

# Deney hayvanlarında ağrı yönetimi

## PAIN MANAGEMENT IN TEST ANIMALS

 Sibel BÜYÜKÇOBAN<sup>1</sup>,  Özlem ONER<sup>2</sup>,  Necati GÖKMEN<sup>2</sup>  Osman YILMAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZ

Laboratuvar kemirgen ağrısının iyi yönetilmesini sağlamak, bu türlerle çalışma yapan bilim insanlarının görevi ve sorumluluğudur. Bu derlemede bilim insanlarına hizmet eden laboratuvar kemirgenlerinin deneylerde duydukları ağrı konusunda farkındalığı artırmak amaçlanmıştır. İnsanlarda ağrının algılanmasına neden olan anatomik yapılar ve nörofizyolojik mekanizmalar hayvanlarda da benzer yapıdadır. Bu nedenle, bilimsel deneylerde ağrı oluştuğunda tıpkı insanlar gibi hayvanlarda da kaçma, stres, acı ve endokrin ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Öncelikle işleme bağlı beklenen ağrı varsa işlem uygulanmadan önce analjezi planı yapılmalıdır. Ağrı hissedildikten ve fizyolojik değişiklikler olduktan sonra ağrıyı dindirmek yeterli olmayabilir. Bunun için preemptif analjezi uygulanması gerekebilir. Multimodal analjezi yöntemi kullanılması tercih edilmelidir. Resmi, standart ve yeterli ağrı izleme ve tedavi uygulamaları yayınlarda kolayca raporlanabilir ve daha iyi şeffaflık ve deneyin tekrarlanabilirliğine katkıda bulunabilir. Böylece bilimsel kalitenin artmasına, hayvanların gereksiz acı çekmesi önlenir.

Ağrı yönetimi, laboratuvar hayvanı çalışmalarında önceden planlanarak uygulanmalı ve bilimsel çalışma sonrasında da devam ettirilmelidir. Analjezik ve anestetik maddelerin seçiminin hem hayvan refahı hem de çalışma sonuçları üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Kılavuzlarda belirtilen doz ve uygulama şekilleri çalışılan hayvan modeline göre dikkatlice seçilmeli ve uygulanmalıdır. Kılavuzlar ağrı açısından da denetlenip, sıklıkla yeniden yapılandırılmalı, güncellenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Analjezi, ağrı, ağrı dindirme, kemirgenler, laboratuvar hayvan çalışmaları.

### ABSTRACT

Good management of laboratory rodent pain is the task and responsibility of scientists working with these species. In this review, it is aimed to increase awareness of the pain experienced by laboratory rodents serving scientists in experiments. Anatomical structures and neurophysiological mechanisms that cause the perception of pain in humans are similar in animals. Therefore, when pain occurs in scientific experiments, escaping, stress, pain, and endocrine and physiological changes occur in animals just like humans.

## Sibel BÜYÜKÇOBAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İzmir /Türkiye

Eposta: sibelbuyukcoban@yahoo.com

 [orcid.org/0000-0002-5756-980X](https://orcid.org/0000-0002-5756-980X)



First of all, if there is expected pain due to the procedure, an analgesia plan should be made before the procedure is applied. After the pain is felt and physiological changes occur, it may not be enough to relieve the pain. Preemptive analgesia may be required for this. It should be preferred to use the multimodal analgesia method. Formal, standard and adequate pain monitoring and management practices can be easily reported in publications and can contribute to better transparency and reproducibility of the experiment. Thus, increasing scientific quality, unnecessary suffering of animals is prevented.

Pain management should be planned and applied in laboratory animal studies and should be continued after the scientific study. It is known that the choice of analgesic and anesthetic agents has significant effects on both animal welfare and study results. Doses and administration methods specified in the guidelines should be carefully selected and applied according to the animal model studied. Guidelines should also be inspected in terms of pain, and frequently restructured and updated

**Keywords:** Analgesia, pain, pain reduction, rodents, laboratory animal research.

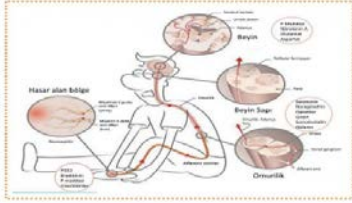
Laboratuvar kemirgen ağrısının iyi yönetilmesini sağlamak, bu türlerle çalışma yapan bilim insanlarının görevi ve sorumluluğudur. Uzun yıllar deney hayvanlarının ağrı duymadığına inanan ya da inanmak isteyen insanoğlu bu konuda birkaç adım atmıştır. Bu derlemede bilim insanlarına hizmet eden laboratuvar kemirgenlerinin deneylerde duydukları ağrı konusunda farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

“Ağrı” Latince “poena” kelimesinden türetilmiştir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain=IASP)) tarafından “gerçek veya potansiyel doku hasarına bağlı hoş olmayan, duyuşsal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanmıştır (1-2). Ağrılı girişim içeren hayvan deneylerinde bu duygunun azaltılması veya yapılabiliriyorsa tamamen engellenmesi gerektiğini kabul etmiştir (3). İnsanlarda ağrının algılanmasına neden olan anatomik yapılar ve nörofizyolojik mekanizmalar hayvanlarda da benzer yapıdadır. Bu nedenle, bilimsel deneylerde ağrı oluştuğunda tıpkı insanlar gibi hayvanlarda da kaçma, stres, acı ve endokrin ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Ağrı ve ağrı giderici ilaçların her ikisi de deneysel verileri çarpıtabilir (4)

### Ağrının oluş mekanizması ve ağrı tipleri

En basit haliyle ağrı, canlının sinir sistemini harekete geçiren hoş olmayan bir uyarın tarafından üretilir. Ağrıya yol açan sebep, dört aşamadan oluşan nosisepsiyon adı verilen bir süreçle sonlanır: transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon (algılama) (Şekil 1).

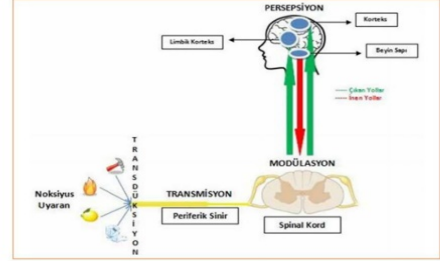
Şekil 1. Ağrının iletimi.\*



Şekil 1. Ağrının iletimi\*

(Hasarlanan bölgede nosiseptörler yoluyla algılanan acı duyusu afferent sinirlerle omuriliğe oradan da beyin sapına son olarak beyne iletilerek ağrı olarak algılanır.)

Şekil 2. Nosisepsiyon aşamaları\*\*



Şekil 2. Nosisepsiyon aşamaları.\*\*

(Acı veren uyaran transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, ve persepsiyon aşamalarından geçerek ağrı olarak algılanır)

\*Erişim Tarihi: 24.11.2020,

Erişim Adresi: [Fizyoaktif.com.tr/?p=1190](http://Fizyoaktif.com.tr/?p=1190)

Transdüksiyon ile zararlı uyaran, nosiseptörlerle serbest sinir uçlarında bir elektrik sinyaline dönüştürülür. Transmisyon ile elektrik sinyali beyne doğru sinir yolları üzerinden gönderilir. Ağrı sinyalini artıran veya bastıran süreç olan modülasyon (Şekil 2), esas olarak medulla spinalis dorsal boynuzunda oluşur.

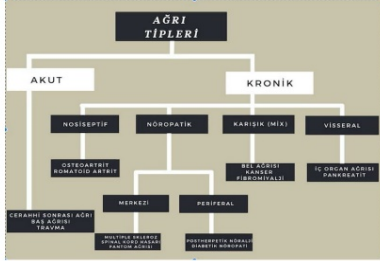
\*\*Erişim tarihi 22.12.2020

Erişim adresi: [dergi.totbid.org.tr/20172/12pdf](http://dergi.totbid.org.tr/20172/12pdf)

Persepsiyon, son adımdır ve ağrı sinyali beyne ulaştığında meydana gelir. Nosisepsiyondaki ilk üç adım ağrının duyuşal ve tanımlayıcı yönleri için önemlidir. Dördüncü adım algılama, kişisel ve duyuşal deneyimin bir parçasıdır. (5-7).

Ağrı sınıflamaları ağrının cinsine, oluş mekanizmasına, etiyolojisine göre çok çeşitli yapılabilmektedir. Ancak en yaygın olarak akut ve kronik ağrılar olarak ele alınır (Şekil 3).

## Şekil 3. Ağrı tipleri.



Şekil 3. Ağrı tipleri.

Mümkünse hayvanlar bilinçsiz alternatiflerle (simulasyonlar, hücre kültürleri gibi) değiştirilmeli, kullanılan hayvan sayısı azaltılmalı ve ağrı, ıstırap ve rahatsızlığı en aza indirmek için deneysel prosedürler geliştirilmelidir (8). Yine de hayvan çalışmalarına olan ihtiyaç yakın tarihte ortadan kalkacak gibi görünmemektedir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda hayvanların refahını sağlamak, korumak acılarını azaltmak ya da tamamen dindirmek amaçlı yasalar çıkarılmıştır. Russell ve Burch 1959 yılında, hayvan denemelerinde temel olan 3R kuralını ortaya atmıştır. Buna göre İngilizce “yerine koyma”, “azaltma” ve “iyileştirme” kelimelerinin baş harfinden köken alan ‘3R’ kuralı (Replacement, Reduction, Refinement); uluslararası kuruluşlar tarafından kabul görmüştür. (9-10). Kural, birçok ülkede hayvan çalışmalarını düzenleyen kanunların temelini oluştururken Türkiye’de, Avrupa Birliği

standartları çerçevesinde gerçekleştirilen deney hayvanı kullanımı ile ilgili hukuksal yapılanma, 2011-2014 yılları arasında yayımlanan iki yönetmelik ile güncellenmiştir. (10,11). American College of Laboratory Animals Medicine (ACLAM) ağrının dindirilmesinin bilimsel çalışmalardaki önemini belirtmiştir (12-14). Ağrı hayvanların beslenme, su tüketimi ve uykuları üzerine de olumsuz etkilidir (15-16). Ağrı yönetimi, laboratuvar hayvan çalışmalarında önceden planlanıp, ayrıntılı bir şekilde belirlenmelidir (17).

2019 yılında yayımlanan Nuhoğlu ve ark. (14) çalışmasında anestezinin devamında analjezik madde kullanımı Türkiye’de sadece %4,9’dur. Postoperatif ağrı yönetimi, hayvanlarda acı çekmeyi en aza indirmek ve ameliyat sonrası stresi azaltmak için oldukça önemlidir. Çalışmaların incelenmesi sonucunda, intraoperatif ve postoperatif analjezi uygulamalarının yetersiz olduğu anlaşılmaktadır (3). Analjeziye duyulan ihtiyaca rağmen kullanımın az olması dikkat çekicidir. Buna neden olan faktörler arasında etkili rejimler hakkında yeterli kanıt dayalı veri eksikliği, analjezikleri uygun aralıklarla dozlamak için gereken iş gücü nedeniyle yetersiz dozlama, analjezik kullanımının çalışmayı etkileyebileceği endişesi, kemirgenlerin invaziv prosedürlerden hızla iyileştiğine ve dolayısıyla analjeziklere ihtiyaç duymadığına dair inançlar yer almaktadır (18-19). Genellikle büyük hayvan kullanılan cerrahi çalışmalarında analjezik kullanımı daha iyi olduğu bildirilirken fare ve sıçanlardaperioperatif analjeziklerin önemli ölçüde yetersiz kullanıldığı bildirilmektedir. (12,20,21,22)

Araştırma ortamlarında kemirgen ağrısını tutarlı bir şekilde ele almaya başlamak için, tüm memelilerin en azından neredeyse aynı nosiseptif yollara ve ağrı sinyali verme mekanizmalarına sahip olduğu temel bir yaklaşım olarak kabul edilmelidir (23). Ağrının duygusal ve bilişsel olarak işlenmesi, primatlar ve köpeklerde olduğu kadar farelerde ve sıçanlarda da yapıldığı gösterilmiştir; bu bulgu da farelerin ve sıçanların ‘daha az duyarlı’ türler olmadığı anlamına gelmektedir (24,25). Tedavi edilecek ağrı türlerini (kronik veya akut) değerlendirirken, farelerin ve sıçanların da diğer memeliler kadar ağrı hissettiklerinin kabul edilmesi önemli bir husustur.

Akut ağrı, konakçıya koruyucu bir yanıt sağlamak için evrimleşmiş olsa da akut ve kronik ağrı arasındaki temel ayırt edici özellik, kronik ağrıdan kaynaklanan herhangi bir fizyolojik yararın olmamasıdır. Kronik ağrı, yaşamı olumsuz etkileyen, uyku bozukluğu, işlevsel ve immün bozukluk yaratan bir durumdur (26). Bu nedenle, bilimsel çalışmanın amacı kronik ağrı olmadığı sürece, bu durum akut aşamasında ağrıyı yöneterek önlenmeli veya en aza indirilmelidir.

Araştırma hayvanlarında ağrıyı yönetmek için birden fazla farmakolojik ajan mevcuttur. Bu ajanlar, farklı mekanizmalara ve etki sürelerine ve ayrıca ağrının giderilmesi için değişen etkilere sahiptir (27). Laboratuvar kemirgenlerinde ağrı yönetimi için gerçekçi hedefler belirlemek önemlidir. İnsanlarda ağrının yeterince yönetilmesinde belirtilen zorluklar göz önüne alındığında, tüm ağrının araştırma hayvanlarında her zaman etkili bir şekilde tedavi edilebileceğini varsaymak gerçekçi olmayabilir. Bu yürütülen işlemler için özel olarak tasarlanmış her aşamasının düşünülmüş bir plana sahip olmanın önemini daha da vurgulamaktadır. Plan, ağrı beklentisini, hassaslaşmayı en aza indirmek için erken tedaviyi ve tedaviye yanıt için tek tek hayvanların değerlendirilmesini içermelidir.

Ağrı ve tedaviye yanıt hayvanların cinsiyetleri arasında, farklı yaşlardaki hayvanlar arasında ve hatta genetik olarak benzer hayvanlar arasında farklılık gösterebileceğinden, her kemirgen, ağrısız olduğunu gösteren rahatlık ve iyilik belirtileri açısından tedaviden hemen sonra izlenmelidir. (28,29) Bu izlem, normal duruşları, sosyal etkileşimleri, tımarlamayı, yuva kurmayı (fareler için), genel aktiviteyi ve yiyecek ve su alımını değerlendirmeyi içerir. Çok sayıda formül, kemirgenlerde ağrı yönetimi için doz rejimleri sağlar. Bu rejimler, öncelikle analjezik etkinliği değerlendiren çalışmalara dayanmaktadır, ancak aynı zamanda yaygın olarak kabul edilen tarihsel uygulamalardan da yararlanmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan analjezi analizleri, kuyruk sallama testinin, pençe çekilmesinin ve sıcak plaka testlerini içeriyordu. Bu testler bazı bilgiler sağlarken, öncelikle nosisepsiyonu gösteren geri çekme reflekslerini test ederler ve cerrahi ağrı ile ilişkili daha karmaşık deneyimi ve merkezi işlemeyi tam olarak yakalama yeteneğinden

yoksundurlar (30). Daha yeni çalışmalar, ağrıyı sadece nosiseptif yanıtlardan daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye çalışmaktadır (31). Bunlar, davranışsal değerlendirmeler, yüz buruşturma ölçekleri, seslendirmeler ve yuvalama davranışları gibi deneyleri içerir.

Carbone L ve ark 2016'da yaptıkları bir çalışmada (32) 400 major cerrahi modeli kullanan çalışma incelemiştir. 400 makaleden 338'i anestezi veya analjezi kullanımını belirtmiş bunlardan 261'i fare ve sıçan modelleri olduğu anlaşılmıştır. Sadece 68 makalede analjezi kullanımı belirtilmiştir. İncelenen tüm makalelerin %75'inde ağrıyı tedavi etmek veya tedavi edilmeden bırakmaktan söz edilmemiştir. Bu sessizlik endişe verici olarak nitelendirilmiştir. İkiyüz kırk makale anestezi kullandığını belirtirken analjeziden bahsetmemiştir. Bu durumda bu çalışmaları tekrar kullanacak veya ilerletecek bilim insanları nasıl davranacakları konusunda kararsız kalmaları kaçınılmazdır. Daha önemlisi deneyin tekrar edilebilmesi kuralı zarar görmektedir. Carbone L. ve ark. hayvan çalışmalarında analjezi kullanımı konusunda devamlı yayın yapan bir bilim adamı olarak literatürde dikkat çekmektedir. 2016'da konu hakkındaki bu yorumları bize Türkiye'de olduğu gibi dünyada da laboratuvar hayvanlarındaki ağrı yönetimi konusunda çalışmamız gerektiğini açıkça göstermektedir.

Laboratuvar kemirgen ağrısının iyi yönetilmesini sağlamak şarttır. Laboratuvar kemirgenlerinde ağrının uygun şekilde tedavisi, mümkün olduğunca ağrının varlığı veya yokluğunun doğru ve düzenli değerlendirilmesini gerektirir. (32). Kemirgenlerde ağrıyı hafifletmek için kullanılan çoğu analjezik birkaç sınıftan birine girer: opioidler (veya opioid benzeri), NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar) veya lokal analjezikler.

### Preemptif analjezi

Preemptif (önleyici) analjezi, ağrı henüz oluşmadan analjezik etkiyi yerleştirmek ve hastanın ağrıyla hiç duymamasını sağlamaktır. Preemptif analjezinin klinik gerekçesi, periferde meydana gelen zararlı uyanlarla sinir liflerinin merkezi hassaslaşmasının önlenmesine dayanır. Bu uyarı, düşürülmüş bir ağrı eşiğine ve hiperanaljeziye neden olur (33-34). Aslında, insanlarda yapılan bir dizi çalışma, lokal anesteziğin önleyici kullanımının ameliyat sonrası gerekli analjezi miktarını ve bazı yaralanmalarla ilişkili hiperanaljeziyi azalttığını göstermiştir (35-37). Preemptif analjezi, daha hızlı iyileşme dönemleri ile sonuçlanan ağrıyı iyileştirme yeteneğini artırarak hayvanlarda benzer faydalar sağlamaktadır. Ameliyattan 30 dakika önce sıçanlara ameliyat öncesi buprenorfin uygulanması, ameliyat sonrası buprenorfin verilenlere göre gıda alımında daha az azalma ile sonuçlandı (38). Ovariohisterektomi ameliyatı geçiren sıçanlara preoperatif petidin uygulaması, postoperatif hiperanaljeziyi önlediği gösterildi (39). İyi bir araştırma protokolünde preemptif analjezi lokal anestezi ya da diğer analjeziklerle sağlanırsa hayvan refahı daha iyi sağlanabilir.

**Tablo 1.** Kemirgenlerde önerilen analjezik doz tablosu \*\*\*

İlaç	Fare doz (mg/kg)	Uygulama şekli	Etki süresi (saat)	Sıçan doz (mg/kg)	Uygulama şekli	Etki süresi (saat)
<b>Buprenorfin</b>	0,1-0,5	SK	4-6	0,05-0,1	SK	6-8
<b>Buprenorfin-SR</b>	0,6	SK	48	1,2	SK	48
<b>Tramadol</b>	80	SK	24	20-40	PO	24
<b>Caprofen</b>	5	SK	12	5	SK	24
<b>Caprofen</b>	20	SK	24			
<b>Meloksikam</b>	5	SK	8-12	1	SK	12-24
<b>Ketoprofen</b>	10	SK	24	5	SK	24
<b>İbuprofen</b>	30-40	PO	net değil	15	PO	net değil
<b>Morfin</b>	2-5	SK	4	2-5	SK	4
<b>Pethidine</b>	10-20	SK	2-3	10-20	SK	2-3
<b>Asetaminofen</b>	200	PO	net değil	200	PO	net değil

\*\*\*Foley PL, Kendall LV, Turner PV. Clinical Management of Pain in Rodents. 2019; 69 (6):468-489.

### Buprenorfin

Kemirgenlerde en yaygın kullanılan analjeziklerden biri olan buprenorfin, tipik olarak günde iki

### Multimodal analjezi

Analjezik tedavinin mevcut dozlama zorluklarının üstesinden gelebilecek bir başka yönü, multimodal analjezidir. Multimodal analjezi, birden fazla analjeziği farklı etki mekanizmaları ile tedavi rejiminde birleştirir, bu da genellikle tek tek ajanların daha düşük dozajları kullanılırken artan bir etkinlik ile sonuçlanır. Multimodal analjezinin kemirgenlerde etkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Tail flick testi ile, ibuprofenin etkileri opioidlerle güçlendiği (40), gabapentin ve tramadolün etkili dozu, tail-flick testi, hot plate ve formalin testi kullanılarak analjeziyi değerlendiren bir diyabetik nöropati modelinde kombinasyon halinde verildiğinde etkinin arttığı (41) gösterilmiştir.

### Sık kullanılan ilaçlar

Kemirgenlerde önerilen analjezik doz tablosu Tablo1'de sunulmuştur (19)

kez SK (subkutan) uygulanır. Çeşitli formülasyonlarla etki süresi 12-14 saate kadar çıkabilir (42-43). Bununla birlikte, farelerde, yutulan miktarda önemli farklılıklar bulunmuştur (44). Sürekli salınımlı buprenorfin

formülasyonları, düzenli olarak 12 saatten fazla ve sıklıkla 24 saate kadar terapötik seviyelerden daha yüksek bir plazma seviyesine ulaşır (45-46).

### Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)

Nonopioid analjeziklerin farmakokinetiği, buprenorfin ile benzer farmakokinetik ve etkililik eğilimleri göstermektedir. Kemirgenlerde yaygın olarak kullanılan farelere 5 mg/kg SK verilen karprofen, 12 saatlik bir etki süresine sahiptir (47). İçme suyunda uygulanan karprofen 35 saate kadar sürdürülebilir terapötik seviyelere ulaşırken, çalışma bu uygulama yolunun etkinliğini postoperatif bir modelde değerlendirmemiştir. Farelerde 1 mg/kg SK'de (48) Meloksikam, 4 saat (49) etki süresine sahiptir ve 10 mg/kg'da ağızdan verildiğinde 4 ila 6 saatlik bir etki süresine ortaya çıkar (50). Bununla birlikte, 20 mg/kg daha yüksek oral dozda veya uzun salımlı bir formülasyonda verildiğinde, meloksikam, 24 saate kadar süren bir etki süresine sahiptir (51,52). Diğer NSAİİ, ketoprofen sıçanlarda, 2 mg/kg SK dozu, bir laparotomi modelinde davranışsal ağrı belirtilerini azaltmıştır (53).

### Lokal anestezipler

Lokal anesteziplerin kısa bir etki süresi vardır; Lidokain ile 30 dakika ve bupivakain ile 60 dakikaya kadar. Lokal anesteziplerin analjezik etkililiğini uzatan formülasyonlar vardır ve bu formülasyonlar, etki süresini 24 ila 48 saate çıkarabilir.

### Analjeziklerin yan etkileri

Analjezik ilaçlar, yapıları, kimyasal özellikleri ve etki mekanizmalarından kaynaklanan doğal yan etkilerden ve yüksek veya ekstra etiketli dozlarda uygulandıklarında aşırı doz etkileri potansiyeli nedeniyle dikkatle uygulanmalıdır. Böbrek etkilerine ek olarak, bazı NSAİİ sınıflarının istenmeyen diğer yan etkileri mide ve duodenal ülserleri ve hatta bağırsak delinmelerini içerir (54). Halen önerilmekte olan daha yüksek NSAİİ dozları, art arda üç günü aşan dozlarda dikkatli olunmalıdır. Ek olarak, akut böbrek hasarı riskini en aza indirmek için hidrasyon durumu sağlanmalıdır. Opioid kullanımı benzer şekilde yan etkilerle karşılaşılır ve zehirlenme genellikle kardiyorespiratuvar depresyon, sedasyon, kabızlık ve

bilişsel bozuklukla ortaya çıkabilmektedir (51). Farklı opioid sınıfları, farklı etki mekanizmalarına ve farklı yan etkilere sahip olacaktır. Örneğin, buprenorfin, yüksek dozlarda kullanıldığında kemirgenlerde pika ve barsak obstrüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (52). İnsanlarda ve diğer hayvan türlerinde postoperatif opioid uygulamasının farelerde ve sıçanlarda nadiren düşünülen yaygın bir yan etkisi, postoperatif bulantı ve kusmadır (POBK) (53-55). Çoğu kemirgen kusmasa da opioid uygulamasından sonra mide bulantısı yaşayabilir. Kemirgenler, opioid uygulamasından sonra PONV'nin bazı versiyonlarını tecrübe ederse, bu akut işlem sonrası kilo kaybı ile ilişkilendirilebilir.

### Nonfarmakolojik yaklaşımlar

Ağrı yönetiminin amacı hayvanları olabildiğince rahat tutmaktır. Farelerde ve sıçanlarda postoperatif iyileşme sırasında ağrıyı azaltabilecek farmakolojik olmayan müdahaleler düşünülmelidir. Araştırmacıları, hayvanları rahatsız edici olmayan bir şekilde değerlendirmek için nazik işleme teknikleri ve yöntemleri konusunda eğitmek, stresi en aza indirecektir. Hayvanları (özellikle sıçanları) işleme alıştırmak için zaman ayırmak hem ameliyat sırasında hem de ameliyat sonrası iyileşme sırasında stresi daha da azaltabilir. Yetenekli cerrahlar, cerrahi işlemlerin kendisinin aşırı doku travması, ikincil enfeksiyonlar, doku ödemi, az doku yanıtı uyandıran sentetik sütür materyali ve implante materyaller gibi uygun materyallerin seçimi ve cerrahi materyallerin etkili sterilizasyonu da dikkate alınması gereken önemli hususlardır (54).

Destekleyici hemşirelik bakımının genel ilkeleri, laboratuvar kemirgenleri dahil tüm türler için geçerlidir. Ek dış ısı sağlanması anestezinin iyileşmesine yardımcı olacak ve hipotermi ile ilişkili rahatsızlığı önleyecektir. Benzer şekilde sağlam bir alt kafeste yumuşak kuru altlık daha rahat bir iyileşme süresi sağlayacaktır. Kağıt yonga veya parçalanmış kağıt yuvalama malzemesi gibi hayvanın gözlerine, burnuna veya ağızına yapışmayan yatak malzemesi kullanılmalıdır (56). Hayvanları sessiz bir alanda barındırmak, başka bir potansiyel stres kaynağını en aza indirecektir. Özellikle ortopedik, invaziv abdominal veya omurilik ameliyatları için hayvanların arka



bacaklarında ayağa kalkmak ve ona ulaşmak için girmek zorunda kalmadan yiyecek ve suya kolayca erişmesi gerekir. Yiyecek peletleri kafes tabanına yerleştirilebilir ve tüketimi teşvik etmek için suyla ıslatılabilir. Daha da destekleyici bakıma ihtiyaç duyan hayvanlar için, çeşitli yüksek kalorili takviyelerin yanı sıra hazır bir hidrasyon kaynağı olarak jeller mevcuttur.

## SONUÇ

Ülkemizde analjeziklerin tamamına devamlı erişim mümkün olamamaktadır. Bu nedenle insanların işlem sonrası analjezi tedavisine benzer şekilde laboratuvar hayvanların analjezi de türlerin özelliklerine göre düzenlenmelidir. Öncelikle işleme bağlı beklenen ağrı varsa işlem uygulanmadan önce analjezi planı yapılmalıdır. Ağrı hissedildikten ve fizyolojik değişiklikler olduktan sonra ağrıyı dindirmek yeterli olmayabilir. Bunun için preemtif analjezi uygulanması gerekebilir. Multimodal analjezi yöntemi kullanılması tercih edilmelidir.

En önemli eksiklerden biri de deney sonrası analjezi takibi düzenli bir şekilde yapılmamasıdır. İşlem sonrası hayvanların değerlendirilmesi belli bir program dahilinde yapılmalı, hemodinamik parametreleri not edilmelidir. Deney bitiminde sakrifikasyon planı varsa vakit geçirilmeden uygulanmalıdır. Bu sürede çekebileceği ağrı içselleştirilmelidir.

Laboratuvar hayvanlarında doğru ve etkin analjezi sağlamak için deneyde kullanılan işlemler ve öngörülen analjezik ilacın kullanımı pilot çalışma ile denenmelidir. Deneyin sağlam ve tekrar edilebilir oluşu ancak bu şekilde sağlanabilir.

Resmi, standart ve yeterli ağrı izleme ve tedavi uygulamaları yayınlarda kolayca raporlanabilir ve daha iyi şeffaflık ve deneyin tekrarlanabilirliğine katkıda bulunabilir. Böylece bilimsel kalitenin artmasına, hayvanların gereksiz acı çekmesinin önlenmesine ve kullanılan hayvan sayılarının azalmasına neden olabilir.

Ağrı yönetimi, laboratuvar hayvanı çalışmalarında önceden planlanarak, uygulanmalı ve bilimsel çalışma sonrasında da devam ettirilmelidir. Analjezik ve anestezi maddelerin seçiminin hem hayvan

refahı hem de çalışma sonuçları üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Kılavuzlarda belirtilen doz ve uygulama şekilleri çalışılan hayvan modeline göre dikkatlice seçilmeli ve uygulanmalıdır. Kılavuzlar ağrı açısından da denetlenip, sıklıkla yeniden yapılandırılmalı, güncellenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Aydın ON.. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADU Tıp Fakültesi Dergisi. 2002;3(2):37-42.
2. Carbone L. Pain in Laboratory animals: the ethical and regulatory imperatives. Plus One. 2012;6(9):1-6.
3. Carbone L. Pain management sin the eighth of guide for the care and use of laboratory animals. JAM Assoc Lab Anim Sci 2012;51(3):322-28.,
4. Flecknell PA. The relief of pain in laboratory animals. Laboratory Animals. 1984; 18:147-60.
5. Erdine S. Ağrı mekanizmaları, Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı. İstanbul; Alemdar Ofset, 2000:20.
6. Benjamin WJ. Pain Mechanism: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3<sup>rd</sup> ed, Missouri: Mosby Inc., 2000:117-45.
7. Uyar M, Köken I. Kronik ağrı nörofizyolojisi. TOTBİD dergisi. 2017;16:70-76.
8. Coulter CA, Flecknell PA, Leach MC, Richardson CA. Reported analgesic administration to rabbits undergoing experimental surgical procedures. BMC Vet Res 2011;7:12.
9. Carrison HE, Hagelin J, Hau J. Implementation of the Three Rs in biomedical research veterinary record. 2004;154:467-470.
10. Hawkins P. Recognizing and assessing pain, suffering and distress in laboratory animals: a survey of current practice in the UK with recommendations. 2002;36(4):378-95.
11. Richardson CA, Fleckneil PA. Anesthesia and postoperative analgesia following experimental surgery in laboratory rodents: Are we making progress? 2005;33:119-27.
12. Carbone L. Austin J. Pain and laboratory animals: publications practices for better data

- reproducibility and better animal welfare plus one; 2016;11(5).
13. Kohn DF, Martin T, Guidelines for the assessment and management pain in rodents and rabbits. *Journal of the American association for laboratory animal science*.2007; 46(2):97-108.
  14. Nuhoglu Z, Aksoy A. Türkiye’de laboratuvar hayvanlarında anestezi analjezi ve ötanazi. Conference I Intrenational VI. National Veterinary Pharmacology and Toxicology Congress.Kongre kitabı; 2019;295-312.
  15. CCAC (1993). *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*, 2nd edn, (1993) 1, 115. Ottawa, ON, Canada: Canadian Council on Animal Care. ISBN 0-919087-18-3.
  16. OECD (2000). *Guidance document on the recognition, assessment and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation*, (2000), 12. Paris, France: OECD.
  17. Haljamae, H. & Stomberg, M.W. Post-operative pain management: clinical practice is still not optimal. *Current Anaesthesia and Critical Care* (2004) 14, 207–210.
  18. Close, BK. *Euthanasia of experimental animals*. EU publications. 1997-03-21. ISBN:92-827-9694-9.
  19. Foley PL, Kendall LV, Turner PV. *Clinical Management of Pain in Rodents*. 2019; 69 (6):468-489.
  20. Richardson CA, Flecknell PA. Anaesthesia and postoperative analgesia following experimental surgery in laboratory rodents: are we making progress? *Altern Lab Anim*.2009; 33:119–127.
  21. Stokes EL, Flecknell PA, Richardson CA. Reported analgesic and anaesthetic administration to rodents undergoing experimental surgical procedures. *Lab Anim* 2009;43:149–154.
  22. Coulter CA, Flecknell PA, Richardson CA. 2009. Reported analgesic administration to rabbits, pigs, sheep, dogs and non-human primates undergoing experimental surgical procedures. *Lab Anim* 2009;43:232–238.
  23. National Research Council. 2009. *Recognition and alleviation of pain in laboratory animals*, Washington (DC): National Academies Press
  24. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*. 2010;7:447–449..
  25. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS. et al.. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain* . 2011;7:1–10.
  26. Chapman CR, Gavrin J. 1999. Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet* 1999;353:2233–2237.
  27. Kest B, Wilson SG, Mogil JS. Sex differences in supraspinal morphine analgesia are dependent on genotype. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1370–1375.
  28. Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, Raber P, et al. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain* 1999;80:67–82.
  29. Abbott FV, Bonder M. Options for management of acute pain in the rat. *Vet Rec* 1997;140:553–557.
  30. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* 211:39–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.041>.
  31. Bailey PM, Child CS. Endocrine response to surgery. 1997;100–116.
  32. Carbojne L, AQustin J. pain and Laboratory animals: publication practices for better data reproducibility and better animal welfare. *PLoS ONE*;11(5):e0155001.
  33. Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986;64:221–225
  34. Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H. The effect of pre- versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain* 1993; 53:43–51.
  35. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, Mogensen T. A comparison between preincisional and

- postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992;74:495–498
36. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain — the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988;33:291–295.
  37. Hayes JH, Flecknell PA. A comparison of pre- and post- surgical administration of bupivacaine or buprenorphine following laparotomy in the rat. *Lab Anim* 1999; 33:16–23.
  38. Lascelles BD, Waterman AE, Cripps PJ, Livingston A, Henderson G. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain* 1995;:201–212.
  39. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Brain Res* 2005;1040:151–156.
  40. Miranda HF, Sierralta F, Aranda N, Poblete P, Noriega V, Prieto JC. Synergism between gabapentin-tramadol in experimental diabetic neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32:581–588..
  41. Goldkuhl R, Jacobsen KR, Kalliokoski O, Hau J, Abelson KSP. Plasma concentrations of corticosterone and buprenorphine in rats subjected to jugular vein catheterization. *Lab Anim* 2010;44:337–343.
  42. Hovard A, Teilmann A, Hau J, Abelson K. The applicability of a gel delivery system for self-administration of buprenorphine to laboratory mice. *Lab Anim* 2015; 49:40–45.
  43. Clark TS, Clark DD, Hoyt RF Jr. Pharmacokinetic comparison of sustained- release and standard buprenorphine in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2014;53:387–391.
  44. Jirkof P, Tourvieille A, Cinelli P, Arras M. Buprenorphine for pain relief in mice: repeated injections vs sustained release depot formulation. *Lab Anim* 2015;49:177–187.
  45. Kendall LV, Hansen RJ, Dorsey K, Kang S, Lunghofer PJ, Gustafson DL. Pharmacokinetics of sustained-release analgesics in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2014;53:478–484.
  46. Traul KA, Romero JB, Brayton C, DeTolla L, Forbes-McBean N, et al. Safety studies of postsurgical buprenorphine therapy for mice. *Lab Anim* 2015;49:100–110.
  47. Ingrao JC, Johnson R, Tor E, Gu Y, Litman M, Turner PV. Aqueous stability and oral pharmacokinetics of meloxicam and carprofen in male C57BL/6 mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2015; 52:553–559.
  48. Busch U, Schmid J, Heinzl G, Schmaus H, Baierl J, Huber C et al. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metab Dispos* 2013;26:576–584.
  49. Nunamaker EA, Goldman JL, Adams CR, Fortman JD. Evaluation of analgesic efficacy of meloxicam and 2 formulations of buprenorphine after laparotomy in female Sprague–Dawley rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2018; 57:498–507.
  50. Wallace McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. Nsaid induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000;119:706–714.
  51. Haroutounian S. [Postoperative opioids, endocrine changes, and immunosuppression.] *Schmerz* 2018;32:374–380.
  52. Clark JA Jr, Myers PH, Goelz MF, Thigpen JE, Forsythe DB. Pica behavior associated with buprenorphine administration in the rat. *Lab Anim Sci* 1997;47:300–303.
  53. Rätsep MT, Barrette VF, Winterborn A, Adams MA, Croy BA. Hemodynamic and behavioral differences after administration of meloxicam, buprenorphine, or tramadol as analgesics for telemeter implantation in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 1993;52:560–566.
  54. Kohn DF, Martin TE, Foley PL, Morris TH, Swindle MM, Vogler GA, et al. Guidelines for the assessment and management of pain in rodents and rabbits. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007;46:97–108.

55. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, Marutheesh M. Postoperative nausea and vomiting: a simple yet complex problem. *Anesth Essays Res* 2016;10:388–396.
56. Flecknell P. Rodent analgesia: assessment and therapeutics. *Vet J* 2018;232:70–77. h