

# POSTOPERATİF AĞRIDA HAYVAN MODELLERİ

## 91 BÖLÜM

Halil Erkan SAYAN

### GİRİŞ

Kesi kaynaklı postoperatif ağrının doğasında var olan mekanizmaları tanımlamak için, geçen yüzyılın 90'larında sıçanlarda cerrahi ile ilgili spesifik bir hayvan modeli geliştirilmiştir <sup>(1)</sup>. Bu plantar insizyon modelini (ve daha sonra cerrahi travma sonrası ağrının spesifik yönlerini araştırdıktan sonra geliştirilen diğer hayvan modelleri) kullanarak, insizyonel ağrının altta yatan nörofizyolojisi hakkında çok şey öğrenildi <sup>(2)</sup>.

Cerrahi girişimler sıklıkla postoperatif ağrıyla birlikte ve bu ağrıyı yönetebilmek zorlu bir süreçtir. Fakat komplikasyonların önlenmesi ve iyileşmesinin hızlanması için en kısa sürede bu ağrının giderilmesi gerekmektedir <sup>(3)</sup>. Ameliyat olan birçok hasta, orta dereceden, ciddi dereceye kadar ağrıdan şikayet etmektedir. Hastanelerdeki yoğun tedaviye rağmen, hastaların %20-30'u ciddi ağrı çekmektedir <sup>(4)</sup>. Cerrahi sonrası yaklaşık %10 hastada postoperatif 12. aya kadar uzayan orta ve ciddi kronik ağrı gelişmektedir ve uzamış kronik ağrının sebebi de cerrahi sonrası olan akut ağrıdır <sup>(5)</sup>. Ancak akut ağrı ile birlikte uzamış kronik ağrıyı engellemek için tedavi seçenekleri, riskler ve yan etkiler nedeniyle sınırlıdır <sup>(6)</sup>. Opioidler sıklıkla kullanılmakta ancak bunlar ileus, bulantı, sedasyon ve solunum depresyonu

gibi birçok yan etkiye neden olmaktadır. Lokal anestezipler ile yapılan sinir blokları ise kısa etkilidir. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar yardımcı olabilmekte fakat onlarda çoğu zaman yeterli analjezi sağlayamamaktadır. Son 20 yılda hiçbir inovatif farmasotik ajan klinik uygulamaya geçirilememiştir <sup>(7,8)</sup>. Bu durum, akut ve persistan postoperatif ağrı mekanizmalarının tam olarak anlaşılmasına bağlı olabilir <sup>(2,9)</sup>.

Efektif postoperatif ağrı yönetimi, cerrahi sonrası morbiditeyi azaltmaktadır <sup>(10)</sup>. Perioperatif morbidite ve sağlık harcamalarını azaltmaya devam etmek için , postoperatif ağrı yönetimini geliştirmeye devam etmek kritik noktadır. Bu da, cerrahi ağrının mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Akut ağrı yönetimindeki çalışmalar; insizyonel ağrının etiolojisinin, inflamatuvar ağrı, kimyasal irritasyon, sinir hasarı ve tedavilere verilen cevaplardan çok farklı olabileceğini göstermektedir. Kronik ağrının, prelinik modelleri ve cerrahi sonrası ağrı arasındaki uyumsuzluğu farketmek için, hayvan modellerindeki insizyonların neden olduğu ağrı mekanizmalarını anlamaya çalışmak konusunda birçok çalışma yapılmıştır <sup>(11)</sup>.

Ağrı araştırması için hayvanların kullanılması birçok engellemeler içerse de, bu araştırma

jeziyi denetlemek için, bar algometre, 4N kuvvet ile insizyon bölgesinde direk olarak yerleştirilmiştir. Geri çekilme latensi kayıt edilmiş ve test, üç kez her bir hayvanda 1 dk test aralarıyla tekrarlanmıştır. Sekonder mekanik hiperaljezi, bar algometre ile, 4N kuvvet ile insizyonun 15 mm proksimaline yerleştirilerek, ölçülmüştür. Geri çekilme latensi, her bir fare için, 1 dk lık intervallerle üç kez kaydedilmiştir. Eğer fare 30 sn sonra reaksiyon vermezse test sonlandırılmıştır.

Zararlı ısıya karşı, kuyruk geri çekilme latensini test etmek için, fareler kapatılmış ve testten önce 30 dk 29 derecedeki suya batırılan kuyrukları ile dinlenmelerine izin verilmiş. Bu süreden sonra, bütün kuyruk, 49 derecelik suya batırılmış ve zararlı ısı değişikliği, geri çekilme latensi, her bir fare için 1 dk lık intervallerle kaydedilmiş ve 30 sn sonra eğer fare reaksiyon göstermezse test sonlandırılmıştır.

Üç geri çekilme latensinin ortalaması o gün için geniş çekilme latensi olarak ısı veya mekanik stimulus için, kaydedilmiştir. Preinsizyon değeri, preinsizyon kayıtlarının 3.gününün geri çekilme latenslerinin ortalaması olarak alınmış. Çünkü, reaksiyon zamanları fareler arasında farklılık göstermiştir. Yüzde değişimi preinsizyon değerleri ve sonrakileri karşılaştırarak ikincilerdeki latens cevabının yerine kullanılmıştır. Her bir fare için testin her günü formülü kullanarak ölçüm yapılmıştır (günlük ortalama değer- pretail değeri)/ pretail değer X 100).

Ağrı davranışlarındaki değişiklikler, bu kuyruk insizyonel modelinden gözlenmiştir. Primer hiperaljezi, 10 mm deri ve fasya insizyonları yapılan farelerde, operasyondan sonra 6 gün boyunca devam etmiştir<sup>(60)</sup>. 20 mm cilt, fasya ve kas insizyonu yapılan vakalarda, primer mekanik hiperaljezinin, postoperatif olarak 7 gün boyunca belirgin olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, sekonder mekanik hiperaljezi, 20 mm cilt, fasya ve kas insizyonundan veya 10 mm cilt ve fasya insizyonundan sonra, 1 gün boyunca görülmüştür. Sonuçlar göstermiştir ki, primer mekanik hiperaljezi, daha geniş insizyondan sonra,

3 gün boyunca daha fazla yoğunlukta olmuştur. Isı hiperaljezisi ise, her iki insizyonda da belirgin değildir.

Kuyruk insizyon modeli, insizyondan hemen sonra mekanik hiperaljeziye neden olmuştur. Bu da yaklaşık 6 gün devam etmiştir. İnsanlardaki minor cerrahi müdahaleden sonra benzer süreç görülmektedir. Hem primer hem sekonder mekanik hiperaljezi meydana gelmektedir.

### Sonuç

Hayvanlardan hastalara bulguların çevrilmesi, modern ağrı araştırmalarında karşılaşılan en büyük zorluklardan biridir. Önceki çalışmalar, kemirgen deneylerinden elde edilen sonuçların doğrudan çevirisinin zor olduğunu, dikkatle yapılması ve yorumlanması gerektiğini göstermiştir. Preklinik araştırmalar daha çok spesifik çalışmalara doğru kaymıştır. Cerrahinin neden olduğu ağrının sebebi incelenerek bu modellerin geliştirilmesi sonucunda, yeni ve etkili tedaviler ortaya çıkarılacaktır. Ancak preklinik ve klinik ağrı ölçüm sonuçlarının gruplandırılması için, preklinik sonuçların kliniğe dönüşümünün artırılmasına ihtiyaç vardır. Hedef perioperatif ağrıyı neredeyse elimine etmek, hastane masraflarını ve morbiditeyi azaltmak olmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64:493-501.
2. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain—from mechanisms to treatment. *Pain Reports* 2017; 2:e588.
3. van Boekel RLM, Warle' MC, Nielen RGC, et al. Relationship between postoperative pain and overall 30-day complications in a broad surgical population. an observational study. *Ann Surg* 2017.
4. Apfelbaum, J. L., Chen, C., Mehta, S. S., et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534-40.
5. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:725-734.
6. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of postsurgical pain. Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:149-160.

7. Rappaport BA, Cerny I, Sanhai WR. Action on the prevention of chronic pain after surgery. Public-private partnerships, the future of analgesic drug development. *Anesthesiology* 2010; 112:509–510.
8. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:160–171.
9. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367:1618–1625.
10. Ballantyne, J. C., Carr, D. B., Deferranti, S., et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome – cumulative metaanalyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86: 598–612.
11. Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Zahn P. Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal models. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2018; 31(5): 575-85.
12. Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, et al. Animal models of chronic pain. Advances and challenges for clinical translation. *J Neurosci Res* 2017; 95:1242–1256.
13. Wang C-F, Pancaro C, Gerner P, et al. Prolonged suppression of postincisional pain by a slow-release formulation of lidocaine. *Anesthesiology* 2011; 114:135–149.
14. Gao YH, Li CW, Wang JY, et al. Effect of electroacupuncture on the cervicospinal P2X7 receptor/fractal-kine/CX3CR1 signaling pathway in a rat neck-incision pain model. *Purinergic Signal* 2017; 13: 215–225.
15. Bree D, Moriarty O, O’Mahony CM, et al. Development and characterization of a novel, anatomically relevant rat model of acute postoperative pain. *J Pain* 2015; 16:421–435; e6.
16. Buvanendran A, Kroin JS, Kerns JM, et al. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2004; 99:1453–1460.
17. Buvanendran A, Kroin JS, Kari MR, et al. A new knee surgery model in rats to evaluate functional measures of postoperative pain. *Anesth Analg* 2008; 107: 300–308.
18. Allegri M, Bugada D, Gregori M, de, et al. Continuous wound infusion with chloroprocaine in a pig model of surgical lesion. Drug absorption and effects on inflammatory response. *J Pain Res* 2017; 10: 2515–2524.
19. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management. What are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010; 112: 220–225.
20. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci* 2017; 10:284.
21. Nagakura Y. The need for fundamental reforms in the pain research field to develop innovative drugs. *Expert Opin Drug Discov* 2017; 12:39–46.
22. Masaki E, Mizuta K, Ohtani N, et al. Early postoperative nociceptive threshold and production of brain-derived neurotrophic factor induced by plantar incision are not influenced with minocycline in a rat: role of spinal microglia. *Neurosignals* 2016; 24:15–24.
23. Reichl S, Augustin M, Zahn PK, et al. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain* 2012; 153:129–141.
24. Sahbaie P, Sun Y, Liang D-Y, et al. Curcumin treatment attenuates pain and enhances functional recovery after incision. *Anesth Analg* 2014; 118: 1336–1344.
25. Zhang L, Guo S, Zhao Q, et al. Spinal protein kinase m $\zeta$  regulates  $\alpha$ -amino-3- hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor trafficking and dendritic spine plasticity via kalirin-7 in the pathogenesis of remifentanil-induced postincisional hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 2018; 129:173–186.
26. Arora V, Martin TJ, Aschenbrenner CA, et al. Psychosocial stress delays recovery of postoperative pain following incisional surgery in the rat. *Neuroscience* 2018; 382:35–47.
27. Castel D, Sabbag I, Meilin S. The effect of local/topical analgesics on incisional pain in a pig model. *J Pain Res* 2017; 10:2169–2175.
28. Castel D, Willentz E, Doron O, et al. Characterization of a porcine model of postoperative pain. *Eur J Pain* 2014; 18:496–505
29. Sullivan TP, Eaglstein WH, Davis SC, et al. The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair Regen* 2001; 9:66–76.
30. Marquet F, Bonneau M, Pascale F, et al. Characterization of dendritic cells subpopulations in skin and afferent lymph in the swine model. *PLoS ONE* 2011; 6:e16320.
31. Obreja O, Schmelz M. Single-fiber recordings of unmyelinated afferents in pig. *Neurosci Lett* 2010; 470:175–179.
32. Cowie AM, Stucky CL. A mouse model of postoperative pain. *Bio-protocol*. 2019 ;20;9(2).
33. Wu, C., Xu, J., Kang, S., Spofford, C. M., & Brennan, T. J. (2011). Chao Ma and Jun-Ming Zhang (eds.) *Animal Models of Pain*. In *Models of Postoperative Pain* (pp. 181-200). Humana Press, Totowa, NJ. Doi 10.1007/978-1-60761-880-5\_11
34. : Banik RK, Brennan TJ. Sensitization of primary afferents to mechanical and heat stimuli after incision in a novel in vitro mouse glabrous skin-nerve preparation. *Pain* 2008;138:380-391.
35. Oliveira SM, Drewes CC, Silva CR, et al. Involvement of mast cells in a Mouse model of postoperative pain. *Eur J Pharmacol* 2011; 672:88–95.
36. Yamanaka D, Kawano T, Nishigaki A, et al. The preventive effects of dexmedetomidine on endotoxin-induced exacerbated postincisional pain in rats. *J Anesth* 2017; 31:664–671.
37. Sugiyama D, Kang S, Brennan TJ, et al. Muscle reactive oxygen species (ros) contribute to post-incisional guarding via the TRPA1 receptor. *PLoS ONE* 2017; 12:e0170410.
38. Yamakita S, Horii Y, Takemura H, et al. Synergistic activation of ERK1/2 between A-fiber neurons and glial cells in the DRG contributes to pain hypersensitivity after tissue injury. *Molecular pain* 2018; 14:1–10.
39. Yamakita S, Matsuda M, Yamaguchi Y, et al. Dexmedetomidine prolongs levobupivacaine analgesia via inhibition of inflammation and p38 MAPK phosphorylation in rat dorsal root ganglion. *Neuroscience* 2017; 361: 58–68.

40. Chaplan, S. R., Bach, F. W., Pogrel, J. W., et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994; 53: 55–63.
41. Whiteside, G. T., Harrison, J., Boulet, J., et al. Pharmacological characterisation of a rat model of incisional pain. *Br J Pharmacol* 2004;141: 85–91.
42. Stubhaug, A., Breivik, H., Eide, P. K., et al. Mapping of punctate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesth Scand* 1997;41: 1124–32.
43. Zahn, P. K., and Brennan, T. J. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. *Anesthesiology* 1999;90: 863–72.
44. Martinez, V., Fletcher, D., Bouhassira, D., et al. The evolution of primary hyperalgesia in orthopedic surgery: quantitative sensory testing and clinical evaluation before and after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2007;105: 815–21.
45. Brennan, T. J., Zahn, P. K., and Pogatzki-Zahn, E. M. (2005) Mechanisms of incisional pain, Joshi, G. P., and Fleisher, L. A., (Eds.) in *Anesthesia Clinics of North America* pp. 1–20, Saunders, Philadelphia.
46. Duarte, A. M., Pospisilova, E., Reilly, E., et al. Reduction of post-incisional allodynia by subcutaneous bupivacaine: findings with a new model in the hairy skin of the rat. *Anesthesiology* 2005;103: 113–25.
47. Pogatzki, E. M., Niemeier, J. S., Brennan, T. J. Persistent secondary hyperalgesia after gastrocnemius incision in the rat. *Eur J Pain* 2002; 6: 295–305.
48. Pogatzki, E. M., Niemeier, J. S., Sorokin, L. S., et al. Spinal glutamate receptor antagonists differentiate primary and secondary mechanical hyperalgesia caused by incision. *Pain* 2003;105: 97–107.
49. Beitz, A. J., Newman, A., Shepard, M., et al. A new rodent model of hind limb penetrating wound injury characterized by continuous primary and secondary hyperalgesia. *J Pain* 2003;5: 26–37.
50. Pitcher, G. M., Ritchie, J., Henry, J. L. Nerve constriction in the rat: model of neuropathic, surgical and central pain. *Pain* 1999; 83: 37–46.
51. Lascelles, B. D., Waterman, A. E., Cripps, P. J., et al. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain* 1995; 62: 201–12.
52. Lascelles, B. D. X., Cripps, P. J., Jones, A., et al. Post-operative central hypersensitivity and pain – the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain* 1997; 73: 461–71.
53. Moiniche, S., Dahl, J. B., Erichsen, C.-J., et al. Time course of subjective pain ratings, and wound and leg tenderness after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41: 785–9.
54. Martin, T. J., Buechler, N. L., Kahn, W., et al. Effects of laparotomy on spontaneous exploratory activity and conditioned of operant responding in the rat – a model for postoperative pain. *Anesthesiology* 2004; 101: 191–203.
55. Martin, T. J., Kahn, W. R., Eisenach, J. C. Abdominal surgery decreases foodreinforced operant responding in rats: relevance of incisional pain. *Anesthesiology* 2005; 103: 629–37.
56. Landreneau, R. J., Pigula, F., Luketich, J. D., et al. Acute and chronic morbidity differences between muscle-sparing and standard lateral thoracotomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1346–1350
57. Rogers, M. L., Henderson, L., Mahajan, R. P., et al. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 298–301.
58. Nara, T., Saito, S., Obata, H., et al. A rat model of post-thoracotomy pain: behavioural and spinal cord NK-1 receptor assessment. *Can J Anaesth* 2001; 48: 665–76.
59. Weber, J., Loram, L., Mitchell, B., et al. A model of incisional pain: the effects of dermal tail incision on pain behaviours of Sprague Dawley rats. *J Neurosci Methods* 2005;145:167-73.
60. Kamerman, P., Koller, A., Loram, L. Postoperative administration of the analgesic tramadol, but not the selective cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib, abolishes postoperative hyperalgesia in a new model of postoperative pain in rats. *Pharmacology* 2007;80: 244–8.