımının daha erken başladığı belirlendi. Morfinin gıda alımında daha erken etki gösterdiği sonucuna varıldı.

Travma veya operasyon sonrasında ağrı ile disforyi ayırt etmek zor olabilir. Ağrı ve disfori aynı anda ortaya çıkabilir ancak ağrı ile disfori arasındaki farkı ayırt etmek birkaç belirti ile olasıdır. Disforik hayvanlar ile temas veya iletişim kurarak sakinleştirmek güçtür. Daha fazla analjezik madde verilmesi yardımcı olmaz ve ağrının kaynağını belirlemek zordur. Ağrısı olan hayvanlar ile temas veya iletişim kurmak hayvanı sakinleştirilebilir. Ek veya artırılmış doz analjezik madde yardımcı olur ve ağrının kaynağı belirlenebilir. (Hellyer P., 2007 a). Martin ve ark.nın (2010) maksilektomi ve mandibulektomi uyguladıkları oral neoplazili köpeklerde, tramadolün postoperatif ağrısı ilk 2,5 saatte düşürmediğini 5. saatten sonra analjezik etkisinin başladığını görmüşlerdir. Ağrı skorunun bu dönemde yüksek olduğunu ve tramadol grubunda iki, tramadol ve ketoprofen grubunda ise iki köpeğe ek analjezik madde verildiğini belirtmiştir. Opioid uygulaması sonrası köpeklerde sedasyon görülebilmemesine karşın morfin grubundaki köpeklere ek doz uygulanmadı ve sedasyon gözlenmedi. Martins ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde huzursuzluk görülen köpeklerden üçünde 4. saatte analjezik madde etkinliğine bağlı

olarak ek doz gerektirmeden, huzursuzluğu daha uzun süren iki perineal kiteli köpeğe ise arttırılmış doz tramadol uygulandıktan sonra huzursuzluğun sona erdiği gözlemlendi. Tramadolün huzursuzluk ve telaş oluşturan etkisi bulunmaması ve köpeklerin iletişime olumlu yanıt vermesiyle, arttırılmış doz uygulandığında sakinleşmeleri, huzursuzluğun nedeninin ağrı kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Mastrocinque ve ark. (2003) köpeklerde ovariohisterektomi operasyonu sonrası İ.V. morfin ve tramadolün analjezik etkilerini araştırdığı çalışmada, postoperatif dönemde tramadol grubunda 2 köpeğe 120. ve 360. dakikalarda, morfin grubunda ise 360.dakikada 1 köpeğe yüksek ağrı skoru nedeniyle ek analjezik madde verdiklerini belirtmiştir. Ancak ağrı skorları açısından ovariohisterektomi yapılan köpeklerde postoperatif tüm dönemlerde, tramadol ve morfinin analjezik etkilerinin aynı olduğu ve bu etkinin ovariohisterektomi operasyonu gibi orta şiddetli operasyonlar için yeterli olduğu sonucuna varmışlardır. Yine Cagnardi ve ark.'nın (2011) kedilerin kısırlaştırma operasyonlarında aynı sonuca varmışlardır. Martin ve ark.nın (2010) maksilektomi ve mandibulektomi uyguladıkları oral neoplazili köpeklerde, tramadolün analjezik etkisinin 5-6 saat sürdüğünü, kodein gibi opioidlerle etkisinin aynı ve yeterli olduğunu, NSAİ'in kullanılmayacağı olgularda iyi bir seçenek olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmada da araştırmacıların çalışmalarına paralel olarak, ağrı skorları açısından morfin ve tramadol arasında fark görülmemiştir. Postoperatif 8. saat itibari ile her iki grubunda ağrı skorları birbirine yakın ve düşüktür. Postoperatif 0. saatte fizyolojik parametreler, her iki grupta ağrı skorlarını yükseltmiştir. Bu durum postoperatif 4. saatte değişmektedir. Ağrı belirtilerinin davranışsal değerlendirmelerinde, postoperatif dönemde morfin grubundaki köpeklerin tramadol grubuna göre daha rahat oldukları gözlenmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kronik ağrı gibi çeşitli ağrı tiplerini içeren tümör olgularını opere ederek, postoperatif akut ağrıda etkileri iyi bilinen ve üstün analjezik özellikleri olan morfin ile veteriner hekimliği alanında kullanıma yeni giren ve klinik olarak analjezik etkileri çalışılmamış tramadolün etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Ağrı değerlendirmelerinde kalp frekansı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı gibi parametrelerin ağrı skorlarını yükselttiği ve kullanılabilir parametreler olmadığı, değerlendirmelerde göz önüne alınması gereken davranışsal değişimler olduğu kanısına varıldı. Davranışsal değişikliklerin değerlendirilmesinde yardımcı olması açısından ağrı skalalarının kullanılmasının faydalı olabileceği düşünüldü.

Çalışmada kullanılan morfin ve tramadolün değerlendirilen parametreler yönünden güvenli olduğu sonucuna varıldı. Analjezik özellikleri değerlendirildiğinde, morfinin daha üstün olduğu ve köpeklerin postoperatif dönemde davranışsal olarak daha rahat oldukları saptandı. Tümör gibi kronik ağrıya neden olan olgularda tramadolün, yan etkilerinin az ve postoperatif analjezik madde olarak etkinliğinin morfine yakın olduğu belirlendi.

Bu çalışmada tramadol ve morfinin köpekler üzerindeki analjezik etkinliklerinin değerlendirilmesinde, ilaçların serum yoğunluklarının belirlenmesi ile çalışmanın farklı bir boyut kazanabileceği düşünüldü. Ancak ülkemiz veteriner hekimliği alanında testlerin maliyetlerinin yüksek olması ve rutin klinik kullanımda yeralmaması nedeniyle ilaç serum yoğunlukları belirlenememiştir. Yapılacak sonraki ağrı çalışmalarında, ilaç serum yoğunluklarının belirlenmesinin ağrı skorlarının değerlendirmesinde yardımcı olabileceği düşünüldü.

Veteriner hekimliği alanında ülkemiz şartlarında ilaçların ekonomik değeri göz ardı edilemez. Özel reçeteler ile kayıt altında satılan morfin ve tramadolün her ikisinde fiyatları ucuzdur. Fiyatı ve analjezik özellikleri ile tramadolün seçenek olarak klinik uygulamalarda rutin olarak kullanılabilmesine karar verildi.

## ÖZET

### **Tümör Cerrahisi Uygulanan Köpeklerde Morfin ve Tramadol'un Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması**

Çalışmanın amacı morfin ve tramadolün kalp frekansı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı ve analjezi üzerine etkilerini incelemektir.

20 farklı ırk ve cinsiyette tümörlü köpekler çalışma materyalini oluşturdu. Köpekler morfin ve tramadol olmak üzere 10'arlı 2 gruba ayrıldı. Propofol indüksiyonundan sonra köpekler entübe edilerek sevofluran ile anesteziye devam edildi. Operasyon sırasında intravenöz fentanil sitrat (0,002- 0,007 mg/kg) verildi. Tümörlerin tümü diseke edildi ve operasyon yarası bilinen yollarla kapatıldı.

Operasyon sonrasında 0., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde köpeklerin analjezi skorları, kalp frekansları, solunum sayıları ve vücut sıcaklıkları kaydedildi.

Ağrı skorunun morfin grubundaki köpeklerde tramadol grubundakilerden daha düşük olduğu kaydedildi. Erken postoperatif dönemde tramadol grubundaki köpeklerin morfin grubundakilerden daha huzursuz olduğu kaydedildi. Morfin grubundaki köpeklerin tramadol grubundakilere göre daha rahat oldukları gözlemlendi.

0. saatte tramadol grubunda kalp frekansları yüksek bulunurken ilerleyen periyotlarda düştüğü kaydedildi.

Sonuç olarak, tümör operasyonu uygulanan köpeklerde tramadolün analjezik etkisi morfinin analjezik etkisine yakın bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Analjezi, Köpek, Morfin, Tramadol, Tümör Cerrahisi

## SUMMARY

### **Comparison of the Analgesic Effects of Morphine and Tramadol in Canine Oncosurgery**

The purpose of the study was to investigate the effects of intravenous morphine and tramadol on heart rate, respiratory rate, body temperature and analgesia score. 20 different breed and gender dogs that had different type tumours were include in this study. Two groups were constituted, named; morphine and tramadol groups. Following induction with propofol, the dogs were intubated and anesthesia was maintained with sevoflorane in oxygen. After a stable plane of anesthesia was achieved, fentanyl (0,002- 0,007 mg/kg) administered intravenously. All tumours dissected and the operation wound was closed as usual.

After the operation analgesic scores, heart rate, respiratory rate and body temperature were recorded at 0., 4., 8., 12., 16., 20., and 24., hours.

Pain score were lower in the dogs in the morphine group than the tramadol group. In the early postoperative period the tramadol group were more agitated than the morphine group. The dogs in the morphine group more comfortable than the dogs in the tramadol group.

Heart rates were high at the 0.hour in tramadol group and fall down in the latter period.

In conclusion, analgesic effects of tramadol as effective as analgesic effects of morfin after oncosurgery in dogs.

**Key Words:** Analgesia, Dog, Morphine, Oncosurgery, Tramadol

## KAYNAKLAR

- ALDEMİR, T. (2000). Akut ağrı patofizyolojisi. *Ağrı*, Ed: Erdine, S. Nobel Tıp Kitapları. 1. Baskı. s. 111- 119.
- BLAISDELL, J., GOLDSTEIN J.A., BAI, S.A. (1998). Isolation of A New Canine Cytochrome P450 CDNA from the Cytochrome P450 2C Subfamily (CYP2C41) and Evidence for Polymorphic Differences in its Expression. *Drug. Met. Disp.* **26**: 278–283.
- CAGNARDI, P., VILLA, R., ZONCA, A., GALLO, M., BECCAGLIA, M., LUVONI, G.C., VETTORATO, E., CARLI, S., FONDA, D., RAVASIO, G. (2011). Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. *Research in Veterinary Science.* **90**: 503–509.
- DUNCAN, B., LASCELLES, X. (2007). Supportive care for cancer patient. *Withrow and Maceven's Small Animal Clinical Oncology*. Ed. Withrow, S.J., Vail, D.M., Missouri: Saunders. 4th.ed. p. 291- 307.
- DUNCAN, B., GAYNOR, J.S. (2007). Cancer patients. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ed. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Grimm, K.A. Blackwell. 4th.ed. p. 997- 1008.
- ERDİNE, S. (2000 a). Ağrı mekanizmaları. *Ağrı*. Ed: Erdine, S. Nobel Tıp Kitapları. 1. Baskı. s. 20- 30.
- ERDİNE, S. (2000 b). Opioid Analjezikler. *Ağrı*. Ed: Erdine, S. Nobel Tıp Kitapları. 1. Baskı. s. 494- 510.
- GAYNOR, J. (2009). Other drugs used to treat pain. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Ed. GAYNOR, J.S., MUIR III, W.W. Missouri: Mosby. 2nd.ed. p. 260- 276.
- GIORGI, M., SACCOMANNI, G., ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B., KOWALSKI, C. (2009). Pharmacokinetic Evaluation of Tramadol and its Major Metabolites after Single Oral Sustained Tablet Administration in the Dog: A Pilot Study. *The Veterinary Journal* **180**: 253–255.
- GRANT, D. (2006 a). Concept of pain management in animals. *Pain Management in Small Animal*. Philadelphia: Elsevier. 1st.ed. p. 1- 21.
- GRANT, D. (2006 b). Methods of pain scoring in animals. *Pain Management in Small Animal*. Philadelphia: Elsevier. 1st. Ed. p. 71- 104
- GRANT, D. (2006 c). Chronic pain management and quality of life. *Pain Management in Small Animal*. Philadelphia: Elsevier. 1st.ed. p. 293- 331.
- GRIMM, K.A., TRANQUILLI, W.J., GROSS D.R., SISSON, D.D., BULMER, B.J., BENSON, J.G., GRENE S.A., MARTIN-JIMENEZ, T. (2005). Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with continuous rate infusion of medetomidine. *AJVR.* **66(7)**: 1222- 1226.
- GROND, S., SABLITZKI, A. (2004). Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet.* **43 (13)**: 879- 923.

- HANSEN, B. (2000). Acute Pain Management. *J. Vet. Clin. of North Am.* **30 (4)**: 899- 916.
- HASKINS, S.C. (2007). Monitoring anesthetized patients. *Lumb&Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ed. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Grimm, K.A. Philadelphia: Blackwell. 4th.ed. p.533- 558.
- HELLYER, P.W. (2007 a). Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Jour. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **43**: 235- 248.
- HELLYER, P.W., ROBERTSON, S.A., FAILS, A.D. (2007 b). Pain and its management. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ed. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Grimm, K.A. Philadelphia: Blackwell. 4th.ed. p. 31- 57.
- HENDRIX, P.K., RAFFE, M.R., ROBINSON, E.P., FELICE, L. J., RANDALL, D.A. (1996). Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *JAVMA*. **209(3)**: 598- 607.
- HOLTON, L.L., SCOTT E.M., NOLAN, A.M., REID, J., WELSH, E. (1998 a). Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J. Small. Anim. Pract.* **39**: 469- 474.
- HOLTON, L.L., SCOTT, E.M., NOLAN, A.M., REID, J., WELSH, E., FLAHERTY, D. (1998 b). Comparison of three methods used for assesment of pain in dogs. *JAVMA*. **212(1)**: 61- 66.
- KOÇ, B., SARITAŞ, Z.K., ŞENEL O.O. (2012 a). Acil durumlarda anestezi. *Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon*. Medipres. Ankara. 2. Baskı. s. 193- 209.
- KOÇ, B., SARITAŞ, Z.K., ŞENEL, O.O. (2012 b). Perioperatif analjezi. *Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon*. Medipres. Ankara. 2. Baskı. s. 211- 249.
- KUKANICH, B., PAPICH, M.G. (2004). Pharmacokinetics of Tramadol and the Metabolite O-desmethyltramadol in Dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **27**: 239– 246.
- LAMONT, L.A. (2002). Feline Perioperative Pain Management. *J. Vet. Clin. of North Am.* **32**: 747- 763.
- LAMONT, L.A., MATHEWS, K.A. (2007). Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. *Lumb&Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ed. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Grimm, K.A. Philadelphia: Blackwell. 4th.ed. p. 241- 270.
- LASCELLES, D.X., GAYNOR, J.S. (2007). Cancer patients. *Lumb&Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ed. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Grimm, K.A. Philadelphia: Blackwell. 4th.ed. p. 997-1008.
- LUCAS, A.N., FIRTH, A.M., ANDERSON, G.A., VINE, J.H., EDWARDS, G.A. (2001). Comparison of te effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermitent intramuscular injection in dogs. *JAVMA*. **218(6)**: 884- 891.

- MARTIGNONI, M., GROOTHUIS, G.M., de KANTER, R. (2006). Species Differences Between Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human CYP-mediated Drug Metabolism, Inhibition and Induction. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2. 875–894.
- MARTINS, T.L., KAHVEGIAN, M.A.P., NOEL-MORGAN, J., LEON-ROMAN, M.A., OTSUKI, D.A., FANTONI, D.T. (2010). Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin- 6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *AVJR*. **71(9)**: 1019- 1026.
- MASROCINQUE, S., FANTONI, D.T. (2003). A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. **30**: 220- 228.
- MATHEWS, K.A. (2000). Pain Assessment and General Approach to Management, *J. Vet. Clin. of North Am.* **30(4)**: 729- 755.
- McKELVEY, D., HOLLINGSHEAD, K.W. (2003). Analgesia. *Small Animal Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ed. Mckelvey, D., Hollingshead, K.W. p. 315- 350.
- McMILLAN, C.J., LIVINGSTON, A., CLARK, C.R., DOWLING, P.M., TAYLOR, S.M., DUKE,T., TERLINDEN, R. (2008). Pharmacokinetics of Intravenous Tramadol in Dogs. *The Can. Journ. of Vet. Res.* **72**: 325–331.
- MİCH, P.M., HELLYER, P.W. (2009). Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Ed. GAYNOR, J.S., MUIR III, W.W. Missouri: Mosby.2nd.ed.s. 78- 109.
- MUIR III, W.W. (2009). Physiology and pathophysiology of pain. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Ed. GAYNOR, J.S., MUIR III, W.W. Missouri: Mosby.2nd.ed. p. 13-41
- NAGANOBU, K., MAEDA, N., MIYAMOTO, T., HAGIO, M., NAKAMURA, T., TAKASAKI, M. (2004). Cardiorespiratory effects of epidural administration of morphine and fentanyl in dogs anesthetized with sevoflurane. *JAVMA*. **224(1)**: 67- 70.
- NORTH, S., BANKS,T. (2009). Cancer pain. *Introduction to Small Animal Oncology*, Philadelphia: Saunders. 1st.ed. p.74- 81.
- NOYAN, A. (1993). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Meteksan. Ankara. s. 197- 383.
- ÖNAL, A. (2000). Kanser ağrısı. *Ağrı*, Ed: Erdine.S. Nobel Tıp Kitapları. 1. Baskı. s. 397- 409.
- PAPICH, M.G. (2000). Pharmacologic Considerations for Opiate Analgesic and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *J. Vet. Clin. of North Am.* **30 (4)**: 815- 837.
- PASCOE, P.J. (2000). Perioperative pain management. *J. Vet. Clin. of North Am.* **30(4)**:917- 932.
- PEKCAN, Z., KOÇ, B. (2005). Köpeklerde epidural morfin ile fentanil bantların postoperatif analjezi üzerine etkileri. Doktora Tezi. Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- RAWAL, N. (2000). Postoperatif ağrı tedavisi. *Ağrı*. Ed: Erdine, S. Nobel Tıp Kitapları. 1. Baskı. s. 124- 141.
- ROBERTSON, S.A. (2007a). Acut Pain Evaluation. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional*. AVEPA- Barcelona, Spain. Publisher: SEVC-AVEPA ([www.sevc.info](http://www.sevc.info)). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Last updated: 21-Oct-2007.
- ROBERTSON, S.A. (2007b). Chronic Pain in Dogs and Cats. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional*. AVEPA – Barcelona, Spain. Publisher: SEVC-AVEPA ([www.sevc.info](http://www.sevc.info)). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Last updated: 21-Oct-2007.
- ROBERTSON, S.A. (2009). Pain mangement in the cat. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Ed. GAYNOR, J.S., MUIR III, W.W. Missouri: Mosby.2nd.ed. p. 415- 436.
- SKINNER, D.J., EPSTEIN, J., PAPPAGALLO M. (2009). Tramadol. *Current Therapy in Pain*. Ed. Smith, H., Baltimore: Saunders. 1st.ed. p. 513- 526.
- THURMON, J.C., TRANQUILLI, W.J., BENSON, G.J. (1996). Perioperative pain and distress. , *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Baltimore: Saunders. 3rd.ed. p. 40- 60.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı:** Çağrı

**Soyadı:** Gültekin

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Samsun 21/06/1980

**Uyruğu:** Türkiye Cumhuriyeti

**Medeni durumu:** Bekar

**İletişim adresi ve telefonu:** Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi

Anabilim Dalı Dışkapı/ Ankara 0(312)3170315-399

### II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı (2006- )

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi ( 1998- 2005)

Ankara Eryaman Lisesi ( 1993- 1996)

Ankara Namık Kemal Ortaokulu ( 1990- 1993)

Ankara Sokullu Mehmet Paşa İlkokulu ( 1985- 1990)

**Yabancı dili:** İngilizce

### III- Ünvanları

Veteriner Hekim (2005)

#### IV- Mesleki Deneyimi

- Lena Veteriner Kliniği (2005)
- Bastet Veteriner Kliniği (2008)
- Veteriner Medikal Park Veteriner Kliniği ( 2010- 2011)
- Petcity Veteriner Kliniği (2012)

#### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşları

#### VI- Bilimsel İlgi Alanları

##### Ulusal ya da uluslararası makaleler:

- **Gültekin Ç.**, Çalışkan M., Bozkurt M.F., Beşaltı Ö., Bir Köpekte Pelvis Boşluğunda Leiomyom ve Pyometra, Veteriner Cerrahi Dergisi, 2010; 16(1)

##### Sözlü Bildiriler:

- **Şenel OO.**, Ergin İ., Gültekin Ç., Koç B., Effects of Sevoflurane Anesthesia on Haemodynamic Parameters and Recovery Times in Horses. Union of Bulgarian Scientists International Scientific Congress, Haziran 2010, Stara Zagora, Bulgaristan.

##### Poster Bildiriler:

- Beşaltı Ö., **Gültekin Ç.**, Çalışkan M., Köpekte Pelvis Boşluğunda Leiomyom ve Pyometra: Sıra Dışı Bir Olgu, XI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi. 26- 29/06/ 2008
- **Ergin İ.**, Gültekin Ç., Zaloğlu M., Penil Urethral Obstruction in a Californian Rabbit, 44th European Veterinary Congress Voorjaarsdagen Amsterdam Nertherland 23-26/04/2012

#### VI- Bilimsel Etkinlikleri

- Kedi ve Köpeklerde Resüsitasyon ve Reanimasyon, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Seminer No:1, 2008

- Atlarda Abdominal Sancı-Kolik, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Seminer No.2, 2008

**VI- Diğer Bilgiler:**