



**KOSTİK PASTA İLE BOYNUZ KÖRELTME İŞLEMİ
UYGULANAN BUZAĞILARDA MELOXİCAM'IN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

Şemsettin BURAK

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Biyokimya Bilim Dalı**

Dr. Öğr. Üyesi Selvinaz YAKAN

**AĞRI-2019
(Her hakkı saklıdır.)**

T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Şemsettin BURAK

KOSTİK PASTA İLE BOYNUZ KÖRELTME İŞLEMİ
UYGULANAN BUZAĞILARDA MELOXİCAM'IN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Selvinaz YAKAN

AĞRI-2019

**KOSTİK PASTA İLE BOYNUZ KÖRELTME İŞLEMİ
UYGULANAN BUZAĞILARDA MELOXİCAM'IN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Selvinaz YAKAN danışmanlığında, Şemsettin BURAK tarafından hazırlanan bu çalışma, 06/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

İmza : 

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Selvinaz YAKAN

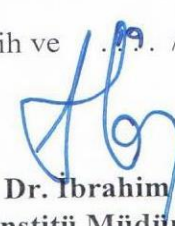
İmza : 

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Tuba AYDIN

İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu **26.09/2019** tarih ve **... / 34-4 ...** nolu kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. İbrahim HAN
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

YÜKSEK

LİSANS TEZİ

KOSTİK PASTA İLE BOYNUZ KÖRELTME İŞLEMİ UYGULANAN BUZAĞILARDA MELOXİCAM'IN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Selvinaz YAKAN

Bu araştırmada ağrı kesici kullanılarak ve kullanılmaksızın kostik pasta yöntemi uygulanarak yapılan boynuzsuzlaştırma işleminin buzağılardaki klinik ve kan parametreleri üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışma materyali toplam 24 adet buzağı üzerinde uygulanıp; olgular rastgele her grupta 12 adet buzağı olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Gruplara uygulama başlamadan 30 dakika önce olgulara 2.2 mg/kg dozda meloxicam damar içi (IV) yolla verilip, kostik pasta ile boynuz köreltme işlemi yapıldı. Boynuz köreltme işlemi tamamlandıktan sonra 15, 30. ve 60. dakikalarda kan örnekleri alınarak klinik bulgular kaydedildi. II. grupta olgular hiçbir işlem yapılmadan aynı teknikle buzağuların boynuzları köreltildi. Boynuz köreltme işlemi tamamlandıktan sonra 15, 30. ve 60. dakikalarda kan örnekleri alındı ve klinik bulgular kaydedildi. Alınan kan örneklerinde her iki grupta total oksidan kapasite (TOC) ve total antioksidan kapasite (TAC) (ELISA), glutasyon (GSH) (ELISA), kortizol (ELISA), glikoz, (ELISA) ölçümleri yapıldı. Meloxicam verilmeyen grupta 15. dakikadan itibaren kortizol anlamlı bir şekilde artarken ($P<0.05$) ağrı kesici verilen gruplarda 30 ve 60. dakikalarda herhangi bir artışa rastlanılmadı. TOC ($P< 0.001$) değerleri ağrı kesici kullanılmayan grupta belirgin şekilde yüksek çıkarken GSH ve TAC değerleri ($P<0.05$) 30. dakikadan sonra anlamlı biçimde azalmıştır. Glikoz değerleri ağrı kesici kullanılmayan grupta 30. ve 60. dakikalarda kullanılan gruba göre daha yüksek çıkmıştır ($P<0.05$). Sonuç olarak, boynuz köreltme işlemi öncesinde verilen ağrı kesicinin, kortizol seviyesini ve oksidatif stresi azalttığı, antioksidan sistemi desteklediği kanısına varılmıştır.

2019, 39 sayfa

Anahtar sözcükler: Boynuz köreltme, Meloxicam, Oksidatif stres, Buzağı

ABSTRACT

MASTER THESIS

THE EFFECTS OF MELOXICAM ON OXIDATIVE STRESS IN CALVES THAT HAVE A CASTIC PASTE AND HORN BLINDING PROCESS

Advisor: Assist. Prof. Dr. Selvinaz YAKAN

The aim of this study was to determine the effect of disinfecting on the clinical and blood parameters of calves by using caustic paste method with and without painkillers. The study material was applied on a total of 24 calves; The patients were randomly divided into two groups, each containing 12 calves. Meloxicam was given intravenously (IV) at a dose of 2.2 mg / kg 30 minutes before the administration of the groups and horn blinding was performed with caustic paste. Blood samples were taken at 15, 30 and 60 minutes after completion of horn blunting and clinical findings were recorded. In group II, the horns of the icebergs were blunted with the same technique. Blood samples were taken at 15, 30 and 60 minutes after completion of horn blunting. Total oxidant capacity (TOC) and total antioxidant capacity (TAC) (ELISA), glutathione (GSH) (ELISA), cortisol, glucose level measurements were performed in both groups. In the group without flunixin meglumine, cortisol was increased significantly from the 15th minute ($P<0.05$), but there was no increase in the 30th and 60th minutes in painkiller administered group. Total oxidant capacity ($P<0.001$) values was significantly higher in the group without painkiller while GSH and total antioxidant capacity levels ($P<0.05$) were significantly decreased. Cortisol levels were higher in the group not using painkillers than those used at 30th and 60th minutes ($P<0.05$). In conclusion, antioxidant system supports the pain relief given before horn blunting, reducing cortisol level and oxidative stress.

2019, 39 pages

Keywords: Horn blunting, Meloxicam, Oxidative stress, Calve

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışmalarımın tamamlanabilmesi için her türlü şartı sağlayan ve bana her zaman her türlü desteği sunan çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Selvinaz YAKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim tüm süreçlerinde her türlü destekleriyle beni hiç yalnız bırakmayan aileme teşekkür ederim.

28/06/2019

Şemsettin BURAK

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİL ve ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1. Buzağılarda Boynuz Köreltme Yöntemleri.....	4
2.2. Sedatifler	4
2.3. Trankilizanlar	5
2.4. Alpha2 - adrenoseptör Agonistler (Thiazine türevleri).....	5
2.4.1. Merkezi sinir sistemine etkileri	6
2.4.2. Kardiyovasküler sisteme etkileri	7
2.4.3. Solunum sistemine etkisi	8
2.4.4. Diğer etkileri.....	8
2.5. Xylazine	8
2.5.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi	10
2.5.2. Solunum Sistemine Etkisi	11
2.5.3. Türlerle Göre Etkileri	11
2.6. Lokal anestezi.....	11
2.6.1. Lidocaine	14
2.7. Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar (NSAID)	15
2.7.1. Meloxicam	16
2.8. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	17
2.9. Antioksidan Sistem	17
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	19
3.1. Materyal	19
3.2. Metot	19
3.3. Biyokimyasal Analizler	20
4. BULGULAR	21
4.1. Fizyolojik bulgular	21
4.2. Endokrin Cevap.....	23
4.2.1. Kortizol	23
4.2.2. Glikoz	24
4.3. Biyokimyasal bulgular	24
4.3.1. Total Oksidan Kapasite (TOC)	24
4.3.2. Total Antioksidan Kapasite (TAC)	25
4.3.3. Glutasyon (GSH)	25
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	27
KAYNAKLAR	32
ÖZGEÇMİŞ	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<	Küçüktür
>	Büyüktür
≤	Küçüktür veya eşittir
≥	Büyüktür veya eşittir
α	Alfa
β	Beta
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
COX	Siklooksijenaz enzimini
CAT	Katalaz
dk.	Dakika
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
ELISA	Kan testi
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
HCl	Hidroklorik Asit
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
İV	İntravenöz
kg	Kilogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
NSAID	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
O ₂	Oksijen
PGF ₂	Prostaglandin F ₂
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
pH	Asitlik-Bazlık değeri
PaCO ₂	Parsiyel karbondioksit
PaO ₂	Parsiyel oksijen
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TAC	Total Antioksidan Kapasite
TOC	Total Oksidan Kapasite

ŞEKİL VE ÇİZELGELER DİZİNİ

Şekil	2.1. Xylazin' in Molekül Yapısı	9
Şekil	2.2. Lidocain'in Molekül Yapısı.....	14
Şekil	2.3. Meloxicam'ın Molekül Yapısı.....	16
Şekil	4.1. Gurplara ait kortizol seviyeleri	23
Şekil	4.2. Gurplara ait glikoz seviyeleri	24
Çizelge	4.1. Grupların solunum, kalp atışı ve vücut sıcaklık değişimleri	22
Çizelge	4.2. Gruplara ait total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite ve glutatyon seviyesi ölçümleri	26

1.GİRİŞ

Boynuzsuzlaştırma hayvanın daha güvenli tutulması, olası yaralanmalar sonucunda karkas kalitesinin düşmesi, beslenme alanında kapladığı alanın daha az olması, diğer hayvanların yaralanma riskini azaltması ve daha az saldırgan davranışlar göstermesi gibi nedenlerden dolayı günümüz modern hayvancılık işletmelerinde çoğunlukla uygulanmaktadır (Yakan vd. 2018). Boynuzsuzlaştırma, temelde testere veya Gigli testeresi kullanılarak yapılan amputasyon, sıcak bir demir kullanılarak dağlama ve kalsiyum hidroksit veya sodyum hidroksit gibi güçlü bir alkalizan ilaç kullanılarak kostik pasta uygulaması olmak üzere üç yöntemle yapılabilir. Hangi yöntemin kullanıldığına bağlı olmadan prosedürü takip ederek akut stresle ilişkili davranışsal ve klinik muayene bulgularında değişiklikler gözlenir (Faulkner and Weary 2000; Ma *et al.* 2007; Kupezynski *et al.* 2014; Neely *et al.* 2014; Yanmaz vd 2015). Boynuzlaştırma işlemine bağlı olarak şekillenen doku hasarı ağrıya yol açar. Ağrılı prosedürler, parasempatik sistemi deprese ederek, sempatik harekette artışa ve kalp frekansı ile solunum sayısında azalmaya neden olabilir. Kalp ve solunum frekansı akut ve kronik stresin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi amacıyla davranış değişiklikleri, kalp frekansı ve solunum sayısı bulguları, akut stresin belirleyicisi olarak kortizol, glikoz seviyesi ve oksidatif stres parametreleri sıklıkla kullanılmaktadır (Görgül vd 2002; Stilwell *et al.* 2010; Stilwell *et al.* 2012; Korkmaz vd 2015, Yakan *et al.* 2018).

Sedasyon ve lokal anestezikler, (örneğin, kuyruk sallama, baş hareketleri, takılma ve üreme) sırasındaki ağrı kesilmeyle ilişkili reaksiyonları ve postoperatif ağrı bulgularını (ovma, baş sallama ve kulak hareketi) ortadan kaldırırlar (Stafford and Mellor 2004 ; Stilwell *et al.* 2009).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) yan etkilerinin az olması nedeniyle antiendotoksik, anti-pretik, non-narkotik ve analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek yangıya aracılık eden siklooksijenaz ürünlerinin oluşumunu azaltırlar. NSAID'ler etkilerini araşidonik asidin Prostaglandin G2'ye dönüşümünü katalizleyen siklooksijenaz

enzim sistemini inhibe ederek göstermektedirler. Meloxicam kuvvetli bir non-steroidal anti-inflamatuar madde olup siklooksijenaz-2 (Cox-2) enziminin aktivitesini inhibe ederek araşidonik asitten Prostaglandin F2 (PGF2)'nin üretilmesini engelleyerek ağırlı prosedürlerde yangı ve ağırı giderici olarak kullanılırlar (Mathews 2002; Lees *et al.* 2004; Huber *et al.* 2013).

Bu çalışmada uygulanan anestezi protokolü ve kullanılan nonsteroidal anti-inflamatuar analjezik olan Meloxicam'ın kalsiyum hidroksit kullanılarak boynuz köreltme işlemleri ile oluşabilecek oksidatif stres ve bunun neden olduğu antioksidan dengesizliğe etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. Sonuçlar boynuzsuzlaştırma yöntemi sırasında stresi en aza indirmesi konusunda yol gösterici olacaktır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Daha önceleri sığırlarda gösteriş, güzellik ve yabani hayvanlara karşı bir savunma organı olarak kabul edilen boynuzlar; günümüzün modern hayvancılık işletmelerinde sebep olduğu çeşitli problemler nedeniyle boynuz istenmez hale gelmiştir. Çünkü boynuzlu hayvanlar birbirlerine boynuzları ile vurarak çeşitli yaralanmalara, yavru atmalara, memelere yaptıkları darbelerle memelerde derin yaralara ve bunun sonucu mastitis denilen meme yangılarına, memelerin körlenmesine, hayvanların derilerine zarar vererek derinin değer kaybetmesine sebep olabilmektedir. Sivri ve güçlü boynuzlara sahip iri hayvanlar boynuzları sayesinde diğer hayvanlara üstünlük kurarak onların yem yemelerini, su içmelerine mani olmakta, aynı şekilde güçlü boynuzlara sahip dana, tosun ve boğa gibi erkek hayvanlar da birbirlerine ve bakıcılarına vurarak ciddi yaralanmalara, hatta ölümlere bile sebep olabilmektedir. Ayrıca, son yıllarda giderek yaygınlaşan serbest sistem ahırlarda yer alan açılır-kapanır parmaklıklı yemlik sistemlerinde, boynuzlu hayvanların başını sokarak yem yemeleri imkansızdır. Boynuzlu hayvanların bir yerden bir yere götürülmeleri, kamyon ve diğer nakil araçlarıyla taşınmalarında da çoğu kez sorunlarla karşılaşılabilir. Hatta boynuzlu hayvanların yarattığı sorunları gören bazı ülkeler, boynuzlu hayvanların satışını, ihraç ve ithalatını yasaklayan kararlar almışlardır. Sonuç olarak günümüzün modern sığircılık işletmelerinde artık boynuzlu hayvanlar tercih edilmemektedir. Bu nedenlerle boynuzlaştırma hayvanın daha güvenli tutulması, muhtemel yaralanmalar sonucunda karkas kalitesinin düşmesi, beslenme alanında kapladığı alanın daha az olması, diğer hayvanların yaralanma riskini azaltması ve daha az saldırgan davranışlar göstermesi gibi sebeplerden modern işletmelerde çoğunlukla uygulanmaktadır. Boynuzlaştırma işlemi küçük buzağılarda daha kolay ve daha başarılı bir işlem iken, yaşlı sığırlarda boynuzlaştırma daha zor ve daha risklidir. (Huber *et al.* 1995; McMeekan *et al.* 1998; Tümer 2004; Stilwell *et al.* 2008; Winder *et al.* 2016). Bu nedenle boynuz köreltme işlemi buzağılarda 2-4 haftalık dönmede yapılması idealdir (Yakan *et al.* 2018).

2.1. Buzağlarda Boynuz Köreltme Yöntemleri

Genç buzağlarda boynuzsuzlaştırma amacıyla üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar termal boynuzsuzlaştırma, cerrahi boynuzsuzlaştırma ve kostik pasta uygulamasıdır (Stilwell *et al* 2009; Kupezynski *et al.* 2014). Uygulanan en yaygın metod 600 °C üzerinde ısıtılmış koter ile boynuz tabanına 15-60 saniye süreyle uygulanan koterizasyon yöntemidir. (Stilwell *et al.* 2009; Yanmaz vd 2015). Termal boynuzsuzlaştırma, dermal ve epidermal tabakalardan deri altı dokusuna kadar ilerleyen bir yıkımlanmadan dolayı doku hasarına neden olur. Cerrahi boynuzsuzlaştırma, boynuz tomurcuklarının jeneratif dokuyu içeren sınır boyunca deriyle birlikte çıkarılması işlemidir. Kostik pasta uygulaması ise kalsiyum hidroksit veya sodyum hidroksit gibi güçlü bir alkalizan ilaç kullanılarak yapılan boynuz köreltme işlemidir (Stilwell *et al.* 2012; Kupezynski *et al.* 2014; Neely *et al.* 2014; Yanmaz vd 2015). Boynuz köreltme işlemi yöntemi önemli olmaksızın ağrı oluşturan dolayısıyla davranış değişiklikleri, kardiyak (kalp frekansı) ve endokrin (kortizol seviyesi) etkilerinden dolayı hayvanların fizyolojilerini bozan, canlı ağırlık kaybı, süt kaybı ve benzeri maddi kayıplara yol açmaktadırlar. Özellikle davranış, kardiyak ve endokrin etkilerinin şekillenmesinden oluşan ağrının ortadan kaldırılması için sedasyon, lokal, regional, genel anestezi, bunların kombinasyonları ve analjezi uygulaması şeklinde çalışmalar yapılmaktadır (Görgül vd 2002; Stafford and Mellor 2005).

2.2. Sedatifler

Sedatif ilaçlar hastanın uyanık ve sakin kalması için veteriner hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tek olarak ya da diğer ilaç kombinasyonları ile birlikte uygulanırlar. Bu ilaçlar merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olup hastada gevşeme ve sakinleşme oluşturur. Thiazine türevi (Rompun) dışındaki ilaçların Analjezik etkiye sahip özelliği yoktur. Ağrı oluşturacak uygulamalarda ayrıca Analjezikler ya da lokal anesteziyeler yapılmalıdır (Bedford 1991; Topal 2005; Grene 2002).

2.3. Trankilizanlar

Trankilizan türevi ilaçlar, Hastanın gevşediği ya da çevresiyle ilgisiz olduğu Trankilizasyonu oluşturmak amacı ile uygulanır. Bu ilaçların uygulanması ile hayvanın muayene ve uygulama sırasında duyduğu endişeyi ortadan kaldırmak ve sakin durması sağlanır, nakilleri sırasındaki korku ve stresi azaltmak, yara ve bandajına zarar vermesi önlenir ve antiemetik özelliklerinden dolayı araç tutmasına karşı da uygulanmaktadır(Aslanbey 1986; Gaynor *et al.* 2000).

Preanestezik amaçlı kullanımı için intravenöz, intramüsküler veya oral yolla uygulama yapılabilir. İntravenöz uygulama, indüksiyondan 15-30 dakika önce yapılmalıdır. Böylece indüksiyon öncesi etkinin tam oluşması sağlanır (Topal 2005).

Trankilizan ilaçlar beyin kökü ya da hipotalamus tarafından kontrol edileni vasomotor reflekslerde depresyon oluşturarak arteriyel kan basıncında azalmaya neden olurlar. Buna bağlı olarak periferik damarların düz kaslarında relaksasyon oluşması ve direkt olarak kardiyak depresyon meydana gelmesi arteriyel kan basıncında azalmaya neden olur. Phenothiazine'lere bağlı meydana gelen hipotansiyonun tedavisinde, yoğun bir şekilde dengeli elektrolit serumların uygulanması gereklidir. Ancak adrenalin tedavisi, kontrendikedir. Trankilizan etkinin oluşması ile hayvanda relaksasyon, başın tutulamaması ve kulakların düşmesi görülür. Bazen hayvanlar yatabilir(Topal 2005; Thurman *et al.* 1986).

2.4. Alpha2 - adrenoseptör Agonistler (Thiazine türevleri)

Xylazine, Veteriner hekimliğinde en çok tercih ve ilk kullanılan α_2 adrenoseptör agonistlerindendir. Daha önceki zamanlarda Xylazine, insanlarda antihipertansif özelliği nedeni ile kullanılmış, ancak daha sonra hayvanlarda sedasyon oluşturduğu tespit edildiğinden bir çok hayvan türünde kas gevşetici, sedatif ve analjezik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde ise yeni ve daha kuvvetli etkiye sahip, α_2 -adrenoseptör agonisti ilaçlar veteriner hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Gaynor 2000; Perk 1999; Topal 2005).

Bu ilaçların etki şekilleri birbirine benzemekte, ancak etki sürelerinde farklılıklar bulunmaktadır. Bu gruptaki ilaçların klinik etkilerindeki farklılıklar α_1 ve α_2 reseptörlerine affinitesine göre değişmektedir (Maze vd 1991, Hall et al 2001).

Aynı zamanda hayvan türleri arasında da bu ilaçlara karşı farklı etkiler oluşmaktadır. Örneğin, Xylazine uygulamasına karşı sığırlar, at ve köpeğe göre 10 kat daha duyarlıdır. Fakat yine sığırlar Medetomidin'e karşı köpek kadar duyarlı, Detomidine karşı ise at kadar duyarlı değildir. Benzer şekilde bir farklılık da domuzlarda görülür. Bu hayvanlar ise α_2 -adrenoseptor agonisti türevi olan ilaçlardan etkilenmezler. α_2 -adrenoseptor agonistlerin kullanılmasının öncelikli amacı, hayvanlarda sedasyon oluşturmalarıdır. Bu etkilerinin yanında sentral ve spinal etkilerine bağlı olarak analjezi de meydana getirmektedirler (Topal 2005; Thurman et al. 1986).

2.4.1. Merkezi sinir sistemine etkileri;

Memelilerde, α_2 - adrenoseptörlerin uyarılması ile farklı etkileri meydana gelmektedir. α_2 – adrenoseptörler, gastrointestinal kanal, uterus, trombosit gibi birçok doku ve sistem içinde bulunurlar. Bu reseptörlerin uyarılmaları sempatik sinir sisteminde nörotransmitter salınımını inhibe ederek, sedasyon oluşumuna, sempatik aktivitede düşüşe (hipotansiyon) ve analjeziye, periferik olarak sistemik vasküler rezistansta artmaya, insülin üretiminde azalmaya, antidiüretik hormon üretiminin inhibisyonu ile diürez ise, gastrointestinal sistemin sekretorik ve motorik fonksiyonlarının baskılanması ile gastrointestinal motilitede azalmaya (gastrik dilatasyon), biyojenik amin dönüşümünde azalmaya yol açarlar (Pypendop ve Verstegen 1998, Cullen 1999, Okumuş 2003;Topal 2005).

2.4.2. Kardiyovasküler sisteme etkileri;

α_2 - adrenoseptor agonistlerinin en belirgin yan etkileri kardiyovasküler sistem üzerinde olur. Kardiyovasküler sistemdeki etkilerini araştıran araştırmaların çoğu Xylazine üzerine yapılmasına karşın, yeni olan ilaçların da benzer etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu gruptaki ilaçlar sentral uyarı ve *Nervus vagus*'a etkileri ile birçok türdeki hayvanda bradikardi meydana getirir(Hall et al 1991; Topal 2005).

Presinaptik α_2 reseptörlerin stimulasyonu norepinefrin üretimini düşürür, postsinaptik α_2 reseptörlerin etkinleşmesi nörol çeperleri hiperpolarize eder. Presinaptik β_2 reseptörleri ise norepinefrin üretimini kolaylaştırır. Ancak norepinefrin kuvvetli β_2 etkisine sahip değildir. Norepinefrin α_1 ve α_2 reseptörlerini postsinaptik stimulasyonu vazokonstrüksiyona neden olurken, β_1 reseptörleri stimulasyonu myokardial kontraktiletiyi arttırarak kalp atım ve davranış hızını yükseltir (Maze et al 1991, Paddleford et al 1999, Cullen 1999, Murrell et al 2005).

Arteriyel kan basıncı üzerine etkileri ise sentral ve periferel stimulasyon etkilerine bağılıdır. İlaçların uygulanmasını takiben başlangıçta bir hipertansif etki oluşur. Bu hipertansif dönemin süresi ve etkisi, kullanılan ilaca, dozuna, uygulama yoluna ve hayvanın türüne göre değişmektedir. Bunu uzun bir hipotensif dönem takip eder. Kardiyak output düşer (fakat, direkt miyokardiyuma etki çok düşüktür) ve dolaşım yavaşlar. Periferel sirkülasyonun durumu karmaşıktır ve doza bağılı değişim gösterir. Başlangıçta oluşan hipertansiyon ve bradikardi döneminde, periferel direnç artar. Bu zayıf periferel perfüzyonun ne kadar sürdüğünü bilmek mümkün değildir. Takiben hipotansif dönemde periferel dayanıklılık azalır. Bradikardi şiddetli olduğunda, kalp frekansının nasıl artırılacağı tartışma konusudur. Önceleri bir çok araştırmacı Xylazine'in oluşturduğu bradikardiyi azaltmak için, sedasyon öncesinde antikolinerjik bir ilaç uygulanmasını önermekteydiler. Ancak günümüzde bu uygulamaya kuşkuyla bakılmaktadır. Antikolinerjik etkinin tam olarak oluşması için, sedasyondan daha öncesinde yapılması gereklidir. Atropine uygulanmasına bağılı olarak çoğunlukla taşikardi ve aritmi meydana gelecektir. Atropin uygulamasına bağılı bradikardinin yokluğunda, α_2 - adrenoceptor agonistlerinin hipertansif dönemi, daha fazla artabilecektir. (Topal 2001).

2.4.3. Solunum sistemine etkisi;

α_2 - adrenoceptor agonistlerinin uygulanmasının solunum sistemi üzerine etkileri hayvan türlerine göre değişmektedir. Solunum sistemi üzerine etkileri gevşeme ve öksürüğün baskılanması şeklindedir.. Bazen çok az düzeyde respiratorik depresyon görülebilir. Köpek, kedi ve atlarda derin sedasyon oluşturan

dozlar, solunum sayısını azaltabilir ve tidal volümü artırır. Köpek, kedi ve atlarda derin sedasyon oluşturan dozlar, solunum sayısını azaltabilir ve önemli derecede olmamak üzere PaCO₂ değerini düşürür. Ruminantlarda ise taşipnö oluşabilir, solunum güçlüğüle sağlanır ve PaO₂ düzeyi düşer (Gaynor et al 2000;Görgül vd 2002; Topal 2005).

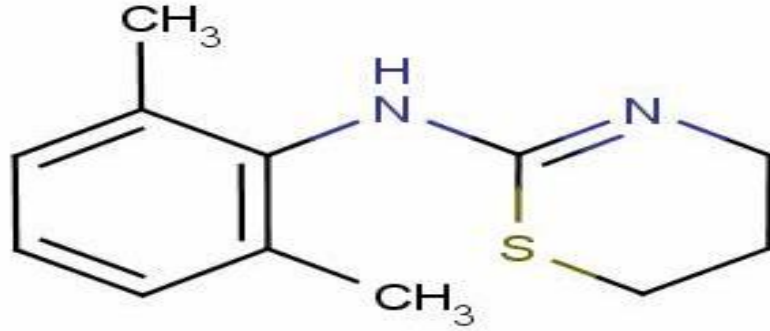
2.4.4. Diğer etkileri

Bu gruptaki ilaçlar, ürinyasyonda artış oluşturlar. Bunun nedeni α_2 - adrenoseptor agonistlerinin antidiüretik hormon (ADH) seviyesinde azalma meydana getirmesidir. Ancak bu ilaçların fazla miktarda verilmesi hiperglisemik etkisi oluşturur. Hiperglisemik etkinin de ürinyasyonun artışında katkısı olduğu bilinmektedir. Gastrointestinal motilite tamamen azalır. Bu özellik ağızdan baryum içirilecek hayvanlarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun dışında, bu grupta yer alan ilaçlar uterusu stimülasyon oluşturarak, gebeliğin çok erken ve geç dönemlerinde abortusa neden olabilmektedir(Thurman 1986,Topal 2005).

2.5. Xylazin

Xylazine Almanya'da 1962 yılında insanlardaki hipertansiyonun tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonraları hayvanlarda sedatif etkisinin olduğu belirlenmiştir. Xylazine, başlangıçta ruminantlarda sedasyon amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları ise Xylazine, köpek ve kedilerde Ketamin anestezisine bağlı oluşan kas hipertoniyesinin azaltılması için uygulanmaya başlanmıştır. Aynı zamanda at ve ruminantlarda intravenöz enjeksiyonunun kısa sürede sedasyon, analjezi ve kas relaksasyonu oluşturmaları, klinik kullanımda daha sıklıkla kullanılmasını sağlamıştır(Grene 2002;Topal 2001).

Xylazine tiyazin türevlerindendir. Kimyasal yapısı 2(2,6-dimetilhl phenylamine)-4-H-5,6-Dihydro-1,3-thiazine hydrochloride'dir. Kapalı molekül formülü C₁₂H₁₇ClN₂S, olan suda ve alkolde kolayca çözüne bilen ancak kloroform ve eterde çok az çözünen renksiz kristalimsi yapıdadır. (Greene et al 1988; Bilgili vd 1991, Kaya vd 2002,).



Şekil 2.1 : Xylazin' in Molekül Yapısı

Sedatif ve analjezik etkisi, merkezi sinir sistemindeki α_2 - adrenoseptörlerin stimülasyonu ile oluşur. Kas gevşetici etkisi ise, merkezi sinir sistemindeki intranöyral transmisyonun önlenmesi ile meydana gelir(Savyer 1982).

Xylazine at ve ruminantlarda sıklıkla sedasyon ve analjezi etkisi için uygulanmaktadır. Yine bu hayvanlarda, Ketamine ile birlikte kısa süreli cerrahi anestezi oluşturmak için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Xylazine - ketamine ile kombinasyonu köpek, kedi, koyun, keçi ve birçok laboratuvar hayvan türü yanı sıra primatlar vahşi ve egzotik hayvanlarda da kullanılmaktadır. α_2 -agonistler, Ketamine ile birlikte kullanıldığında, iyi derecede kas relaksasyonu ve analjezi oluşturur. Xylazine'in doz aşımalarında veya duyarlı bireylerde ortaya çıkacak yan etkilerinin ortadan kaldırılması amacıyla xylazine antagonizmasına başvurulur. (Savyer 1982;Short1987; Topal 2005).

Xylazine, preanestezik sedasyon amacı ile kullanıldığında, indüksiyon ve genel anestezik madde ihtiyacı önemli oranda azalır. Xylazine intramüsküler uygulamadan 10-15 dakika, intravenöz uygulamadan 3- 5 dakika sonra tam olarak etkisini gösterir. At, sığır, köpek ve koyunda intramüsküler enjeksiyondan 12-14 dakika sonra plazmada pik konsantrasyona ulaşır. İntravenöz uygulama sonrasında, yarılanma ömrü koyunlarda 23 dakika, köpeklerde 30 dakika, sığırlarda 36 ve atlarda 50 dakikadır. Xylazine uygulaması sonrasında uykulu halin devamı 1-2 saat sürebilir, ancak analjezik etkisi 15- 30 dakika kadar kısa sürelidir(Topal 2005).

2.5.1 Kardiyovasküler sisteme etkisi;

Xylazine'in İM ve İV uygulama sonrası kan basıncında kısa süreli bir yükseliş ve bunun akabinde uzun süreli bir yüksek tansiyon ve kalpte bradikardi oluşur. Xylazine enjeksiyonun uygulanması sonrasında kardiyak output oranı 1/3, hatta 1/2 kadar azalabilir ve kan basıncında 1/4 ile 1/3 oranında düşme olabilir. Bu etkiler hemen hemen tüm hayvan türlerinde aynıdır (Hall et al 2001; Gaynor 2000; Topal 2005).

Xylazine, başlangıçta periferel postsinaptik adrenerjik reseptörleri etkileyerek, damarların düz kaslarında kontraksiyona ve dolayısı ile yüksek tansiyona neden olur. Xylazine'nin sentral etkinleştirme ve presinaptik sempatik sinirlerdeki α_2 -adrenoseptörlere etkisi ile kan basıncını düşürür. Bu noktada, sentral α_2 -adrenoseptör etkileri erken dönemde görülen periferel etkileri örter. Ancak endikasyon olduğu durumlarda küçük hayvanlarda hala antikolinerjik ilaç uygulaması yapılmaktadır. İntravenöz akut bradikardi oluşumu düşük dozların tercih edilmesi ve yavaş damar içi uygulama ile engellenebilir. Xylazine'nin intravenöz enjeksiyonunun aksine, intramüsküler uygulaması kan basıncında ve damar resistansında önemli bir artışa neden olmaz(Topal 2005).

Xylazine bağlı kalp frekansındaki ve kardiyak output'ta meydana gelen azalma, Ketamine'in semptomimetik etkisi ile ılımlı ölçüde oluşur, ancak kan basıncı ve sistemik damar rezistansı artar. Xylazine-Ketamine kombinasyonu, venöz PaO₂ ve oksijen miktarını azaltır, bu nedenle miyokardiyal hastalığı olan hayvanlarda kullanılması önerilmez(Görgül 1988;Green 1982).

2.5.2 Solunum sistemine etkisi;

Xylazine'nin önerilen klinik dozunun uygulanması sonrasında evcil hayvanlarda solunum sistemi üzerindeki etkileri ilacın dozuna, verilme şekline ve hayvan türlerine göre değişir. Solunum sistemi üzerindeki tesirleri larinkste gevşeme ve öksürüğün baskılanması şeklindedir. Xylazine başlangıçta yüksek ve yüzeysel solunuma, sonra ağır ve yoğun solunuma neden olur. Xylazine'in solunum, asit baz ve kan gazları üzerine etkileri anestezi bileşenlerine ve hayvan türlerine göre çeşitlilik göstermektedir. Aşırı dozlarda köpek ve kedilerde solunum sayısı

düşmekle birlikte, arteriyel pH, PaCO₂ ve PaO₂ düzeyleri sabit kalmaktadır (Paddleford et al 1999, Gaynor et al 2000, Moens 2000)

2.5.3 Türlerle Göre Etkileri;

Buzağılarda ve besi danalarında 0.11mg/Kg intravenöz ve 0.22 mg/kg İM Xylazine uygulamaları, hayvanın yatmasına sebep olur. Yetişkin sığırlarda ayakta yapılacak lokal ve regional, anestezi uygulamalarında, İlave olarak hafif derecede sedasyon oluşturmak için total 5- 10 mg Xylazine'i in intravenöz uygulanması önerilmektedir. Buzağılarda intramüsküler olarak uygulanan 0.22 mg/kg dozundaki Xylazine, kalp frekansında, kardiyak output'ta, arteriyel kan basıncında ve sol ventriküler dolumda azalmaya neden olur. Diğer türler ile karşılaştırıldığında, Xylazine'nin çok az dozuna ihtiyaç duyulur(Thurman *et al.* 1986).

2.6. Lokal anestezi

Canlı vücudu beyin ve omurilikle bağlantılı milyonlarca sinir hücrelerinden ve ağlarından oluşmuş mükemmel bir iletişim şebekesine sahiptir. Bu şebeke sayesinde ağrılı uyarılar beyne iletilir ve acı duyulur. Acı ileten sinir yolları üzerinde iletimin değişik seviyelerde engellenmesi ile anestezi oluşur.

İletimin engellendiği seviyelere göre üç türlü anesteziden bahsedilir. Bunlar lokal, bölgesel ve genel anestezi şeklinde adlandırılır. Küçük ameliyatlarda ameliyat bölgesinin yakın çevresine, iletimi engelleyen ilaçların verilmesi ile oluşan anestezide **lokal anestezi** denir.

Vücudun daha geniş bölgeleri, örneğin belden aşağısı veya bir yarısı iletimin omurilik düzeyinde engellenmesi ile anestezi altına alınabilir. Bunun için ilaç omuriliğe veya omuriliğe varmadan geniş bir sinir grubunun oluşturduğu bağlantı yerleri üzerine verilir. Bu şekilde oluşturulan anestezide **Bölgesel anestezi** denir.

Hastanın uyutulup ağrının duyulması beyin düzeyinde engellendiği anestezi çeşidine ise **Genel anestezi** denir. Genel anestezide tam bir şuursuzluk hali vardır.

Bölgesel ve lokal anestezi ile sadece operasyon yapılacak bölgedeki dokuların duyarsız hale getirilmesi amaçlanır. Bu yöntem genel anesteziye gerek duyulmadığı durumlarda tercih edilir. Böylece genel anestezinin neden olabileceği hayvan üzerindeki olumsuz yan etkiler de önlenmiş olur.

Veteriner hekimlikte anestezinin kullanım amacı, cerrahi operasyonlar yada müdahaleler sırasında hastanın ağrı duymaması, iyileşmenin hızlanması, hastanın hareketsiz kılınması, kas gevşemesinin sağlanması ve cerrahın rahat çalışabilmesidir. Cerrahın çalışma şartların oluşması, ağrıya bağlı olarak hayvanda hareketlenme oluşması sonucunda istenmeyen durumlar sonucunda tendon ve kas kopmalarına, yumuşak dokularda sıyrık ve ezilmelere, kemiklerde parsiyel kırılmalara, kan basıncının yükselmesine, dolaşım ve solunumun düzensizleşmesine neden olan olumsuz durumları ortadan kaldırmak için Anestezi uygulamaları, her hayvanın kendine has fizyolojik özelliklerine göre ve belli standartlara uyularak uygulanmalıdır. Veteriner anesteziyolojide teknisyen anestezi ilaçların yapısını, lokal ve genel etkisini, ilacın veriliş nedenini, beklenen etkinin ve aşırı doz veya toksik birikmenin belirtilerini, hayvanın anesteziye karşı olan özel durumunu, anesteziğin etki ve dozunu değiştiren faktörleri, ayrıca anesteziğin uygulanmasında kullanılan yöntemleri bilmelidir.(Günay 1999; Koç vd 2004; Posner 2011; Baetge et al 2012).

Vücudun belirli bir bölgesinde ağrının reversible şeklinde ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir. Lokal anestezi sinir lifindeki impuls iletimini geçici olarak bloke edebilecek özelliğe sahiptir. Tekniğine uygun olarak yapılan uygulamada sinir zarar görmez. Uygulanan lokal anestezi vücutun diğer bölgelerinde çok az etki oluştururlar ya da her hangi bir etkiye neden olmazlar. Uygulanabilirliğinin kolay olması ve düşük maliyeti nedeni ile lokal anestezi tekniği de, at, kedi, köpek, sığır, koyun, keçi gibi birçok hayvanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknikte, lokal anestezi madde operasyon yapılacak bölgeye infiltrasyon tarzında uygulanır (infiltrasyon anestezisi) (Topal 2001).

Bir çok cerrahi müdahale lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir. Hayvanın cinsine, mizacına, yapılacak operasyonun özelliğine göre lokal anestezi ile beraber sedasyon uygulamasına ihtiyaç duyulabilir veya sedasyon

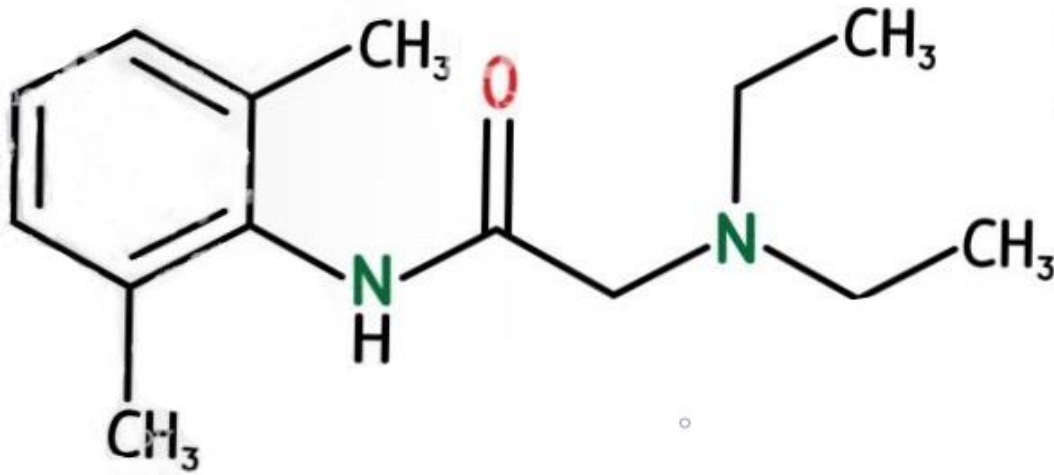
uygulanmaksızın sadece lokal anestezi yeterli olabilir. Yetişkin sığırlarda operasyonların çoğu ayakta gerçekleştirilir. Sedasyondan sonra hayvanlar yatabileceği için, çoğu zaman sedasyon uygulamasından uzak durmak gerekebilir. Diğer hayvanlarda ise, hayvanın korku ve endişesinin ortadan kaldırılması ve ani hareketlere engel olunması için, sedasyon uygulanmasına gereksinim duyulur(Riebold et al 1982).

Lokal anestezi tekniklerinin uygulanmasının özellikle veteriner hekimliği alanında bir çok faydalı özelliği vardır. Ayakta duran hayvanlarda operasyonun yapılabilmesini sağlar ve büyük cüsseli hayvanlarda uzun süre yatmaya bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemiş olur. Lokal anestezi büyük cüsseli hayvanlarda (atlarda, sığırlarda), daha çok kullanım alanı bulur. Hayvan ayakta dururken yapılması gereken girişimlerde lokal anestezi tercih edilir. Küçük hayvanlarda (laboratuvar hayvanları vs.) ise kullanım alanı azdır(Topal 2005; Alvarez *et al.* 2009).

Özellikle sahada büyük hayvan yoğunluğun olduğu alanda çalışan ve operasyonu kendisi yapacak olan veteriner hekim, ayrıca anestezi yapacak bir hekimin yardımına ihtiyaç duymaz. Bu hayvanlarda lokal anestezi uygulaması hem ekonomik fayda sağlar hem de ihtiyaçlara pratik olarak cevap vermesi açısından sıklıkla tercih edilir. Lokal anestezi tekniklerinin uygulanması zor değildir ve bu uygulama için özel alet - ekipmana da gereksinim duyulmaz (Thurman *et al.* 1986; Green 1982; Topal 2005).

2.6.1. Lidocaine

1944 yılında bulunmasından sonra, veteriner hekimliğinde en yaygın olarak kullanılan lokal anestezik madde olmuştur. Procaine ile karşılaştırıldığında kısa sürede etkisi başlar ve daha yoğun, daha uzun etkiye sahiptir.Doku içinde yayılımı hızlıdır.



Şekil 2.2: Lidocain'in Molekül Yapısı

Aynı zamanda mukoz membranlara ve korneaya uygulandığında da iyi derecede lokal anestetik etki oluşturur. Lidocaine dokudan ve mukoz membrandan kısa sürede absorbe olur. Köpeklerde subkutan (SC) ve İM uygulamadan 30 dakika sona kanda zirveye çıkar. Lidocaine'e Adrenalinin eklenmesi emilme süresini yaklaşık iki katına çıkartır. Lidocaine sadece karaciğer tarafından metabolize edilir. Toksik etki oluşturmaması için yüksek doz uygulamasından kaçınılmalıdır. Etkisinin başlaması hızlı, süresi uzun ve yol açtığı anestezi alanı daha genişdir. Maksimum doz 10 mg/kg geçmemelidir. %0,5, %1 ve % 2 solüsyonları kullanılır. 2 dakika içinde etki gösterir. Etki süresi 1 saatin üzerindedir (Bedford 1991; Erengül 1992;Topal 2005).

2.7. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID)

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yan etkilerinin az olması nedeniyle antiendotoksik, anti pretik, non-narkotik ve analjezik amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Steroit olmayan antiinflamatuvar ilaçlar genellikle ineklerde koliform ve toksik mastitis, akut puerperal metritis ve solunum sistemi hastalıkları gibi bozuklukların klinik belirtilerini hafifletme, iyileşme sürecini hızlandırma ve hastalıkla ilgili yan etkileri azaltmak maksadıyla kullanılırlar. Yangısal durumlarda araşidonik asit aktivasyonu ve prostaglandinlerin sentezi artar. Aktivasyon basamağındaki kilit enzim fosfolipaz A2'dir. Bu enzim fosfolipitlerden araşidonik asit oluşumunu hızlandırır. Fosfolipaz A2'nin siklo-oksijenaz- 1 (COX-1) ve

siklo-oksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere iki izomeri vardır. Bu izomerler prostaglandinlerin sentezini hızlandırır. Yangı bölgesinde üretilen prostaglandinler, bu bölgedeki ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır. COX-1 pek çok dokuda bulunan; COX-2 ise yangı, luteolisiz, doğum gibi özel durumlarda açığa çıkan bir enzimdir. Yangısal reaksiyonlarda prostaglandinler bölgesel ve merkezi düzeyde artış gösterirler. Lokal düzeyde; yerel yangılar, trombosit aktivasyonu, kanama, ağrı duyusu gibi olaylarda etkilidir. Merkezi düzeyde ise ağrı kontrol merkezinin uyarılması ve ateş yükselmesine sebep olurlar. İştahsızlık ve depresyon gibi genel durumla ilgili bozukluğa da sebep olurlar (Lees et al. 2004; Stilwell and Broom 2008; Heinrich et al. 2009; Winder et al. 2016).

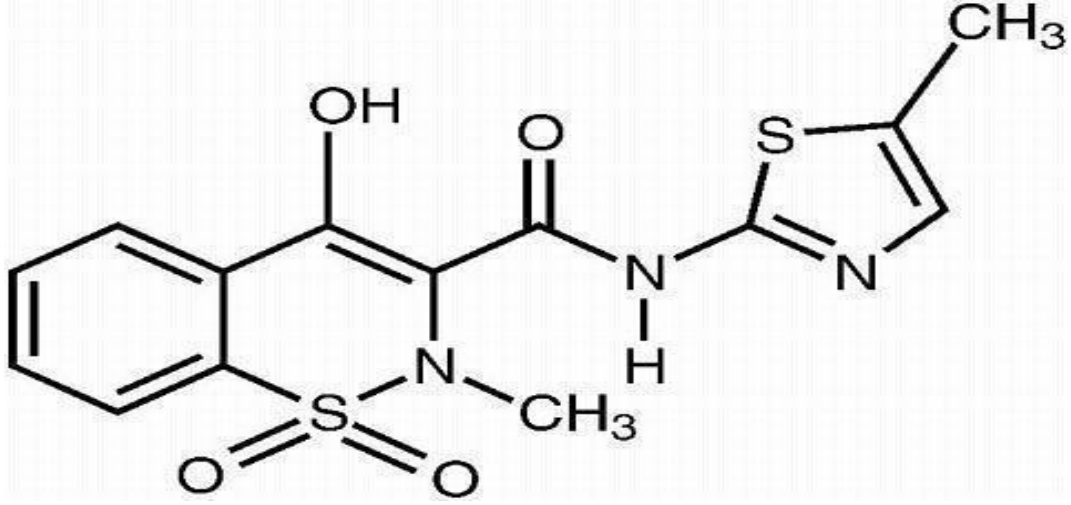
NSAID, prostaglandinlerin sentezinde rol oynayan COX enzimini inhibe etmek suretiyle hastalıkla ilgili belirtileri azaltırlar. Pek çok NSAID ilaçlar, COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek, arazinodik asitin salınımını engeller ve böylece prostaglandinlerin sentezi durdurulur. İdeal bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtan beklenen; inflamasyonda COX-2'nin artmasını engellemesi ancak COX-1'i etkilememesidir (Morisse *et al.* 1995; Stilwell and Broom 2008; Stafford and Mellor 2011).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar karboksilik ve enolik asit türevleri olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Karboksilik asit türevlerinde; salisilatlar (asetilsalisilik asit), asetik asit, propionik asit (ketoprofen), antranilik asit, aminonikotinik asit (flunixin meglumin) ve fenametler (tolfenamik asit) bulunmaktadır. Enolik asit türevi olanlar ise; pirazolon (fenilbutazon), oksikam (meloxicam, celecoxib) dır (Faulkner and Weary 2000; Sutherland *et al.* 2002; Fierheller *et al.* 2012).

2.7.1. Meloxicam

Meloxicam, veteriner sahada yaygın olarak kullanılan, yapı olarak piroksikama benzeyen enolik asit grubundan nonopioit ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Yangı giderici, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisini prostaglandin sentezini inhibe ederek yapar. Meloxicam düşük terapötik dozlarda etkilidir ve özellikle COX-2'yi inhibe eder. Meloxicam'ın yarılanma ömrü diğer

antiinflatuvar ajanlara göre daha uzundur.



Şekil 2.3 : Meloxicam'ın Molekül Yapısı

Boynuzsuzlaştırma yöntemlerinde oluşan ağrıya bağlı stresin değerlendirilmesi çalışmalarında davranışsal bulgular yani hayvanların ağrıya karşı verdiği tepkiler, fizyolojik parametrelerin değerlendirilmesi; kalp atım ve solunum sayısı, kornea ısısı, rektum ısısı, endokrin cevap; kortizol seviyesi gibi bulguların yanı sıra; boynuz köreltme yöntemlerinin oluşturduğu oksidatif stres ve uygulanan anestezi protokolü ve kullanılan nonsteroidal antiinflatuvar analjezik ajanların antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerinin araştırılması önem kazanmıştır (Yakan *et al.* 2018).

2.8. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Organizmada stres, ağrı, yangı, infeksiyon ve travma sonucunda dokuda oluşan tahribin ardından serbest radikaller meydana gelir (Yurdakul ve Sarıtaş 2013). Serbest radikaller (ROT) aerobik organizmaların normal metabolizmaları sırasında üretilen reaktif oksijen türleri olup lipid, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle etkileşerek hücre yapı ve organellerinde bozukluklara neden olmaktadır. Bu radikaller özellikle hücre membranındaki doymamış yağ asitlerine etki ederek lipid peroksidasyonunu oluştururlar. Oksidanların özellikle ROT'lerin aşırı birikmesiyle oksidatif stres oluşur (Pekcan vd 2011).

2.9. Antioksidan Sistem

Organizmada oksidatif stres oluşturan değişik oksidanlara karşı antioksidan savunma sistemi vardır. Bu antioksidan savunma sistemi; serbest radikallerin aşırı üretilmesini engelleyerek, oluşan serbest radikallerin etkisini azaltarak veya oluşan oksidatif hasarı ya azaltarak ya da onararak etkisini gösterir. Vücudun antioksidan savunma sistemi olan bu sistem hücre içi ve hücre dışı olarak ikiye ayrılmaktadır. Hücre içi savunma sisteminin enzimatik antioksidanları; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) dır. Enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlar; glutatyon (GSH), membranlara bağlanabilen α - tokoferol ve β karoten, askorbat, transferin, seruloplazmin ve bilirubindir. Antioksidan enzimlerden en önemlisi olan SOD, hepatositlerin, eritrositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde bulunur. Kararlı bir yapıya sahiptir. O_2^- 'i H_2O_2 'ye dönüştüren reaksiyonu katalizler. GSH ise önemli bir intraselüler nonenzimatik antioksidandır. Okside edilmiş şekli, serbest radikallerinin inhibisyonunda, indirgenmiş sülfidril gruplarının stabilizasyonunda ve tokoferol ile askorbatın rejenerasyonunda görevlidir. Ayrıca GSH-Px'in kofaktörü olarak da görev yapar. Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır (Gürgöze vd 2003; Düzgüner ve Demirci 2007).

Vücutta oksidan/antioksidan dengenin belirlenmesi için birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeylerinin ayrı ayrı ölçülmesi hem uzun zaman almakta, hem de zordur. Ayrıca ekonomik yönden de zorlayıcıdır. Bu nedenle "total antioksidan durum" veya "total oksidan durum" ölçümü, oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinden daha pratiktir ve ekonomiktir (Yokuş ve Çakır 2002; Kurku and Soran 2017; Meral vd 2017).

Bizim çalışmamızda kostik pasta uygulaması ile boynuz köreltme işlemi uygulanan buzağılarda uygulanan anestezi protokolü ve meloxicam'ın nonenzimatik antioksidan olan GSH ile total oksidan ve total antioksidan sistem üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Araştırmada aynı zamanda bu parametrelerin yanı sıra kortizol ve glikoz seviyesi bulgularının değerlendirilmesi ile de kostik pasta ile yapılan boynuz köreltme işlemine bağlı stresin

değerlendirilmesi ve uygulanan anestezi yöntemi ve analjezik ajanın etkisinin değerlendirilmesi araştırmanın konusunu oluşturmaktadır.

Bu çalışmada uygulanan anestezi protokolü ve kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar analjezik olan meloxicam'ın, buzağılarda kostik pasta ile boynuz köreltme işlemi ile oluşabilecek oksidatif stres üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Araştırmadaki hayvan materyali Ağrı İli Eleşkirt İlçesinde bulunan Haliloğulları Süt Çiftliği'ndeki Simental ırkı farklı cinsiyette ortalama 2 haftalık (± 2 gün) yaşta ve 50 kg (± 15 kg) canlı ağırlıkta 24 buzağı oluşturdu. Buzağılar, rastgele her grupta 12 hayvan olacak şekilde I. grup (analjezi grubu); kostik pasta+ağrı kesici (2.2 mg/kg meloxicam İV) ve II. grup (analjezi uygulanmayan grup) sadece kostik pasta uygulaması ile yapılan boynuzsuzlaştırma işlemi olarak 2 gruba ayrıldı.

3.2. Metot

Grup I, kostik pasta + ağrı kesici grubundaki olgular; genel muayenesi tamamlanmış ve sağlıklı olduklarına karar verilen olgular çalışmaya dahil edildi. Bu gruptaki hayvanlara hiçbir işlem yapılmadan önce solunum sayısı, kalp frekansı ve rektal ısı bulguları kaydedildi. Kan örneklerinin alınması ve ilaç uygulanması amacıyla sol *V. jugularis*'e 1.0×32 mm çapında İV katater yerleştirildi. Biyokimyasal analizler için *V. jugularis*'ten vakumlu antikoagülansız cam tüplere 7 mL kan alındı. Bu zaman dilimi araştırmada 0. dakika olarak kaydedildi. Aynı zamanda hayvanlar 0,2 mg/kg İV Xylazine HCl (%2'lik Rompun enj. çöz., Bayer) uygulamasıyla sedasyona alındı. Sedasyondan 5 dakika sonra olgulara meloxicam (%2'lik Meloxdyl® 100 mL, Ceva) 2.2 mg/kg dozda İV uygulandı. Aynı zaman diliminde kornual sinirin anestezisi amacıyla her bir boynuz bölgesine Lidokain HCl (%2'lik Lidokain enj. çözelti, Vetaş) 5 mL uygulandı. Sedasyon, lokal anestezi ve ağrı kesici uygulamasından 15 dakika sonra boynuz köreltme işlemi yapıldı. Köreltme işlemi için buzağı yardımcı bir kişi tarafından sıkıca tutularak hareket etmesi önlendi ve boynuz düğmesinin etrafındaki kıllar bir makasla kesilerek boynuz düğmeleri iyice ortaya çıkarıldı. Daha sonra boynuz düğmesinin etrafına vazelin sürülerek, kullanılacak kimyasalların deriye ve göze doğru akmasına engel olundu. Kullanılacak kimyasal maddeler; bu iş için özel olarak hazırlanmış, yuvarlak tebeşir şeklindeki kalsiyum hidroksit çubuklarıydı (10 gram REDFORT CAUSTIC STICK). Kostik çubukların ucu hafifçe suya batırıldıktan sonra boynuz düğmesinin üzerine bastırılarak dairevi hareketlerle sürüldü. Boynuz düğmesinin

üzeri önce beyazlaşıp daha sonra kanama belirtileri görüldüğünde işlem sona erdirildi. İlk uygulamanın 15, 30 ve 60. dakikalarında fizyolojik parametreler ölçülerek kaydedildi ve biyokimyasal analizler için *V. jugularis*'ten vakumlu antikoagülansız cam tüplere 7 mL kan örnekleri alındı. Grup II, sadece kostik pasta grubundaki olgular; genel muayenesi tamamlanmış ve sağlıklı olduklarına karar verilen olgular çalışmaya dahil edildi. Bu gruptaki hayvanlara hiçbir işlem yapılmadan önce solunum sayısı, kalp frekansı ve rektal ısısı bulguları kaydedildi. Kan örneklerinin alınması ve ilaç uygulanması amacıyla sol *V. jugularis*'e 1.0×32 mm çapında İV katater yerleştirildi. Biyokimyasal analizler için *V. jugularis*'ten vakumlu antikoagülanlı cam tüplere 7 mL kan alındı. Bu zaman dilimi araştırmada 0. dakika olarak kaydedildi. Olgular 0,2 mg/kg İV Xylazine (%2'lik Rompun enj. çöz., Bayer) uygulamasıyla sedasyona alındı. Aynı zaman diliminde kornual sinirin anestezisi amacıyla her bir boynuz bölgesine Lidokain HCl (%2'lik Lidokain enj. çözelti, Vetaş) 5 mL uygulandı. Sedasyon ve lokal anestezi uygulamasından 15 dakika sonra aynı yöntemle boynuz köreltme işlemi yapıldı. İlk uygulamanın 15, 30 ve 60. dakikalarında fizyolojik parametreler ölçülerek kaydedildi ve biyokimyasal analizler için *V. jugularis*'ten vakumlu antikoagülansız cam tüplere 7 mL kan örnekleri alındı. Çalışmadaki tüm olgulara profilaksi amacıyla Enrofloksasin (%10'luk Baytril enj. çöz., Bayer) 2.5 mg/kg İV tek doz uygulandı. Ayrıca tüm olgularda köreltme sonucu oluşan yara üzerine oksitetrasiklin içeren deri merhemi (Terramycin merhem, Pfizer) kullanıldı.

3.3. Biyokimyasal Analizler

Uygulamanın 0, 15, 30 ve 60. dakikalarında alınan kan örnekleri en kısa zamanda laboratuvara getirilerek oda ısısında 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları test edilinceye kadar -80 °C'de saklandı. Elde edilen serumlarda, oksidatif stres indeksinin belirlenmesi için Total oksidan kapasite (TOC) [Bovine (TOC) ELISA kit] ve Total Antioksidan kapasite (TAC) [Bovine (TAC) ELISA kit] testleri, antioksidan potansiyelinin değerlendirilmesi için Glutasyon (GSH) [Glutathione Assay kit] enzimi analizi ELISA yöntemiyle ticari kit kullanılarak yapıldı. Hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi amacıyla serumda kortizol [Bovine (Cortisol) ELISA kit] ve glikoz [Glucose Colorimetric Assay Kit] seviyesi ELISA yöntemiyle ticari kit kullanılarak ölçüldü.

4. BULGULAR

4.1. Fizyolojik bulgular

Kalp atım sayısı bulgularında grup I ve grup II'de hem grup içi hemde gruplar arası karşılaştırmalarda tüm zamanlarda ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Solunum sayısı bulgularında Grup I'de grup içi karşılaştırmada tüm ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($P>0.05$). Grup II'de 0 ve 15. dakikalar arasında ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). 0 ve 30. dakikalar arasında meydana gelen azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$). 0 ve 60. dakikalar arasında ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0.05$). 15 ve 30. dakikalar arasında meydana gelen azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$). 15 ve 60 ile 30 ve 60. dakikalar arasında ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda 0 ve 15. dakikalar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($P>0.05$), 30 ($P<0.05$) ve 60 ($P<0.05$) dakikalardaki ölçüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Rektal ısı bulgularında grup içi karşılaştırmalarda grup I'de 0. dakika ile 15. ve 30. dakikalarda rektal ısıda meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). 0 ve 60. dakikalardaki rektal ısı bulgularının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). 15 ile 30 ve 60. dakikalardaki rektal ısı bulgularının karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). 30 ve 60. dakikalardaki ölçüm sonuçları arasındada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). Grup II'de grup içi karşılaştırmada 0 ve 15 dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($P>0.05$). 0 ve 30. dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0.05$). 0 ve 60. dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). 15 ve 30. dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0.05$). 15 ve 60. dakikalar ile 30 ve 60. dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($P>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda tüm ölçüm

zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). Fizyolojik parametrelere ait ölçüm sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1: Grupların solunum, kalp atışı ve vücut sıcaklık değişimleri

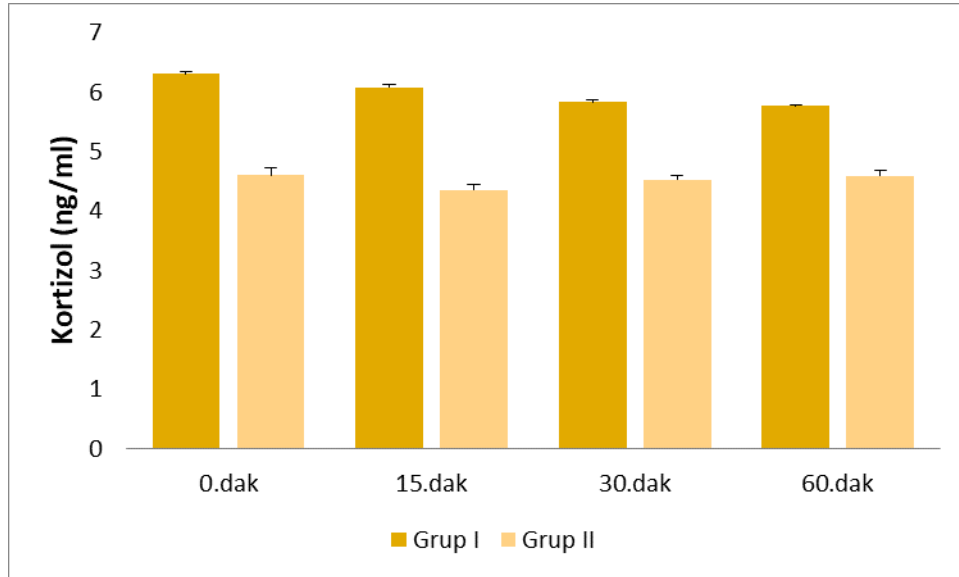
ZAMAN (dk.)	GRUP	KALP ATIM SAYISI (atım/dak)	SOLUNUM SAYISI	REKTAL ISISI ($^{\circ}\text{C}$)
0	I	141.33 $\pm$ 18.20	60.33 $\pm$ 3.80	38.65 $\pm$ 0.21 ^a
	II	138.66 $\pm$ 10.46	54.33 $\pm$ 4.91 ^a	38.63 $\pm$ 0.21 ^a
15	I	147.00 $\pm$ 23.35	60.00 $\pm$ 6.77	39.23 $\pm$ 0.11 ^b
	II	158.00 $\pm$ 14.18	55.33 $\pm$ 6.05 ^a	38.81 $\pm$ 0.16 ^a
30	I	144.66 $\pm$ 19.19	62.00 $\pm$ 3.96*	39.26 $\pm$ 0.08 ^b
	II	166.00 $\pm$ 15.85	38.00 $\pm$ 5.72 ^{b*}	39.31 $\pm$ 0.13 ^b
60	I	145.66 $\pm$ 23.30	61.33 $\pm$ 3.21*	39.00 $\pm$ 0.30 ^{ab}
	II	146.00 $\pm$ 11.25	44.66 $\pm$ 4.88 ^{ab*}	39.05 $\pm$ 0.13 ^{ab}

I. Grup Kostik pasta + ağız kesici ile boynuz köreltme, II. Grup sadece kostik pasta uygulaması ile boynuz köreltme. * $P<0.05$

4.2. Endokrin Cevap

4.2.1. Kortizol

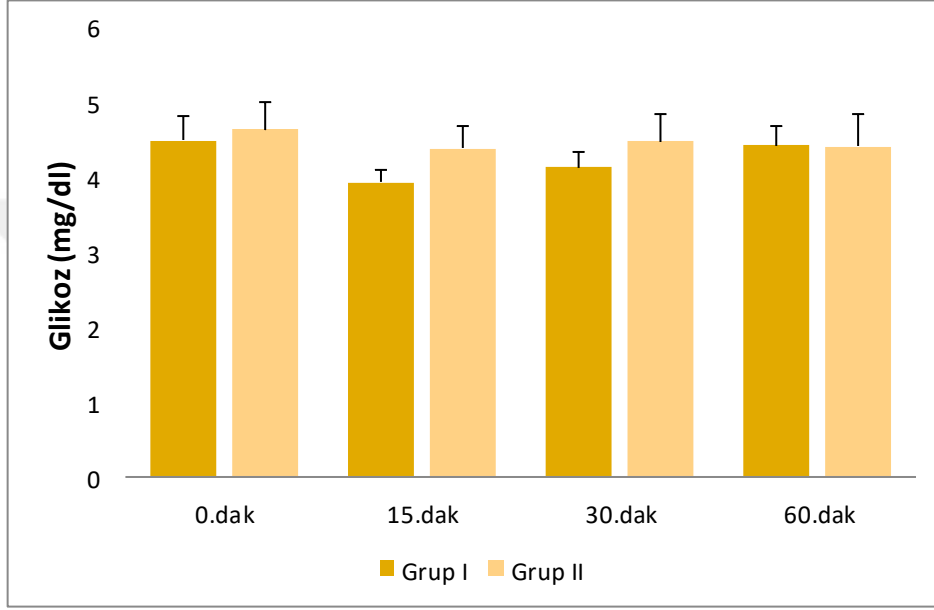
Kortizol seviyesi grup içi karşılaştırmada Grup I'de 0. dakikadaki ölçüm sonuçları ile 15, 30 ve 60. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Kortizol seviyesi uygulama öncesi değerlere göre 15, 30 ve 60. dakikalarda düşmüş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.001$). Kortizol seviyesinde 15. dakika ölçüm sonuçları ile 30 ve 60. dakikalardaki ölçüm sonuçlarındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0.001$). 30 ve 60. dakikalar arası ölçüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). Grup II'de tüm zamanlarda ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($P>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada 0, 15, 30 ve 60. dakika ölçüm sonuçlarında kortizol seviyesi Grup II'de daha düşük bulunmuş ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.001$). Tüm ölçüm zamanlarında kortizol seviyesi Grup II'de grup I'e göre daha düşük seviyedeydi. Gruplara ait kortizol seviyesi ölçüm sonuçları Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1: Gruplara ait kortizol seviyeleri

4.2.2. Glikoz

Glikoz seviyesi bulgularında gerek grup I gerekse grup II’de grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda tüm zamanlar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Gruplara ait glikoz seviyesi ölçüm sonuçları Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2: Gruplara ait glikoz seviyeleri

4.3. Biyokimyasal bulgular

4.3.1. Total Oksidan Kapasite (TOC)

Total oksidan kapasite ölçümlerinde grup içi karşılaştırmalarında grup I’de 0. dakika ile 15, 30 ve 60. dakikada meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). 15 ve 30. dakikalar arasında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). 15 ve 60. dakikalarda meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$). 30 ve 60. dakikalarda meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). Grup II’de grup içi karşılaştırmada tüm ölçüm zamanlarında meydana gelen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda 0. dakikalardaki ölçüm sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). 15 ve 30. dakikalardaki ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0.05$). 60. dakika ölçüm sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). Grup II’de total oksidan kapasite artışı daha fazlaydı.

4.3.2. Total Antioksidan Kapasite (TAC)

Total antioksidan kapasite ölçümlerinde grup içi karşılaştırmalarda grup I ve grup II’de tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada tüm örnekleme zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P<0.05$).

4.3.3. Glutatyon (GSH)

Glutatyon ölçümlerinde Grup I’de 0. dakika ile 15 ($P<0.05$), 30 ($P<0.001$) ve 60. ($P<0.001$) dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. 15 ve 30. dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). 15 ve 60. dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0.05$). 30 ve 60. dakikalar arası ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). II’de grup içi karşılaştırmalarda tüm örnekleme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda 0. dakika tüm ölçüm sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). 15, 30 ve 60. dakikalar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P<0.001$). GSH seviyesi Grup I’de başlangıç seviyesine göre daha fazla artış gösterdi. Gruplara ait TOC, TAC ve GSH ölçüm sonuçları Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2: Gruplara ait total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite ve Glutasyon seviyesi ölçümleri

ZAMAN (dk.)	GURUP	TOC	TAC	GSH
0	I	46.67 ± 5.57	3.89 ± 0.18*	16.61 ± 0.84 ^{abc}
	II	53.33 ± 7.14	4.68 ± 0.10*	15.93 ± 2.08
15	I	35.00 ± 4.28 ^a	3.95 ± 0.21*	20.44 ± 0.68 ^{ad**}
	II	56.67 ± 4.94*	4.54 ± 0.10*	12.87 ± 0.79**
30	I	43.33 ± 4.21*	3.35 ± 0.27*	21.95 ± 0.55 ^{b**}
	II	68.33 ± 9.09*	4.48 ± 0.13*	13.65 ± 0.32**
60	I	51.67 ± 4.01 ^a	3.56 ± 0.35*	23.56 ± 0.70 ^{cd**}
	II	76.67 ± 12.29	4.54 ± 0.10*	13.24 ± 0.32**

I. grup kostik pasta + ağır kesici ile ilaçlama, II. grup sadece kostik pasta uygulaması ile ilaçlama. * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Boynuzsuzlaştırma yöntemi işletmeye getireceği ekonomik katkıları dikkate alındığında yapılması gereken bir uygulamadır. (Yanmaz *et al.* 2015). Boynuz köreltme işlemi sığır üzerinde stres oluşturan bir yöntem olup yetişkin sığırdaki ve özellikle yaşlı sığırlarda gençlere göre daha çok stres oluşturup bunun etkisi daha uzun süreli olabilmektedir (Stafford and Mellor 2005; Kupczynski *et al.* 2014). Sığırlarda boynuzun çapı büyüdükçe işlem görülen alan daha fazla olacağından yaranın iyileşmesi daha uzun sürecek, bu da hayvanda uzun süreli iyileşme süreci oluşturacağından hayvanda daha fazla stres oluşumuna neden olacaktır. Tüm bu sebeplerden sığırdaki boynuz köreltme işleminin mümkün olduğunca erken yaşta yapılmasının, yetiştiriciye kolaylık sağlamasının yanı sıra hayvanın bundan daha az etkilenmesi noktasında büyük faydası vardır (Stafford and Mellor 2005). Buzağılarda boynuz köreltme işlemi doğumdan itibaren iki ay içerisinde ve sütten kesilmeden üç hafta önce uygulanması önerilmektedir. (Stilwell *et al.* 2010). Buzağılarda boynuz köreltme uygulaması, acı vermesine bağlı olarak stres oluşumuna neden olduğundan stresin azaltılması gerekmektedir. Boynuz köreltmede hayvanı etkileyen faktörlerden biri de kullanılan yöntemdir (Goonewardene *et al.* 1999; Kupczynski *et al.* 2014). Boynuz köreltme yöntemleri içinde en az acı veren ve en kolay uygulananı kimyasal maddelerle boynuz çıkışını engellemektir. Kostik pasta uygulaması ile yapılan boynuz köreltmenin 8-14 günlük arasındaki buzağılarda kullanımı uygundur (Kupczynski *et al.* 2014, Yakan vd 2018).

Boynuzsuzlaştırma işleminde ağrı duyusunun yarattığı stresin belirleyicisi olarak fizyolojik parametrelerden solunum sayısı, kalp frekansı ve korneal ısı bulguları değerlendirilir (Görgül vd 2002; Alvarez *et al.* 2009; Kupczynski *et al.* 2014). Yapılan çalışmalarda solunum sayısı, kalp frekansı bulguları yapılan yöntemle, uygulanan anestezi protokolü ve analjezi kombinasyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Heinrich *et al.* 2009). Alvarez *et al.* (2009) koterizasyon yöntemi ile boynuz köreltme işlemi uyguladıkları keçilerde lokal anestezi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda kalp ve solunum sayılarının benzer oldukları bildirilmektedir. Heinrich *et al.* (2010) boynuz köreltme yöntemlerinde

ağrıya bağlı olarak kalp ve solunum sayılarının arttığını bildirmektedirler. Çalışmalarında koterizasyon yöntemi ile boynuz köreltme işlemi uyguladıkları buzağılarda sadece lokalanestezi uygulanan gruplara göre, lokal anestezi+meloxicam gruplarında kalp ve solunum sayısı bulgularının fizyolojik sınırlara daha yakın olduğu bildirilmektedir. Huber *et al.* (2013) elektro koter ile boynuz köreltme işlemi uyguladıkları buzağılarda kalp ve solunum sayısı bulgularının kontrol, lokal anestezi, flunixin meglumin, lokal anestezi+flunixin meglumin grupları arasında farklılık olmadığı bildirilmektedir. Kupczynski *et al.* (2014) çalışmalarında özellikle anestezi uygulanmadan yapılan boynuz köreltme işleminde kalp frekansının çok bariz bir şekilde arttığı söylenmektedir. Yanmaz ve arkadaşları (2015) operasyon ve koterizasyon yöntemleri ile boynuz köreltme yaptıkları buzağılarda analjezi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda solunum sayısında istatistiksel bir değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda kostik pasta uygulaması ile boynuz köreltme işlemi uyguladığımız buzağılarda olgular sedasyon+lokal anestezi+analjezi ve sedasyon+lokal anestezi uygulanan gruplar olarak ikiye ayrıldı. Her iki grupta solunum sayısında meydana gelen değişimler fizyolojik sınırlarda seyretti. Kalp atım sayısında ise her iki grupta da başlangıç değerine göre köreltme yapılan 15. dakikada kalp frekansında artış görülmüştür. Meydana gelen bu artışın akut stresin bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Her iki grupta 15. dakikadan sonra kalp frekansı bulgularının başlangıç değere yaklaştığı görülmüştür. Rektal ısı bulgularında değerlendirdiğimiz çalışmamızda analjezi uygulanan grupta rektal ısı bulgularında başlangıç değerine göre artış gözlemlendi. Fakat bu artış istatistiksel olarak önemli olmakla birlikte fizyolojik sınırlarda seyretti ve herhangi bir medikal tedaviye gerek duyulmadı. Grup II' de 60 dakika boyunca rektal ısı bulgularında istatistiksel olarak bir değişiklik görülmedi. Araştırmamızda deney süresince fizyolojik parametrelerdeki değişimlerin referans aralıklarda seyretmesini uygulanan anestezi protokolü ve kullanılan yönteme bağlamaktayız.

Boynuz köreltme işleminden sonra hemen artan kortizol seviyesi ağrı kaynaklı stresi yansıttığı, uygulanan lokal anestezinin ise kortizol cevabı ortadan kaldırdığı bildirilmektedir. Amputasyon yöntemi ile boynuz köreltme işleminden 15-20 dakika önce lidokain ile yapılan kornual sinir blokajı anestezisinin kortizol

cevabı ortadan kaldırdığı, kortizol seviyesinin boynuz köreltme işleminden sonra 2 saat içerisinde başlangıç değerine yakın olduğu bildirilmektedir. Koterizasyon ile boynuz köreltme işleminden 15-20 dakika önce intra venöz uygulanan nonsteoidal antienflamatuvar ilaçlar sadece ağrıyı ortadan kaldırmaz aynı zamanda köreltme işleminde boynuz bölgesinde oluşan yaradaki yangıyı önler ve iyileşme mekanizmalarına katkıda bulunur. Xylazin boynuz köreltme işleminde ağrıyı yansıtan başlangıç kortizol cevaba etki etmez ancak boynuz köreltme işlemi sırasında sakinleştirici etkisi ile davranışsal cevabı ortadan kaldırır (Stafford and Mellor 2005). Birçok çalışmada kortizol düzeyinin boynuzsuzlaştırmadan sonra aniden artış gösterip 4-5 saat boyunca yüksek değerlerde kaldığı belirtilmektedir. (Görgül vd 2002; Sylvester *et al.* 2004; Alvarez *et al.* 2009; Kupczynski *et al.* 2014; Yanmaz vd 2015; Korkmaz vd 2015). Stafford ve Mellor (2005) çalışmalarında koterizasyon ile yapılan boynuz köreltme işleminde Xylazin ve kornual sinirin anestezisi amacıyla boynuz bölgesine lokal anestezi ve nonsteroidal antienflamatuvar ketoprofen kullanımının kortizol seviyesindeki artışı önlediği bildirilmektedir. Huber *et al.* (2013) tarafından yapılan bir araştırmada koterizasyon ile boynuz köreltme işlemi uyguladıkları buzağılarda flunixin meglumin uygulanan araştırma ve kontrol grubunda kortizol seviyelerinin benzer olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda araştırmacıların sonuçlarından (Görgül vd 2002; Sylvester *et al.* 2004; Stafford and Mellor 2005; Alvarez *et al.* 2009; Kupczynski *et al.* 2014; Kormaz vd 2015; Yamnaz vd 2015) farklı olarak kortizol seviyesi meloxicam uygulanan grupta daha düşük seviyelerde seyretmiştir. Analjezik işlem yapılan buzağılarda serum kortizol düzeyinin analjezik yapılmayanlara nazaran daha düşük olarak belirlenmesi flunixin megluminin ağrı kaynaklı stresi azalttığını ortaya koymaktadır (Stafford and Mellor 2005).

Stres ve yangı yüksek miktarda glikoz üretimine sebep olur, hastalık veya yaralanmanın düzeyi arttıkça hipergliseminin de düzeyi artar. Yanmaz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarında operasyon grubundaki ve koterizasyon grubundaki analjezik uygulanan buzağılardaki serum glikoz düzeyinin analjezik uygulanmayanlara nazaran daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda Yanmaz ve arkadaşlarının bulgularına benzer olarak analjezi uygulanan grupta serum glikoz düzeyi daha düşük seviyedeydi.

Boynuzsuzlaştırma yöntemlerinde oluşan ağrıya bağlı stresin değerlendirilmesi çalışmalarında davranışsal bulgular yani hayvanların ağrıya karşı verdiği tepkiler, fizyolojik parametrelerin değerlendirilmesi; kalp atım ve solunum sayısı, kornea ısısı, rektum ısısı, endokrin cevap; kortizol, glikoz seviyesi gibi bulguların yanı sıra; boynuz köreltme yöntemlerinin oluşturduğu oksidatif stres ve uygulanan anestezi protokolü ve kullanılan non steroidall antienflamatuvar analjezik ajanların antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerinin araştırılması önem kazanmıştır.

Oksidatif stresin değerlendirilmesi için çok sayıda molekül ve metod bulunmuştur. Değişik çalışmalarda TOC ve TAC parametrelerinin oksidatif stres ile ilgili hastalıklar için yararlı noninvaziv belirteçler olabileceğini bildirmektedir. Bundan dolayı son dönemlerde oksidan ve antioksidan durumunu ve dengesini belirlemek için TOC, TAC ölçülmesi önerilmektedir (Kurku and Solan 2017). Çalışmamızda analjezi uygulanan grupta 15. dakikadan itibaren Total oksidan kapasite ölçümlerinde azalma olurken, analjezi uygulanmayan grupta Total oksidan kapasite ölçümlerinde 15. dakikadan itibaren artma olmuştur. Total antioksidan kapasite ölçümlerinde ise analjezi uygulanan grupta, uygulanmayan gruba göre daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Oksidatif stresin, değişik mekanizmalar ile DNA yapısında baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-Protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlara neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir. Canlı organizmada meydana gelen reaktif oksijen türlerinin güvenli ve etkin bir şekilde atılmasında yer alan antioksidan savunma sisteminin bir parçası olarak glutatyon non enzimatik antioksidan olarak etki gösterir. GSH, serbest radikallerin, peroksitler, ağır metaller ve reaktif oksijen türlerine bağlı oluşacak hasarlara karşı oldukça duyarlılık gösteren, savunma sağlayan, hücresel fonksiyonu ve hücresel savunmada önemli rol oynayan endojen bir antioksidandır. SOD ise antioksidatif sistemde ilk harekete geçen enzim olup, yangı ve ağrı sonucunda artış gösterir (Gürgöze vd 2003; Meral vd. 2017). Çalışmamızda analjezi uygulanmayan grupta GSH'ın daha düşük seviyelerde bulunması, yöntemi önemli olmaksızın boynuz köreltme işleminde stres oluştuğu ve boynuz köreltme işleminin anestezi ve analjezi kombinasyonu ile birleştirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Sonuç olarak, kostik pasta ile yapılan boynuz köreltme işleminde sedasyon, lokal anestezi kullanımının buzağılarda ağrı kaynaklı stresi ortadan kaldırdığı görülmüştür. Fakat endokrin cevabın ortadan kaldırılması içinde uygulanan anestezi protokolünün analjezi kombinasyonu ile birleştirilmesi gerekliliğini doğrulamıştır. Çalışmamızda buzağılarda kostik pasta uygulaması ile boynuz köreltme işleminin uygulama pratikliği, hayvanda stres oluşturmaması ile güvenle kullanılabilecek bir yöntem olduğu bu çalışmanın bulgularıyla ortaya konmuştur.



KAYNAKLAR

- Alvarez L, Nava RA, Ramirez A, Ramirez E, Gutierrez J, 2009: Physiological and behavioural alterations in disbudded goat kids with and without local anaesthesia. *Appl Anim Behav Sci*, 117(3–4), 190- 196.
- Aslanbey, D. 1986. Veteriner Operasyon Bilgisi. İkinci Baskı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. 411. Ankara.
- Baetge CL, Matthews NS. “Anesthesia and analgesia for geriatric veterinary patients”. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2012, 42: 643–53.
- Bedford P.G.C. 1991. *Small Animal Anaesthesia*. W.B. Saunders. London.
- Bilgili A, Doğan A. Veteriner hekimlikte xylazine antagonistlerinin klinik kullanılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1991;2(1-2).
- Braz, M., M. Carreira, N. Carolino, T. Rodrigues, and G. Stilwell. 2012. Effect of rectal or intravenous tramadol on the incidence of pain-related behavior after disbudding calves with caustic paste. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 136:20–25.
- Cullen LK. Xylazine and medetomidine in small animals: These drugs should be used carefully. *Australian Veterinary Journal* 1999;77(11):722.
- Duffield, T., 2007. Dehorning dairy calves to minimize pain. In: *AABPProceedings*, vol. 40. pp. 200–202.
- Erengül, A.1992. Lokal Anestezi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul.
- Faulkner, P.M., Weary, D.M., 2000. Reducing pain after dehorning in dairy calves. *J. Dairy Sci.* 83, 2037–2041.

- Fierheller, E. E., N. A. Caulkett, D. B. Haley, D. Florence, and L. Doepel. 2012. Onset, duration and efficacy of four methods of local anesthesia of the horn bud in calves. *Vet. Anaesth. Analg.* 39:431–435.
- Gaynor, J.S., Muir, W. 2000. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Mosby, London.
- Goonewardene L.A., Price M.A., Okine E., Berg R.T. (1999). Behavioral responses to handling and restraint in dehorned and polled cattle. *App. Anim. Behav. Sci.*, 64: 159–167.
- Görgül, O.S. 1988. *Operasyon Bilgisi Ders Notları*. U.Ü. Veterinerlik Fakültesi.
- Görgül, O.S., Yaşar, N.G., Kanık, S., Salcı, H., Altıkardeşler, A. 2002. “Sığırlarda sedasyon-lokal anestezi ve sedasyonsuz lokal anestezi altında yapılan kozmetik boynuz ampütasyonunda endokrin, kardiyak etkilenmenin ve operasyon tekniğinin değerlendirilmesi”, *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 8, 5-10.
- Green C.J. *Animal anesthesia. Laboratory anesthesia*. LTD. London. 1982.
- Greene, S.A. 2002. *Veterinary Anaesthesia and Pain Management Secrets*. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia.
- Greene SA, Thurmon JC. Xylazine review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1988;11:295–313.
- Grøndahl-Nielsen, C., Simonsen, H.B., Damkjær Lund, J., Hesselholt, M., 1999. Behavioral, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning with or without the use of sedation and analgesia. *Vet. J.* 158, 14–20.
- Günay C. “Köpeklerde Enfluran, isofluran ve Propofol Anesteziklerinin Karşılaştırılması”. *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü, Elazığ, 1999, 99.

- Gürgöze, S.Y., Şındak, N., Yılmaz, S., Sertkaya, H., Ozan, S.T. 2003. “Bursitis prekarpalisli sığırlarda kortikosteroid tedavisinin bazı antioksidan enzim ve lipid peroksidasyon seviyeleri üzerine etkileri”, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 14, 97-101.
- Hall, W.L., Clarke, W.K. 1991. Veterinary Anaesthesia. 9th edition, W.B. Saunders Co., London, Philadelphia.
- Hall W.L., Clarke, W.K., Trim CM. (Eds10): Veterinary Anaesthesia, WB Saunders Company, London, 2001,75–112.
- Heinrich A, Duffield TF, Lissemore KD, Squires EJ, Millman ST: The impact of meloxicam on postsurgical stress associated with cautery dehorning. J Dairy Sci, 92, 540-547, 2009.
- Huber J, Amholdt T, Mostl E, Gelfert CC, Drillich M, 2013: Pain management with flunixin meglumine at dehorning of calves. J Dairy Sci, 96(1),132-140.
- Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji: Cilt 1, Baskı 3. Medisan Yayınevi. Ankara, 2002
- Koç B., Sarıtaş Z.K. “Veteriner Anesteziyolojisi ve Reanimasyon”. Malatya: Medipress Matbacılık Yayıncılık, 2004, 266.
- Korkmaz, M., Sarıtaş, Z.K., Bülbül, A., Demirkan,İ. 2015. “Effect of pre-emptive dexketoprofen trometamol on acute cortisol, inflammatory response and oxidative stress to hot-iron disbudding in calves”, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 21, 563-568.
- Kupezynski, R., Budny, A., Spitalniak, K., Traez, E. 2014. “Dehorning of calves- methods of pain and stress alleviation”-a Riview, Ann Animal Science, 14, 231-243.
- Kurku H, Soran M, Oxidative Stress Levels of Serum and Urine in Enuresis Van Tıp Derg 24(4): 267-271, 2017.

- Lees P, Landoni FM, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Therap*, 2004; 27: 479–490.
- Ma, B., Wei, W., Xia, Z.F., Tang, H.T., Zhu, S.H., Wang, Y., Wang, G.Y., Cheng,D.S., Xiao, S.C., 2007. Mass chemical burn casualty: emergency management of 118 patients with alkali burn during a Matsa typhoon attack in Shanghai, China in 2005. *Burns* 33, 565–571.
- Mathews KA. Non-steroidal anti inflammatory analgesics: a review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care* 2002; 12: (2) :89-97.
- Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonist: Defining The role In clinical Anesthesia *Anesthesiology* 1991;74:581–605.
- McMeekan, C.M., Stafford, K.J., Mellor, D.J., Bruce, R.A., Ward, R.N., Gregory, N.G., 1998. Effects of regional analgesia and/or non-steroidal anti-inflammatory analgesics on the acute cortisol response to dehorning in calves. *Res. Vet. Sci.* 64, 147–150.
- Mckelvey, D., Hollingshead K.W. 1994. *Small Animal Anaesthesia*. Mosby-Year Book. St. Louis.
- Meral Ö, Ercan N, Fidancı UR, Lipid peroxidation level and antioxidant enzyme activities in septicemic calves, *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 64, 161-164, 2017.
- Morisse, J.P., Cotte, J.P., Huonnic, D., 1995. Effect of dehorning on behavior and plasma cortisol responses in young calves. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 43, 239–247.
- Murrel JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and Dexmedetomidine: A review of cardiovascular effect and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 2005;32:117–127.

- Neely C D, Thomson D U, Kerr C A, Reinhardt C D, 2014: Effects of three dehorning techniques on behavior and wound healing in feedlot cattle. *J Anim Sci*, 92(5): 2225-2229.
- Noordsy, J.L., 1994. Anaesthesia of the horn. In: *Food Animal Surgery*, 3rd edition. VLS Books, New Jersey, USA, pp. 50–51.
- Paddleford RR, Harvey RC. Alpha2 agonists and antagonists. *Vet. Clin. North. Am: Small Animal Practise*. 1999;29(3):737–745.
- Pekcan, Z., Cinar, M., Gurkan, M. and Kumandas, A. (2011) The effects of propofol and isoflurane anesthesia on oxidative stress in Angora goats. *Ataturk University Journal of Veterinary Science*. 6, 217-222.
- Perk, C., Gülanber, E.G. 1999. *Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Notları*. Teknik Yayınları, İstanbul.
- Petrie, N.J., Mellor, D.J., Stafford, K.J., Bruce, R.A., Ward, R.N., 1995. Cortisol responses of calves to two methods of disbudding used with or without local anaesthetic. *N.Z. Vet. J.* 44, 9–14.
- Posner L. “Anesthetic Options for Short-Duration Procedures”. *NAVC Clinician’s Brief*, 2011, 31–33.
- Pypendop BH, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: A dose titration study. *Veterinary Surgery*. 1998;27:612-622.
- Riebold, T.W., Goble D.O., Gelser, D.R. 1982 . *Large Animal Anesthesia*. First Edition. The Iowa State University Press. Ames.
- Savvyer. D.L. 1982. *The Practice of Small Animal Anaesthesia*, W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- Short, E.C. 1987. *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Williams and Wilkins. Baltimore.

- Stafford, K.J., Mellor, D.J. 2004. "Dehorning and disbudding distress and its alleviation in calves", *The Veterinary Journal*, 169, 337-349.
- Stafford, K.J., Mellor, D.J. 2011. Addressing the pain associated with disbudding and dehorning in cattle. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 135:226–231.
- Stilwell, G., Lima, M.S., Broom, D.M., 2008. Comparing plasma cortisol and behaviour of calves dehorned with caustic paste after non-steroidal anti-inflammatory analgesia. *Livest. Sci.* 119, 63–69.
- Stilwell G., Carvalho R.C., Lima M.S., Broom D.M. (2009). Effect of caustic paste disbudding, using local anaesthesia with and without analgesia, on behaviour and cortisol of calves. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 116: 35–44.
- Stilwell G., Carvalho R.C., Carolino N., Lima M.S., Broom D.M. (2010). Effect of hot-iron disbudding on behaviour and plasma cortisol of calves sedated with xylazine. *Res. Vet. Sci.*, 88: 188–193.
- Stilwell G., Lima M.S., Carvalho R.C., Broom D.M. (2012). Effects of hot-iron disbudding, using regional anaesthesia with and without carprofen, on cortisol and behaviour of calves. *Res. Vet. Sci.*, 92: 338–341.
- Stock, M.L., S.L. Baldridge, D. Griffin, and J. F. Coetzee. 2013. Bovine dehorning: Assessing pain and providing analgesic management. *Vet Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 29:103–133.
- Sutherland, M.A., Mellor, D.J., Stafford, K.J., Gregory, N.G., 2002. Cortisol responses to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, ketoprofen, or adrenocorticotrophic hormone prior to dehorning. *Res. Vet. Sci.* 73, 115–123.
- Sylvester, S.P., Stafford KJ, Mellor DJ, Bruce RA, Ward RN, 2004: Behavioural responses of calves to amputation dehorning with and without local anaesthesia. *Aust Vet J*, 82(11), 697-700.

- Thurman, J.C., Tranquili W.S., Benson, G.J. 1986. Lumb and Jones' Veterinary Anaesthesia. Third Edition. Williams and Wilkins. Baltimore.
- Topal, A. 2001. Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Notu. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.No:2001-1.
- Topal , A. 2005. Veteriner Anestezi. Bursa: Nobel & Güneş, pp. 35-57. 295-309.
- Okumuş Z. Köpeklerde $\alpha 2$ Adrenoseptör agonistleri ve antagonistlerinin etkileri. Veteriner Cerrahi Dergisi. 2003;9 (1–2):68–73.
- Vickers, K.J., L.Neil, L.M. Kiehlbauch, and D.M. Weary. 2005. Calf response to caustic paste and hot-iron dehorning using sedation with and without local anesthetic. J. Dairy Sci. 88:1454–1459.
- Winder, C.B., S.J. LeBlanc, D.B. Haley, K.D. Lissemore, M.A. Godkin, and T.F. Duffield. 2016. Practices for the disbudding and dehorning of dairy calves by veterinarians and dairy producers in Ontario, Canada. J. Dairy Sci. 99:10161–10173.
- Yakan, S., Duzguner, V., Aksoy, O., 2018. Effects of Flunixin Meglumine on Oxidant and Antioxidant System after Disbudding with Caustic Paste in Calves. Acta Scientiae Veterinariae, 46: 1602.
- Yanmaz, L.E., Kaya, M., Doğan, E., Okumuş, Z., Kaynar Ö. 2015. “Buzağılarda boynuzsuzlaştırma tekniklerine bağlı ağrı düzeyinin ve analjezik uygulamasının değerlendirilmesi”, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 4, 22-26.
- Yokuş B, Çakır DU, İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri;8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2002;22(5):535-43.
- Yurdakul, G., Sarıtaş, Z.K. 2013. “Buzağılarda artritis olgularının klinik, radyografik, kanda ve sinoviyal sıvıda bazı biyokimyasal parametreler yönünden değerlendirilmesi.” Kocatepe Veteriner Dergisi, 6, 13-22.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Şemsettin BURAK
Doğum Yeri ve Tarihi	Eleşkirt/AĞRI -23.06.1974
Eğitim Durumu	
Lisans Öğrenimi	Atatürk Üniversitesi/ Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi / Kimya Öğretmenliği
Yüksek Lisans Öğrenimi	Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı/Biyokimya Bilim Dalı
Bildiği Yabancı Diller	Fransızca
Bilimsel Faaliyetler	
İş Deneyimi	
Stajlar	
Projeler	
Çalıştığı Kurumlar	Milli Eğitim Bakanlığı/ Fen Bilimleri (1995-devam ediyor)
İletişim	
E-posta Adresi	burakxy@hotmail.com
Mezuniyet Tarihi	
13.06.1995	Lisans
06/09/2019	Yüksek Lisans