

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**RATLARDA TRAMADOL VE NİTRİK
OKSİTİN AKUT İNFLAMATUVAR AĞRI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zerrin AKÇAL ZENGİN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Selda ŞEN

AYDIN-2008

TEŞEKKÜR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda 2001 yılından bu yana sürmekte olan uzmanlık eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Feray GÜRSOY'a, Doç. Dr. Osman Nuri AYDIN'a, Doç. Dr. İbrahim KURT'a, Doç. Dr. M. Nil KAAAN'a, Doç. Dr. Bakiye UĞUR'a, tezimin hazırlanmasında desteğini eksik etmeyen Yrd. Doç. Dr. Selda ŞEN'e ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa OĞURLU'ya teşekkür ederim. Eğitim süresi içerisinde aynı ortamı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, servis, ameliyathane, yoğun bakım çalışanları başta olmak üzere tüm Tıp Fakültesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Rat temininde yardımcı olan, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa BİRİNCİOĞLU'na, tezimin laboratuvar çalışmaları esnasında yardımcı olan Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sadun TEMUÇİN'e ve Fizyoloji Anabilim Dalı asistan doktorlarından Dr. Serpil ÇEÇEN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi, sevgi ve sonsuz destekleri ile daima yanımda olan sevgili anneme, babama ve eşim Dr. Serdar ZENGİN'e sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR YAZISI.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ.....	51
ÖZET.....	52
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı sadece bir duyu çeşidi değil aynı zamanda bir deneyimdir. Hastaları doktora getiren en sık semptomdur ve algılamada hemen her zaman patolojik bir süreci gösterir. Her tedavi planı hem altta yatan olayı hem de ağrıyı kontrol etmeye yönelik olmalıdır (1).

Akut ağrı; hasarlanma, bir hastalık prosesi veya kas ya da visserlerin anormal fonksiyonu sonucunda oluşan noxious uyarı olarak tanımlanabilir. Hemen her zaman nosiseptiftir. En sık formları arasında travma sonrası, operasyon sonrası ve obstetrik ağrı bulunur. Aynı zamanda miyokard enfarktüsü, pankreatit, böbrek taşı gibi akut hastalıklarla ilgili ağrılar da bu gruptadır (2). Akut ağrı genellikle oluşmak üzere olan veya yeni olmuş doku hasarını işaret eder ve böylelikle bireyin daha fazla hasardan sakınmasına olanak verir. Ancak organizma bu etkiden sadece kısa süreli yararlanır ve bu durumun uzun sürmesi kronikleşmeye neden olur (3).

Akut nosiseptif ağrının kontrolünde farmakolojik yaklaşım ilk tercihtir. Bu farmakolojik yaklaşımlardan bazıları, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), opioidler, antidepresanlar, kortikosteroidler ve lokal anesteziklerdir (4).

Tramadol, hem akut hem de kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir analjeziktir. Zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak, noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Böylece endojen analjezi sistemini, hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etki ile potansiyelize etmektedir (5).

Nitrik oksit inflamasyonun pek çok aşamasında rol alan bir mediyatördür (6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nitrogliserinin düşük dozlarının (6 mg/günün altında) analjezik, yüksek dozlarının ise (30 mg/gün) hiperanaljezik etkili olduğu gösterilmiştir (7,8). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda ise NO donörlerinin hiperanaljezik veya analjezik etki gösterebildiği ve bunun da kullanılan ajanın dozu, uygulama yolu, dağılımı ve farmakokinetiği ile bağlantılı olacağı belirtilmiştir (9).

Etkin ağrı tedavisi; özellikle postoperatif dönemde, şiddetli ağrının hastanın gerek morbidite ve mortalitesi gerekse psikolojisi üzerindeki olumsuz etkileri olması nedeni ile anestezi doktorunun önemli sorumluluklarından birisidir. Nosisseptif ağrının hem somatik hem de viseral komponentlerinin olması, tek bir ajan veya yöntem ile tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilmekte ve parenteral opioid analjezikler ile tedavi edilen hastaların bir kısmı tedaviye rağmen şiddetli ağrı deneyimi yaşayabilmektedir. Bu olumsuz sonuç, daha az yan etki ile birlikte daha etkin analjezi sağlamak amacıyla farklı etki mekanizmasına sahip ajan ve yöntemlerin bir arada kullanılmasına neden olmuştur (1,4). Literatür taramamızda çeşitli analjeziklere nitrik oksit eklenmesinin akut ağrıya olan yanıtı ne ölçüde değiştirdiğinin gösterildiği bazı çalışmalara rastlamakla birlikte, son yıllarda oldukça yaygın olarak kullanılan bir opioid analjezik olan tramadole nitrik oksit eklenmesinin akut ağrıya olan yanıtının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmanın amacı; nitrik oksit prekürsörü olan nitrogliserinin tramadolün farklı dozları ile birlikte uygulanmasının, ratlarda akut inflamatuvar ağrı üzerine olan analjezik etkinliğinin klinik ve histopatolojik olarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain= IASP) tarafından; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duygu olarak tanımlanmıştır. Çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (10).

En sık kullanılan sınıflamaya göre ağrı 4 sınıfa ayrılmaktadır (10).

1. Nörofizyolojik mekanizma: Nosiseptif ağrı, Somatik ağrı, Visseral ağrı, Nöropatik ağrı, Psikojenik ağrı

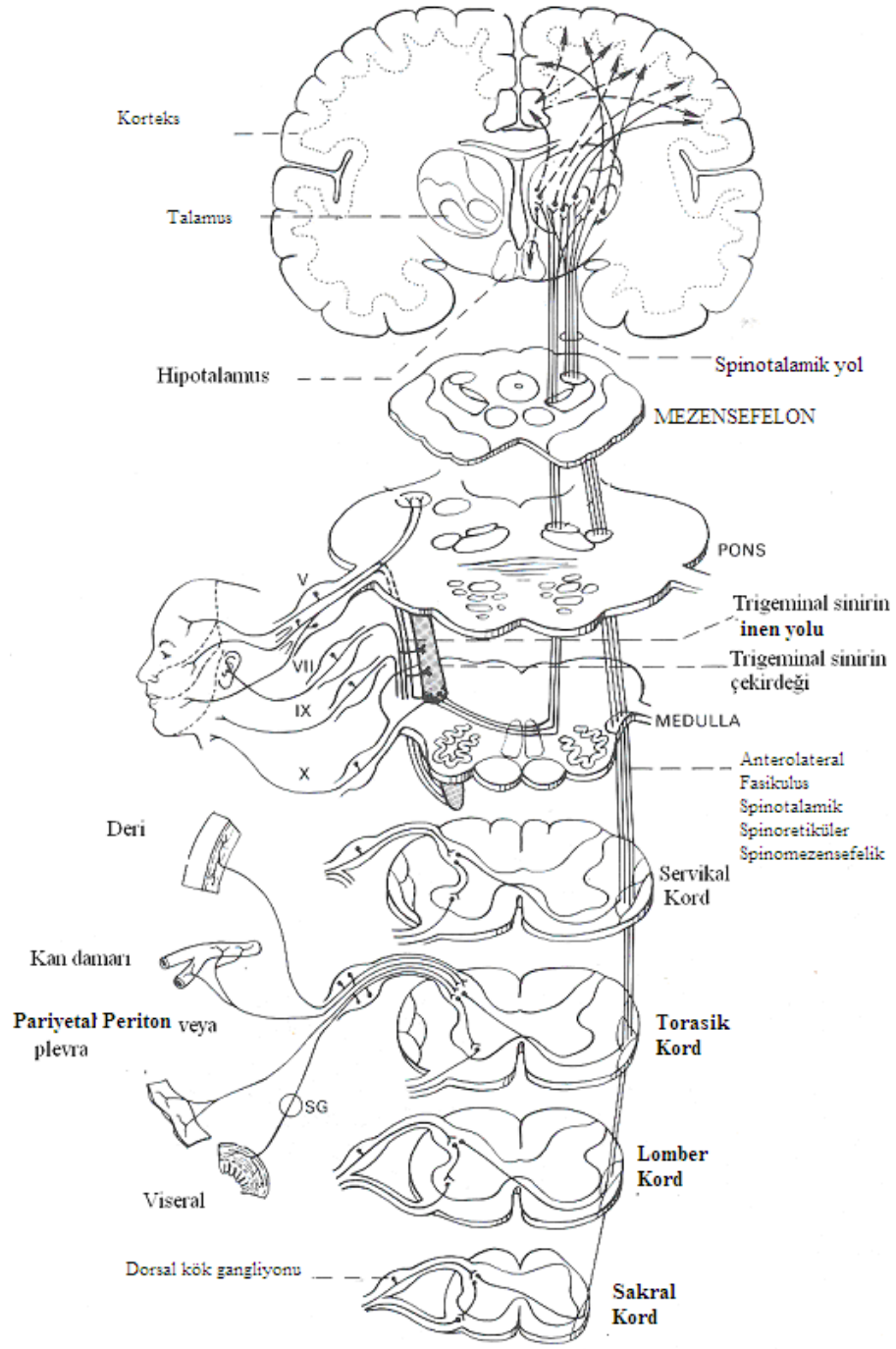
2. Süreye bağlı: a) Akut b) Kronik

3. Etiyolojik: Kanser ağrısı, Postherpetik nevralji, Orak hücre anemisine bağlı ağrı, Artrit ağrısı vb.

4. Bölgesel ağrı: Baş ağrısı, Yüze ağrısı, Bel ağrısı, Pelvik ağrı vb.

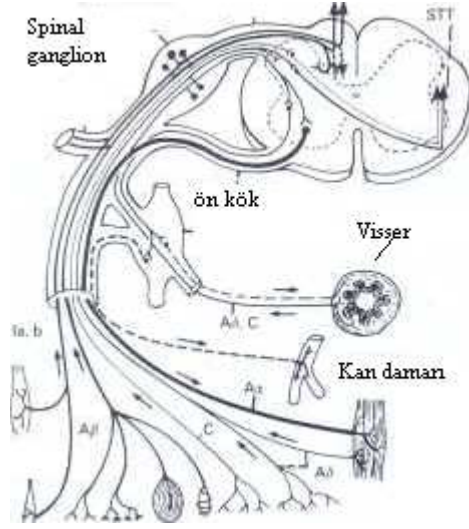
2.1. NOSİSEPTİF AĞRI

Ağrı, bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile alınıp santral sinir sistemine götürülmesi, belirli nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehditin (noksius) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Doku hasarına neden olan termal, mekanik ve kimyasal uyaranlara yanıt veren serbest sinir uçlarına “nosiseptör” ve doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe “nosisepsiyon” denir (11) (Şekil 1).



Şekil 1. Nosiseptif bilginin beyne iletimi ('The Management of Pain'den alınmıştır, kaynak 13)

Nosiseptörler, sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Periferik sinirler A (alfa, beta, gama ve delta), B ve C grubu olarak sınıflandırılmıştır. Ağrı ile ilgili bilgileri spinal kordun arka boynuzuna taşıyan reseptörler **A delta mekanotermal** ve **C polimodal** nosiseptörlerdir (Şekil 2).



Şekil 2. Ağrı yolakları ('The Management of Pain' den alınmıştır, kaynak 13)

A-delta afferent lifler ince çaplı, miyelinli liflerdir. Mekanik uyarılara yanıt vermekle birlikte, %20-50'si termal uyarıya da yanıt verir ve mekanotermal nosiseptörler adını alır. Keskin ve batıcı tarzdaki ağrının hızlı iletiminde (5-30 m/sn) rol oynarlar (12,13).

C afferent lifler ince çaplı ve miyelinsizdir. Yüksek şiddetteki mekanik, kimyasal ve termal uyarılarla aktif hale gelirler. Bunlara C-polimodal reseptörler de denir ve künt ağrının yavaş iletiminde (0,5-2 m/sn) rol oynarlar (12,13). Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar.

Akut nosiseptif ağrı, kaynak ve özelliklerine göre somatik ve viseral olmak üzere ikiye ayrılır: (1)

1) Somatik ağrı yüzeysel ve derin olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Yüzeysel somatik ağrı, cilt, subkutanöz dokular ve müköz membranlardan kaynaklanan nosiseptif uyarı nedenlidir. Karakteristik olarak iyi lokalizedir ve keskin, batma, oyulma veya yanma hissi olarak tanımlanır.

Derin somatik ağrı kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerden kaynaklanır. İyi lokalize edilemeyen, sızlama şeklinde ve künt karakterdedir.

2) Viseral ağrı bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı veya fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Künt, diffüz ve orta hattadır. Genellikle bulantı, kusma, kan basıncı ve kalp hızında değişikliklere neden olan anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile birlikte (1).

Nosiseptif ağrı dört fizyolojik evreyi içerir ve ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere doğru yol izler. Bu aşamalar, transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur (10,14,15).

A) Transdüksiyon: Mekanik, termal ve kimyasal uyarıların nosiseptörler tarafından elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir (10,14,15).

Doku hasarının olduğu ilk birkaç dakikada termal ve mekanik uyarılara karşı gelişen duyarlılık artışına '**Primer hiperaljezi**', doku hasarına karşı komşu bölgelerde daha geç ortaya çıkan ve sadece termal uyarılara karşı gelişen duyarlılık artışına ise '**sekonder hiperaljezi**' denir (16).

Hiperaljezi ile sonuçlanan nosiseptörlerde duyarlılık artışına neden olan kimyasal maddeler üç kaynaktan salınmaktadır:

a) Dokudan salınan maddeler: Serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, lökotrienler ve prostoglandinler

b) Plazmada salınan maddeler: Kininler

c) Sinir uçlarından salınan maddeler: P maddesi

Nosisepsiyonda etkili bu maddelere 'algojenik maddeler' adı verilir.

B) Transmisyon: Ağrılı uyarının A-delta ve C lifleri ile periferden, spinal korda ve üst merkezlere iletilmesidir. Ağrının üst merkezlere iletilmesinde spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik, spinohipotalamik ve dorsal kolon yolları görev alır.

Primer afferent nöronlar arka kök ganglionlarında lokalizedir. Dorsal kökte primer afferent nöronlar ikinci sıra nöronlarla sinaps yaparlar. Bunların aksonları orta hattı çaprazlayarak kontrateral spinotalamik traktus ile talamusa çıkmaktadır. İkinci-sıra nöronlar talamik nükleusta üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparlar (4).

C) Modülasyon: Ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde değişikliğe uğramasıdır. Primer afferent nosiseptörler doğrudan spinal kord arka boynuzuna gelerek burada projeksiyon nöronları, eksitatör ara nöronlar ve inhibitör ara nöronlar olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Bu nöronların her biri ağrının algılanmasında ayrı ayrı önemli rol oynamaktadırlar (11).

Modülasyonda etkili en önemli mekanizmalarda biri 1965'de Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen '**Kapı kontrol teorisi**'. Teoriye göre ciltten gelen uyarılar spinal kordda; dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve substantia gelatinosa hücreleri olmak üzere üç değişik bölgeye iletilirler (10,13,14). Aktive olan hem kalın hem de ince çaplı periferik afferentler, dorsal boynuzun derin bölgelerindeki T hücrelerini aktive eder.

Buna karşın; aktive olduğunda transmisyon hücrelerine iletimi inhibe eden Substantia gelatinosa hücreleri, kalın çaplı lifler tarafından aktive, ince çaplı lifler tarafından ise inhibe olurlar. Ayrıca üst merkezlerden inen yollar da inhibitör sistemi aktive eder. Böylece ağrının algılanması; kalın ve ince çaplı afferent lifler ve üst merkezlerden inen inhibitör yolların substantia gelatinosa hücreleri üzerindeki net etkisi ile oluşur. Uyarı uzadığı zaman kalın lifler adapte olur ve ince lifler baskın çıkar. Sonuç olarak substantia gelatinosa hücrelerinin inhibitör etkisi ortadan kalkar ve kapı açılarak uyarı üst merkezlere iletilir (10,14). Bu mekanizma TENS (transkutanöz elektriksel sinir uyarımı) ve spinal kord stimülasyonu gibi geniş çaplı lifleri uyartan sağaltım yöntemine temel olmuştur (11).

D) Persepsiyon: Spinal kordan üst merkezlere iletilen ağrılı uyarının algılanmasıdır. Talamusun ağrılı uyarının algılanmasında, parietal bölgenin ağrının değerlendirilmesinde, frontal bölgelerin ise ağrıya karşı emosyonel cevapta etkili olduğu düşünülmektedir (10).

2.2. AĞRI MEKANİZMALARI

A) Periferik mekanizmalar

Primer afferent nosiseptörler

Normal koşullarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşik değerlerdeki nosiseptörleri harekete geçirir. Doku harabiyeti inflamasyona ve dolayısıyla nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar.

Periferik ve santral sensitizasyon

İnflamatuvar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde yaralanmış doku tamir edilir. Tamir süresince denge sağlanamaz ise bu inflamasyon, makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanması ile inatçı doku hasarına neden olur. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, kalsitonin gene related peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılma değişikliğine, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediyatörler salgılamasına neden olur. Bu da nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyonu meydana getirir (10,17,18).

Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmazken, artık ağrı olarak algılanmaya başlarlar (allodini). Tahribat alanındaki primer hiperaljezi bölgesinde görülen bu periferik değişiklikler, çeşitli cerrahi girişimler ve travmalardan sonra ortaya çıkar. Bu inflamatuvar cevabı durdurmak için genellikle asetil salisilik asit, asetaminofen ve NSAİİ'lar kullanılır.

Periferik hasardan sonra yüksek eşik değerli afferentlerle iletilen uyarıların inhibitör mekanizmaları baskıladığı ve spinal kordda arka boynuzdaki alıcı alanlarda uzun süreli değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. **Santral sensitizasyon** olarak adlandırılan bu olay şiddetli ve tekrarlayan uyarılara yanıt olarak arka boynuzdaki nosiseptif yollarda ısrarlı refleks hipereksitabilite gelişmesine bağlıdır (19).

Santral sensitizasyonun özel bir tipi olan **“Wind-up” fenomeni** nosiseptif transmisyunun spinal modülasyonunda etkilidir.

Cerrahi travmaya bağlı olarak C liflerinin aşırı miktarda tekrarlayan uyarılmaları ile wide dynamic rate (WDR) nöronlarının hücresel cevabının hem şiddetinde artış, hem de süresinde uzama görülür. Progresif olarak hücre depolarizasyonunun uzaması sonucunda gelen uyarılara karşı hücre zarının duyarlılığında artış olur. Santral sensitizasyon sonucunda algılama bölgesi genişler (20). Dermatomodul alanlarda önceleri nöronları aktive etmeyen afferent inputlara karşı belirgin yanıt oluşturmaya başlarlar. Ayrıca düşük eşikli taktil uyarılar, artan şekilde etkili olmaya başlar (allodini). Bu olay N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır ve bu nedenle NMDA reseptör blokerleri (ketamin, dekstrometorfan, fensiklin gibi) ile durdurulabilir. Wind-up fenomeninin gösterilmesi günümüzde ağrı anlayışında son derece önemli bir yere sahiptir ve preemtif analjezi gibi yeni yaklaşımların da yolunu açmıştır (21). Preemtif analjezinin temelinde wind-up'a yol açabilecek değişikliklerin engellenmesi yatmaktadır (10,2).

Periferel inflamatuvar ağrı için mediatörler ve reseptörler (17)

Kininler: Bradikinin inflamatuvar ağrının erken mediatörlerinden birisidir. Nositseptörü direkt aktive eder ve çevresel damarlarda vazodilatasyon yapar.

Proteaz aktiviteli reseptörler (PA): Vasküler epitel kaynaklı çeşitli proteazlar PA reseptörlerini aktive ederek inflamatuvar hiperaljezi oluşumunda önemli rol oynarlar.

Cannabinoid reseptörleri (CB): Sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. CB1 reseptörleri yoluyla santral sinir sisteminde, CB2 reseptörleri yoluyla ise periferik sinirlerde ağrıyı düzenlerler.

Özel -Duyu-sinir reseptörleri: Bu reseptörlere özel ligandlar henüz tanımlanmamıştır. Opioid reseptörlerini aktive etmezler, periferik ve spinal eksitabiliteyi arttırmazlar, termal ve mekanik noisepsiyonu potansiyalize ederler.

Prostanoidler: İnflamasyon boyunca PGE₂, PGD₂, PGF_{2-α}, tromboksan ve PGI₂ gibi çeşitli prostanoid siklooksigenaz (COX) enzim ürünleri oluşur. COX-1 normalde dokularda ve gastrointestinal mukozada yer alırken, COX-2 sadece inflamasyon sırasında ortaya çıkmaktadır.

Sitokinler: Sitokinler hasara ve inflamasyona yanıt olarak immun hücreler ve beyin nöroglial hücreleri tarafından oluşturulur. Hiperalejinin en güçlü mediatörleri IL 1- β ve TNF-α dir..

Kemokinler: İnflamatuvar hiperaleji etkilerini G proteini ile birleşerek ve duyu nöronlarını sensitize ederek yaparlar.

İyon kanalları: Sinir eksitabilitesinin düzenlenmesinde major rol oynarlar.

B) Santral mekanizmalar

Çeşitli çalışmalar spinal inflamatuvar ve nöroimmun oluşumların periferik inflamasyon ve sinir hasarı ile tetiklendiğini göstermiştir. Bu oluşumlar, çeşitli reseptörlerin kanalların ve enzimlerin düzenlenmesi ile ağrının bir formdan diğerine değişimini kapsar.

Glial COX 1 ve arka boynuz COX 2, inflamasyon, periferik sinir hasarı ve sitokinler aracılığıyla spinal kordda artar. Çeşitli NSAİ ilaçların spinal COX aktivitesini azaltarak inflamatuvar hiperalejiyi azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (17).

Santral Modülasyon (4)

1) **Fasilitasyon:** Spinal kordaki sensitizasyon için en az 3 mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, Wind-up ve ikinci sıra nöronların sensitizasyonu, reseptör alan genişlemesi ve fleksiyon reflekslerin hipereksitabilitesidir. Santral sensitizasyonun nörokimyasal mediyatörleri içinde P maddesi, CGRP, VIP (Vazoaktif immun peptid), CCK (kolesistokinin), anjiyotensin ve galanin; eksitatör aminoasitler olarak da L-glutamat ve L-aspartat yer almaktadır (4).

2) İnhibisyon:

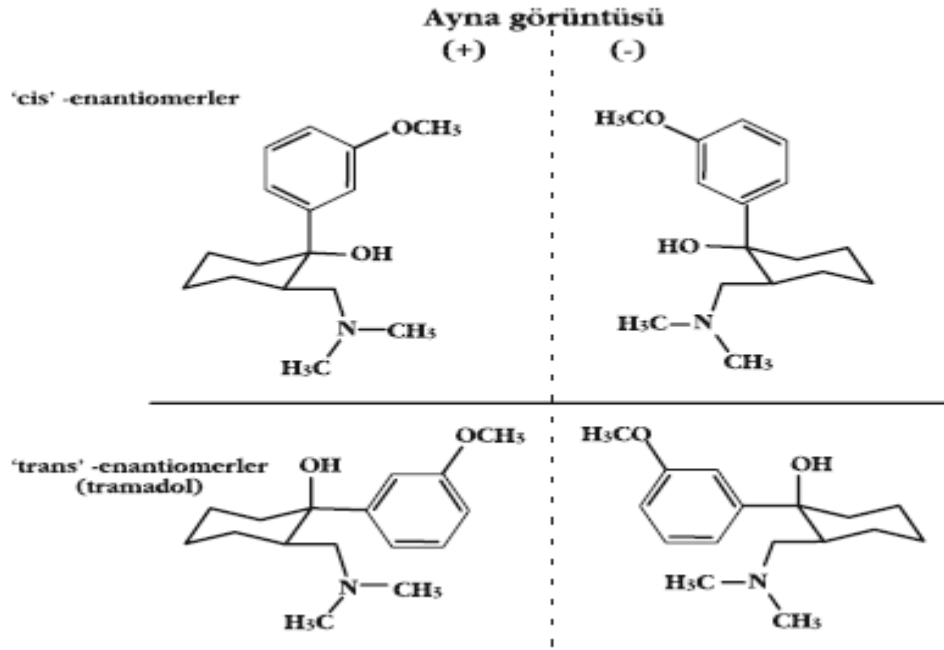
a) Segmentel inhibisyon: Kapı kontrol teorisi ile açıklanmaktadır.

b) Supraspinal inhibisyon: Birçok supraspinal yapıdan spinal korda lifler inmektedir ve arka boynuzda ağrı inhibisyonu yapmaktadır.

2.3. TRAMADOL

Tramadol hidroklorid santral etkili, sentetik bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını da stimüle etmektedir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etki sonucunda antinosisepsiyon belirgin, yan etki profili ise düşüktür.(5).

Tramadol, iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır (Şekil 3).



Şekil 3. Tramadolün enantiomerleri (Kaynak 5'ten alınmıştır.)

Her bir enantiomer analjezik etkinlikte pay sahibidir.

Etki Mekanizmaları

Antinosiseptif Etki

Opioid Mekanizma

Tramadol opioid agonist etkisini mü (μ) opioid reseptörlerinde zayıf, delta ve kappa (κ) opioid reseptörlerinde daha da zayıf olarak göstermektedir. Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. M1 metabolitinin μ -reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır (22). Opioid agonistlerinin aracılık ettiği pek çok etki için periferik opioid reseptörleri tanımlanmıştır. Opioid reseptör aktivitesi ve antiinflamatuvar etkisi primer afferentlerin periferik sonlanmalarındaki substant P salınım inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (23).

Monoaminerjik Mekanizma

Tramadol, serotoninin geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımını da artırır. Molekülün bu etkisi (+) enantiomerde belirgindir. Buna karşın (-) enantiomer NA geri alınımını daha fazla inhibe eder (22). Bu etki santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesine yol açar. Bu monoamin nörotransmitterler santral sinir sistemi inen inhibitör yollarında önemli rol oynarlar (22). Antinosiseptif etkiden tüm mekanizmaların sorumlu olduğu hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca formalin testinde ikinci fazdaki antinosiseptif etkiden seratonerjik yolun etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (24).

Antidepresan Tip Etki

Tramadolün monoaminerjik etkisi antidepresan ilaçlar ile benzerdir.

Lokal Anestezik Etki

Son yıllarda tramadolün propofol enjeksiyon ağrısında belirgin azalmaya neden olduğu ve ayrıca intradermal verildiğinde de lokal anestezik etki gösterdiği ileri sürülmüştür.

Farmakokinetik

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsakta hızlı ve tama yakın şekilde emilir (% 95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama % 70'tir. Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu % 30 fark, ilk geçiş metabolizmasının olduğunu gösterir.

Plazmada % 20 oranında proteine bağlanır ve dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçer.

Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. Tek aktif metabolit olan M1 metabolitinin oluşumu için spartein oksijenaz (CYP2D6) izoenzimi gereklidir. Bu izoenzim sıra dışı genetik polimorfizm gösterir ve beyaz ırk insanların % 10'unda yoktur.

Tramadolün % 30'u değişmeden, % 60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, % 1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır (5).

Sistem Etkileri

Opioid komponentine bağlı yan etkiler; bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali, monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler; baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terlemedir (5).

Bağımlılık

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeni ile tolerans ve bağımlılığa yol açma olasılığı düşüktür.

Postoperatif Ağrıda Kullanımı

Yan etkisinin az olması, güçlü opioidlere göre monitorizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olması klinikte yaygın kullanımını arttırmıştır. Özellikle abdominal girişimlerde metamizol ile kombinasyonu uzun yıllardan beri uygulanmaktadır (25).

Diğer Akut Ağrılı Durumlar

Renal kolik, travma, akut disk hernisi, akut herpes zoster gibi akut ağrılı durumlarda etkin olduğu bilinmektedir. Tramadolun olası kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile akut miyokard infarktüsü ve unstabil anginada kullanılması konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur (26).

Pek çok hayvan çalışmasında Tramadolün antinosiseptif etkisi yanında antihiperalezik etkisinin de olduğu gösterilmiştir (27,28).

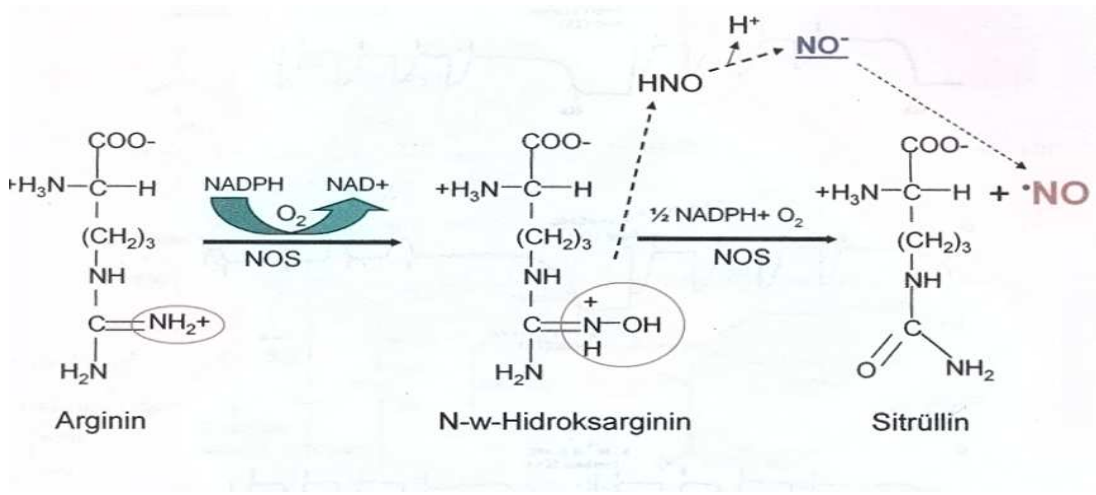
2.4. NİTRİK OKSİT VE İNFLAMASYON

İnflamasyon, inflamatuvar bir stimulusa cevap olarak elde edilen dinamik, olaylar zinciridir. İnflamasyon anında vazodilatasyonu takiben kan akımı değişiklikleri, damar permeabilite artışı, ödem sıvısı ve lokal lökosit birikimi gözlenir. Tüm bu olaylarda çok sayıda mediyatörün katkısı olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksit bunların başlıcasıdır ve inflamasyonun pek çok aşamasında rol aldığı bilinmektedir (29).

Özellikleri

1980 yılında Furchgott ve Zawadzki, damar endoteli tarafından salınan 'Endotel-kaynaklı gevşetici faktörü' (EDRF) tanımladılar (30). 1986-87 yıllarında Furchgott ve Ignarro, birbirinden bağımsız olarak EDRF'nin nitrik oksit (NO) olabileceğini iddia ettiler. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sentezlenir ve hem otokrin, hem de parakrin mediatör fonksiyon görür. Çok basit kimyasal yapıya sahip olmasına rağmen oldukça farklı ve zıt etkileri bulunmaktadır. NOS enzim izoformlarından indüklenebilir NOS (iNOS), endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinler gibi uyarılarla indüklenerek, NO üretimini artırır.

Nöronal NOS (**nNOS**) sinir sisteminde ve akciğer, pankreas, mide, uterus gibi bazı dokularda bulunur. Endotelial NOS ise (**eNOS**) endotel hücrelerde bulunur (31). NOS, arginini substrat olarak kullanarak NO ve sitrüllin oluşturur (Şekil 4). NO aşırı üretimini azaltmanın en iyi yolu NOS için uygun substratı azaltan L-arjinin analogları kullanmaktır. Nitrik oksit bir çok etkisi çözünebilir hem içeren guanilat siklaz aktivasyonu ile oluşur. Pankreasın asiner hücrelerinde guanilat siklaz enzimi ile guanozin 3.5-siklik monofosfat (cGMP) sentezi düzenlenir ve oluşan cGMP, hücre içi serbest kalsiyum seviyelerinde azalmaya neden olan hücre içi olayların tetiklenmesini sağlar (32). NO'nun biyolojik etkileri hücre içi kalsiyum seviyelerini etkileyen maddeler ile yakından ilişkilidir. Serbest oksijen radikali olan NO oldukça reaktiftir ve birçok madde ile etkileşebilir. NO kanda hemoglobinin hem grubu ile etkileşerek hızlı bir şekilde nitrit ve nitrata metabolize olur. Kanda nitrat NO'nun esas stabil biyoreaksiyon ürünüdür. Hemoglobin olmayan doku kültüründe esas stabil biyoreaksiyon ürünü ise nitrittir (31).



Şekil 4. Nitrik oksit oluşum aşamaları (Kaynak 31'ten alınmıştır.)

Fizyolojik etkileri

Kardiyovasküler etkileri: Güçlü bir damar düz kas gevşeticisidir. Kalpte miyositlerde eNOS ve inflamatuvar sitokinlerle iNOS ile etki gösterir. Kalp kasılması üzerine net etkisi inhibisyon yönündedir. Ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Gastrointestinal sistem: Mide kan akımını artırır. Mide tonus ve motilitesini, asid salgılanmasını azaltır.

Solunum sistemi: Bronkodilatatördür. Paranasal sinüsler yüksek miktarda NO üretir.

Ürogenital sistem: Renal fonksiyonların kontrolünde en önemli parakrin mediyatördür. Mesane ve üreterde inhibitör etkilidir.

Santral sinir sistemi: Öğrenme ve bellekte önemli rol oynar (31).

Yararlı etkileri

NO molekülü cNOS (yapısal NOS) ile fizyolojik ve koruyucu etki gösterir. Fizyolojik şartlarda mukus salgısını ve epitelyal hücrelerde sıvı sekresyonunu arttırarak mikroorganizmalara, toksinlere ve safra tuzları gibi iritan maddelere karşı koruyucu etki gösterir (33). Endotel kaynaklı NO farklı organlarda kan basıncı, kan akımı ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynar. Dolaşımda tonik olarak salınan güçlü bir vazodilatördür. cGMP seviyelerini arttıran ve vazodilatasyon yapan guanilat siklazı bağlar (1).

Nitrik oksitin sağladığı analjezik etkinin, primer afferent nöronlardaki Na⁺ kanalları üzerine olan inhibitör etki ile veya ATP bağımlı K⁺ kanalları ile K⁺ seviyesini arttırarak sağladığı düşünülmektedir (34).

Nitrogliserin, hücre içinde NO'ya dönüşerek etki gösterir. Yarılanma ömrü 2.5 dakikadır. Hücre içi cGMP konsantrasyonunu arttırarak santral ve periferik sinir sisteminde ağrının modülasyonunda rol oynar (35).

Zararlı etkileri

NO iNOS üzerinden proinflamatuvar ve hasar oluşturuvcu etkiler gösterir. Oksidatif stres altında NO'nun apoptozisi, sitotoksisiteyi, mutagenезisi ve DNA hasarını arttırıcı etkisi vardır. Ayrıca demir-sülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirir, mitokondriyal solunumu bozucu zararlı etkiler gösterir (33).

2.5. FORMALİN TESTİ

İnsandaki doku hasarı ve inflamasyona bağlı ağrıyı en iyi gösteren hayvan modellerinden biri Dubuisson ve Dennis tarafından 1977'de uygulanmaya başlanan formalin testidir. Formalin, formaldehitin %37'lik sudaki solüsyonudur. En çok kullanılan kimyasal uyarıcı olmakla birlikte karregein, serotonin, kaolin, platelet aktive edici faktör ve hardal yağı gibi maddeler de aynı şekilde kullanılabilir. En sık %1-5 arası formalin solüsyonları kullanılmaktadır. Subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine farelerde 20-25 mikrolitre, ratlarda 30-100 mikrolitre olacak şekilde enjekte edilir. Enjeksiyonu izleyen temel davranış hayvanın ayağını yalaması ve/veya ısırmasıdır (36-38) .

Formalin ile bifazik yanıt oluşur:

Erken (akut) faz: Enjeksiyondan hemen sonra başlar ve 5-10 dakika sürer. Nositseptörlerin kimyasalla direk uyarılması ile C fibrillerin aktivasyonu sonucu oluşur.

Arafaz: Erken fazdaki ağrının tetiklediği otoanaljezinin bir sonucudur. Yaklaşık 10 dakika boyunca ağrı skorları düşme gösterir. Spinal ve supraspinal düzeyde aktif inhibisyona bağlı olarak gerçekleştiği kabul edilen fazdır.

Geç (tonik) faz: Enjeksiyondan yaklaşık 15 dakika sonra başlar ve 1 saat kadar sürer. Nöroreseptörün ağrılı uyarı ve inflamatuvar mediyatörler ile uyarılması, dorsal spinal kord fonksiyon değişiklikleri ve santral sensitizasyona bağlı olarak ortaya çıkar.

DeneySEL sonuçlara göre erken fazda Substant P ve bradikinin, geç fazda ise histamin, serotonin, prostoglandinler ve bradikinin rol oynamaktadır (36-39). İndometasin gibi NSAİ ilaçlar 2.faz nöroreseptör yanıtı azaltmakla birlikte 1.fazda etkisizdir (38).

2.6. HOT-PLATE TESTİ

İlk olarak 1944'de Woolfe ve MacDonald tarafından tanımlanmış olmasına rağmen en çok, 1953'te Eddy ve Leimbach tarafından tanımlanan modifiye formu kullanılmaktadır. Temel olarak 50-56°C'ye ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde belli bölge sınırlarında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte cam silindireler kullanılır. Yüzeye farenin bırakılmasından, hayvanın arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edilir. Literatürde en çok kullanılan yöntemlerden biri olmasına karşın hayvanın ağrıyı algıladığını gözlemlene kriteri çeşitlilik gösterir ve hangi davranışın ağrı belirtisi olarak kabul edileceği konusunda sorunlar vardır. Davranış sadece ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, tekmeleme, sallama, dans etme veya sıçrama şeklinde olabilir.

Bir farenin normal reaksiyon süresi ortalama 5 ila 20 saniye arasında değişir. Doku hasarına sebep olacağı için test 30 saniyeden fazla uygulanmamalıdır (36,37).

Çalışmamızda hot-plate testi için hayvanın formalin uygulanmış arka ayağını yalayarak çekmesini ağrıya yanıt olarak değerlendirdik. Böylece tramadolün ve nitrik oksitin hiperaljezik uyarıya olan etkisini saptamaya çalıştık. Literatür taramalarımızda hot-plate testi ve formalin testinin birlikte kullanıldığı benzer bir çalışmaya rastlamadık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ile birlikte Deneysel Araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Ağırlıkları 200-300 gr arasında değişen wistar albino cinsi 48 erkek sıçan çalışmaya dahil edildi.

Poripropilen kafesler içinde en fazla altılı gruplar halinde barındırılan sıçanlar, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık olacak şekilde takip edildi. Ortamın sıcaklığındaki artışa bağlı olarak sıçanlarda ağrı ile ilgili davranış semptomları artacağı için 20-24°C' de sabit oda sıcaklığında çalışıldı.

Sıçanların hazırlanması:

Sıçanlar ortama uyum sağlamaları için 10-15 dakika kadar çalışmanın yapılacağı yerde bekletildiler. Tek tek tartıldıktan sonra randomize olarak 8 gruba ayrılan sıçanlara herhangi bir ilaç veya formalin verilmeden önce Hot-plate testi uygulanarak bazal değerleri kaydedildi. Hot-plate testi için, daire şeklinde metal düz yüzeyi bulunan ve önceden ısıtılmış ($55 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$) cihaz (May Tic, Ankara) kullanıldı. Hayvanların ısıtılmış cihazın üzerine konmalarından sonra arka ayaklarını yalama süresi termal uyarıya cevap olarak değerlendirildi. Cut-off zamanı 30 saniye kabul edildi. 8 gruba ayrılan ve bazal hot-plate değerleri kaydedilen sıçanların ilaçları aşağıdaki dozlarda periton içine verildi (Tablo 1).

Tramadol (Contramal® Ampul 100mg, Abdi İbrahim, İstanbul) ve nitrogliserin (Perlinganit® Ampul 10mg/10ml, Adeka, İstanbul) kullanıldı.

Tramadol ve nitrogliserin dozları her grup için ayrı ayrı hesaplanarak her sıçan için toplam 2 ml olacak şekilde intraperitoneal olarak uygulandı.

Tablo 1. Gruplara göre intraperitoneal uygulanan ilaçlar ve dozları

Gruplar	İntraperitoneal uygulanan ilaç	Sayı
Grup K	Serum fizyolojik	n=6
Grup T-5	Tramadol 5 mg/kg	n=6
Grup T-10	Tramadol 10 mg/kg	n=6
Grup T-30	Tramadol 30 mg/kg	n=6
Grup T5-N	Tramadol 5 mg/kg + Nitrogliserin 1 mg/kg	n=6
Grup T10-N	Tramadol 10 mg/kg + Nitrogliserin 1 mg/kg	n=6
Grup T30-N	Tramadol 30 mg/kg + Nitrogliserin 1 mg/kg	n=6
Grup N	Nitrogliserin 1 mg/kg	n=6

Çalışmamızda ilaçların intraperitoneal olarak verilmesinden 30 dakika sonra ratların sağ arka ayaklarının plantar yüzeyine, 1. ve 2. metatarsalların arasına, 27 G'lik hipodermik iğne ile 50 mikrolitre %5'lik formalin enjekte edildi. Formalin enjeksiyonunun hemen sonrasında hayvanların arka ayaklarını ilk 5 dakika boyunca ve sonrasındaki 60 dakika 5 dakikada bir birer dakika boyunca olmak üzere sallama, yalama, ısırma ve çekme sayıları değerlendirilerek kaydedildi. Altmış dakika değerlendirmenin sonrasında formalin verilen bölgede oluşan endürasyonun çapı ölçüldü ve sıçanlara ikinci kez hot-plate testi uygulandı.

3.1. PATOLOJİK İNCELEMELER

İkinci hot-plate uygulamasından sonra sıçanların kası içine 60 mg/kg ketamin (Ketalar® flk. 50mg/ml, Pfizer, İstanbul) ve 10 mg/kg xylazine (Alfazyne® %2, Alfasan International B.V, Hollanda) verilerek anestezi altında sakrifiye edildiler. Formalin verilen ayakları eklem üzerinden kesilerek fiksasyon için %10'luk formalin solüsyonu içine konuldu ve patolojik inceleme yapılmak üzere saklandı. Saklanan dokular Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında disseke edildikten sonra, %10'luk formalin solüsyonu içinde tespit edildi. Materyallerin makroskopik kesitleri alınarak kasetlere yerleştirildi. Kesitler rutin doku takibine alındı.

Parafine gömülen bloklar 2-3 mikrometre kalınlığında kesilerek uygun sıcaklıktaki su banyosunu takiben lamlara alınarak parafinden arındırıldı ve hemotoksilen-eozin boyamasına tabi tutuldu.

Hazırlanan 48 doku örneği aşağıdaki bulgular yönüyle patolojik açıdan değerlendirildi ve sınıflandırılarak kaydedildi.

Vazodilatasyon: 0: yok, 1: var

Dermal ödem: 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli

İntranöral ödem: 0: yok, 1: var

İnflamasyon: 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli

Mast hücre sayısında artış: 0: yok, 1: var

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda, elde edilen veriler istatistiksel olarak hot-plate testi ve değişik ölçüm zamanlarında patilerini yalama, ısırma, sallama ve çekme sayılarını gruplar arası değerlendirmede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. ANOVA testi ile anlamlı çıkan değerler için Tukey testi yapıldı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel farklılığı belirledi. Grup içi değerlendirmelerde ise bazal değerlere göre sonraki ölçümler için Student's T testi yapıldı. Patoloji preparatlarındaki vazodilatasyon, nöral ödem, dermal ödem, inflamasyon ve mast hücre varlığını değerlendirmede Fisher exact X_2 testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Bütün gruplarda sıçanların vücut ağırlıkları benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Sıçanların vücut ağırlıkları (gr) (ort±SD)

Gruplar	Vücut ağırlığı (gr) (ort±SD)
Grup K	229.5 ± 19.7
Grup T-5	249.5 ± 18.8
Grup T-10	256.6 ± 20.2
Grup T-30	231.5 ± 13.0
Grup T5-N	236.6 ± 21.3
Grup T10-N	234.1 ± 25.5
Grup T30-N	236.5 ± 22.2
Grup N	242.1 ± 14.8

Sıçanların Hot-plate bazal değerleri tüm gruplarda benzerdi. Hot-plate son değerleri ise, Grup T-30 ($p=0.033$) ve grup T30-N de ($p=0.038$) kontrol grubuna göre daha uzundu. Grup içi değerlendirmede ise Hot-plate son değerleri ile hot-plate bazal değerleri karşılaştırıldığında, sadece Grup T-30 ($p=0.031$) ve Grup T30-N ($p=0.037$)’de istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı. Ancak Grup T-30 ve Grup T30-N arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Bazal ve son Hot-plate testi değerleri (saniye) (ort±standart sapma)

Gruplar	Hot-plate bazal (saniye) (ort±standart sapma)	Hot-plate-son (saniye) (ort±standart sapma)
Grup K	13.7±2.8	16.3±3.0
Grup T-5	15.8±4.4	15.9±4.2
Grup T-10	14.5±3.6	17.1±3.4
Grup T-30	13.9±3.7	24.4±5.6
Grup T5-N	14.1±3.4	16.2±4.7
Grup T10-N	15.4±2.6	18.0±4.5
Grup T30-N	13.8±5.0	26.5±5.1
Grup N	15.2±3.4	16.4±3.8

Formalin verilmesinden sonraki ilk 5 dakikadaki toplam pati yalama sayısı bütün gruplarda kontrol grubuna göre daha az olmakla birlikte Grup T-30 ve Grup T30-N deki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve yine bu iki gruptaki şıçanlar diğer gruplara göre patilerini daha az yaladılar (Tablo 4).

Tablo 4. Formalin sonrası ilk 5 dakikada toplam pati yalama sayıları

Gruplar	İlk 5 dakikadaki toplam pati yalama sayısı
Grup K	33.8±14.0
Grup T-5	23.1±11.2
Grup T-10	21.4±12.6
Grup T-30	17.3±9.7 *
Grup T5-N	22.8±11.4
Grup T10-N	20.6±11.8
Grup T30-N	15.9±10.3 **
Grup N	29.1±10.2

* p=0.003, ** p=0.0029; Kontrol grubuna göre Grup T-30 ve T-30-N de anlamlı azalma saptandı.

5. ve 10. dakikalardaki toplam pati yalama sayısı bütün gruplarda kontrol grubuna göre daha az olmakla birlikte Grup T-30 ve Grup T30-N deki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve yine bu iki gruptaki şıçanlar diğer gruplara göre patilerini daha az yaladılar (Tablo 5).

Tablo 5. Formalin verildikten sonra ilk 60 dakikadaki patilerini yalama sayıları

Grup	PATİ YALAMA SAYISI						
	5	10	20	30	40	50	60
Grup K	5.1±2.8	3.8±2.6	4.7±2.8	3.6±2.8	3.3±2.4	2.1±1.9	1.6±0.8
Grup T-5	3.1±1.8	3.2±1.9	4.6±2.6	3.3±2.6	3.1±2.6	2.2±1.6	1.4±0.6
Grup T-10	3.5±2.1	3.1±1.5	4.6±2.9	2.8±2.4	3.2±2.9	1.9±1.5	1.7±0.8
Grup T-30	1.3±2.1*	0.5±0.0***	3.9±2.7	2.1±1.9	3.1±2.8	1.6±1.4	0.9±0.6
Grup T5-N	3.4±1.9	3.4±1.8	4.5±3.1	3.2±2.1	3.0±2.2	2.4±2.1	1.8±1.1
Grup T10-N	3.6±2.4	3.3±1.6	4.5±2.9	2.5±2.0	3.6±2.1	2.3±1.8	1.4±1.3
Grup T30-N	1.1±2.3**	0.4±0.0***	4.0±2.8	2.2±1.8	3.5±2.3	1.9±2.1	0.8±0.5
Grup N	4.9±2.7	3.6±2.5	5.1±2.7	3.8±2.7	3.8±2.5	2.3±1.6	1.9±1.2

*p= 0.015 , ** p= 0.022, *** p= 0.001 (Kontrol grubuna göre)

Grup T-30 ve Grup T30-N kendi aralarında karşılaştırıldığında ise pati yalama sayıları benzerdi (Tablo 4 ve 5).

Gruplar arası karşılaştırmada formalin verildikten sonra 5.dakikadaki patisini çekme sayısı Grup T-30 ve Grup T30-N de kontrol grubuna göre daha azdı (Tablo 6).

Bu iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise hiçbir ölçüm zamanında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Formalin verildikten sonra ilk 60 dakikadaki pati çekme sayıları

Gruplar	PATİ ÇEKME SAYISI						
	5	10	20	30	40	50	60
Grup K	6.5±1.5	3.5±0.5	2.9±0.6	1.0±0.0	0.8±0.4	0.8±0.3	0.5±0.5
Grup T-5	5.4±1.4	3.8±0.5	2.8±0.7	1.0±0.0	0.3±0.5	0.5±0.5	0.4±0.4
Grup T-10	4.5±0.9	3.4±0.4	2.6±0.5	0.8±0.4	0.5±0.5	0.9±0.6	0.5±0.4
Grup T-30	2.5±0.5*	3.0±0.5	2.5±0.6	0.6±0.5	0.4±0.4	0.6±0.5	0.5±0.5
Grup T5-N	5.6±1.7	3.9±0.5	2.6±0.3	1.0±0.0	1.0±0.0	0.9±0.2	0.5±0.3
Grup T10-N	4.5±1.4	3.7±0.3	2.7±0.4	1.0±0.0	0.8±0.4	0.7±0.4	0.6±0.4
Grup T30-N	2.3±0.8**	3.2±0.4	2.4±0.2	0.8±0.4	0.6±0.5	0.4±0.4	0.4±0.3
Grup N	5.5±0.8	3.9±0.6	2.5±0.5	0.6±0.5	0.5±0.3	0.5±0.5	0.9±0.6

* $p=0.037$, ** $p=0.041$ (kontrol grubuna göre anlamlı azalma)

4.1 PATOLOJİK İNCELEME BULGULARI

Gruplar patolojik açıdan değerlendirildiğinde sadece Grup N’ deki sıçanlarda vazodilatasyon artışı görüldü ($p=0.009$), bunun dışında grupların patolojik inceleme bulguları benzerdi (tablo 7-12 ve resim 1-10)

Bütün gruplarda endürasyon çapları benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

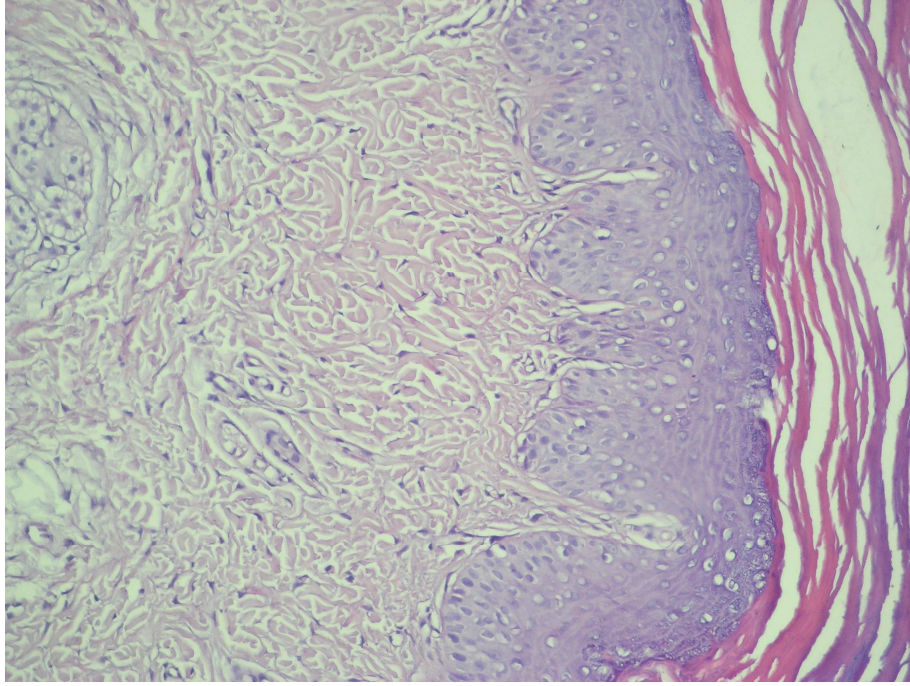
Tablo 7. Endürasyon çapı (mm) (ort±standart sapma)

Gruplar	Endürasyon çapı (mm) (ort±SD)
Grup K	15.1±2.5
Grup T-5	15.8±1.7
Grup T-10	15.9±2.4
Grup T-30	16.0±1.8
Grup T5-N	18.1±1.4
Grup T10-N	16.6±1.9
Grup T30-N	16.3±2.1
Grup N	16.6±1.6

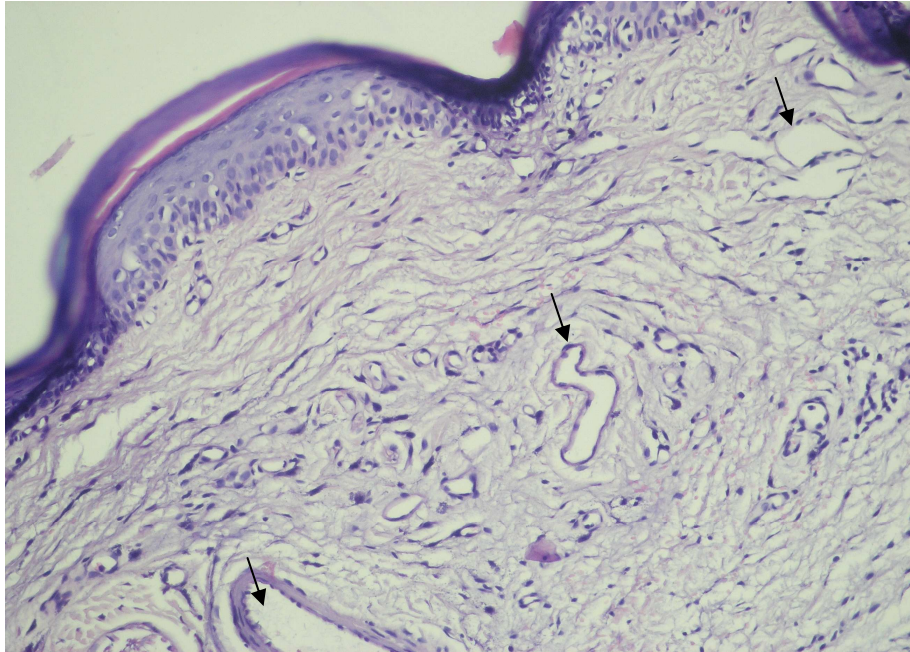
Tablo 8. Formalin verilen ayakta patolojik incelemeler sonrası vazodilatasyon gelişen rat sayıları

Gruplar	Vazodilatasyon	
	Yok	Var
Grup K	4	2
Grup T-5	4	2
Grup T-10	5	1
Grup T-30	5	1
Grup T5-N	2	4
Grup T10-N	3	3
Grup T30-N	4	2
Grup N	0	6

*p=0.009: Vazodilatasyon gelişen sıçan sayısı Grup N’de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi.



Resim 1. Vazodilatasyon yok

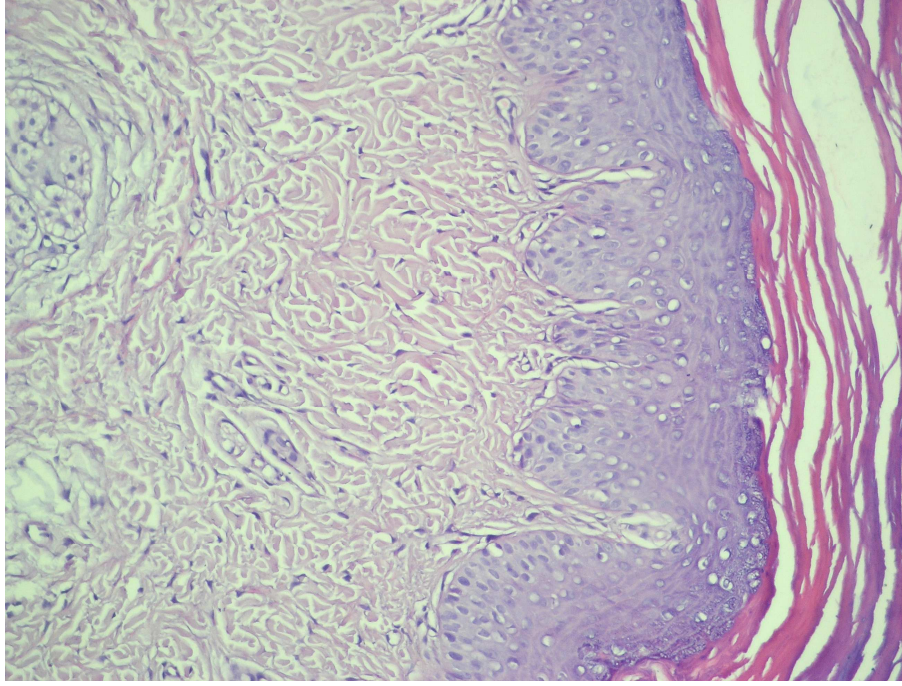


Resim 2. Vazodilatasyon var

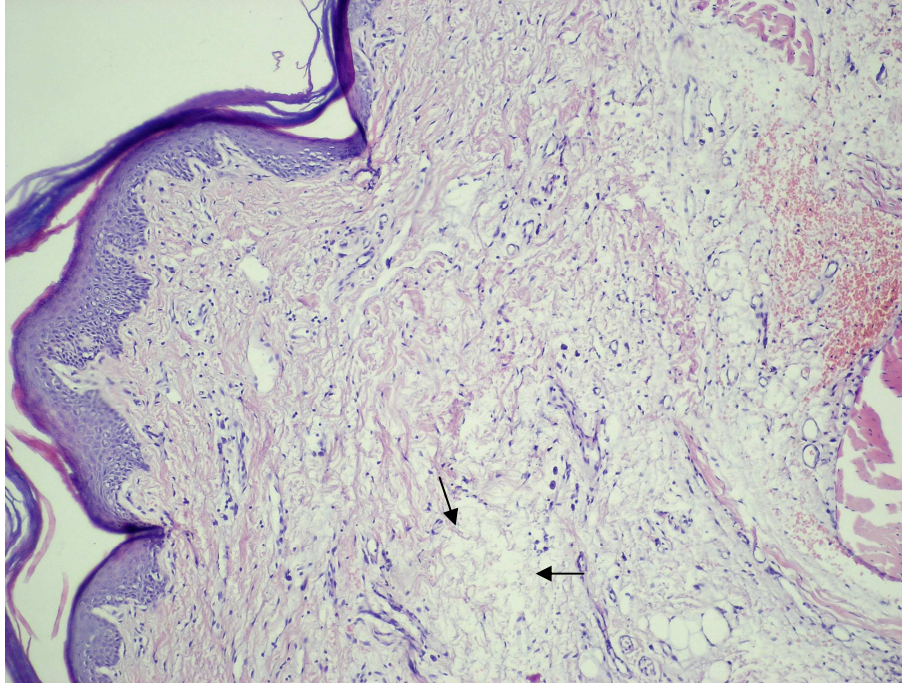
Tablo 9. Formalin verilen ayakta patolojik incelemeler sonrası dermal ödem gelişen rat sayıları

Gruplar	Dermal Ödem			
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Grup K	1	4	1	0
Grup T-5	1	2	3	0
Grup T-10	0	2	3	1
Grup T-30	2	3	1	0
Grup T5-N	2	2	2	0
Grup T10-N	3	1	2	0
Grup T30-N	1	3	2	0
Grup N	2	1	3	0

Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.



Resim 3. Dermal ödem yok

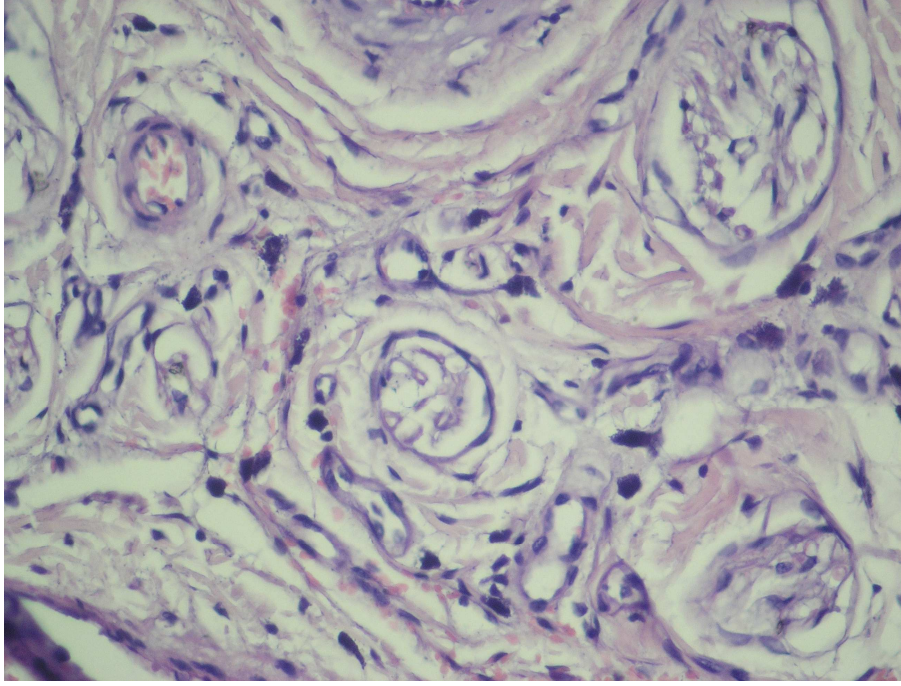


Resim 4. Dermal ödem var

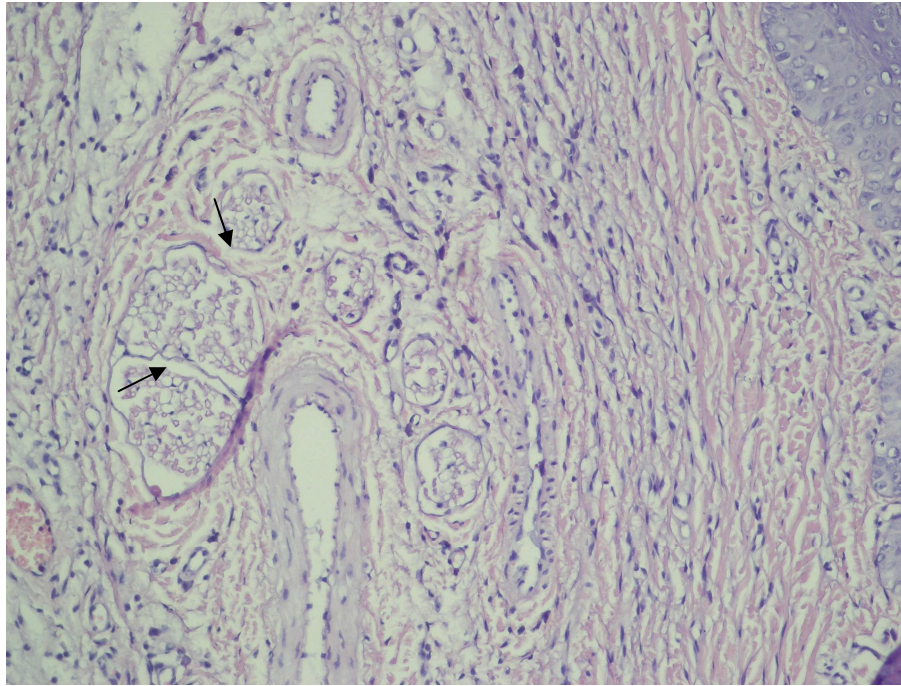
Tablo 10. Formalin verilen ayakta patolojik incelemeler sonrası intranöral ödem gelişen rat sayıları

Gruplar	İntranöral ödem	
	Yok	Var
Grup K	5	1
Grup T-5	4	2
Grup T-10	2	4
Grup T-30	1	5
Grup T5-N	3	3
Grup T10-N	3	3
Grup T30-N	2	4
Grup N	4	2

Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.



Resim 5. İtranöral ödem yok

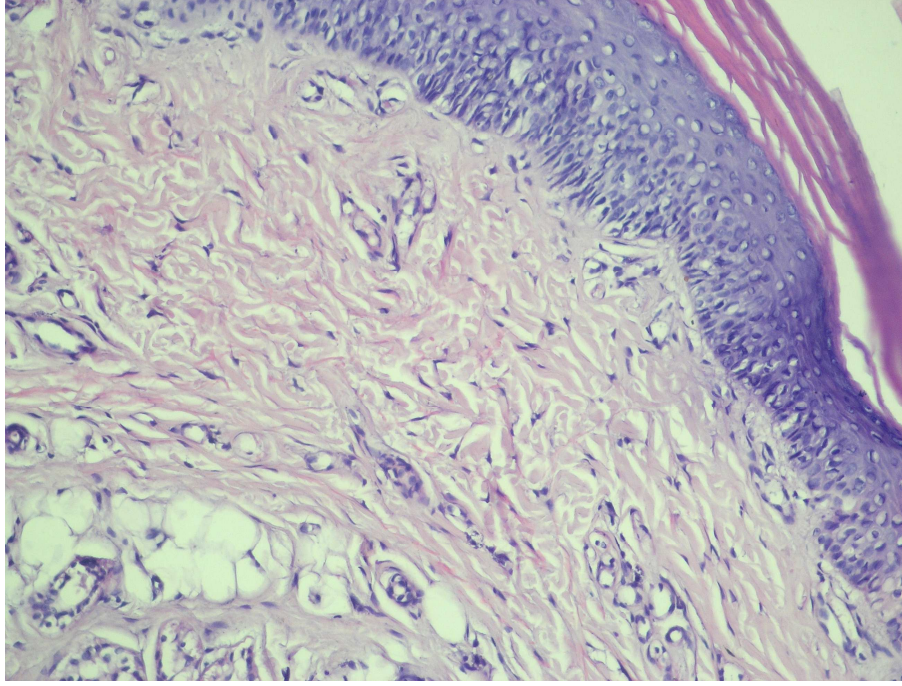


Resim 6. İtranöral ödem var

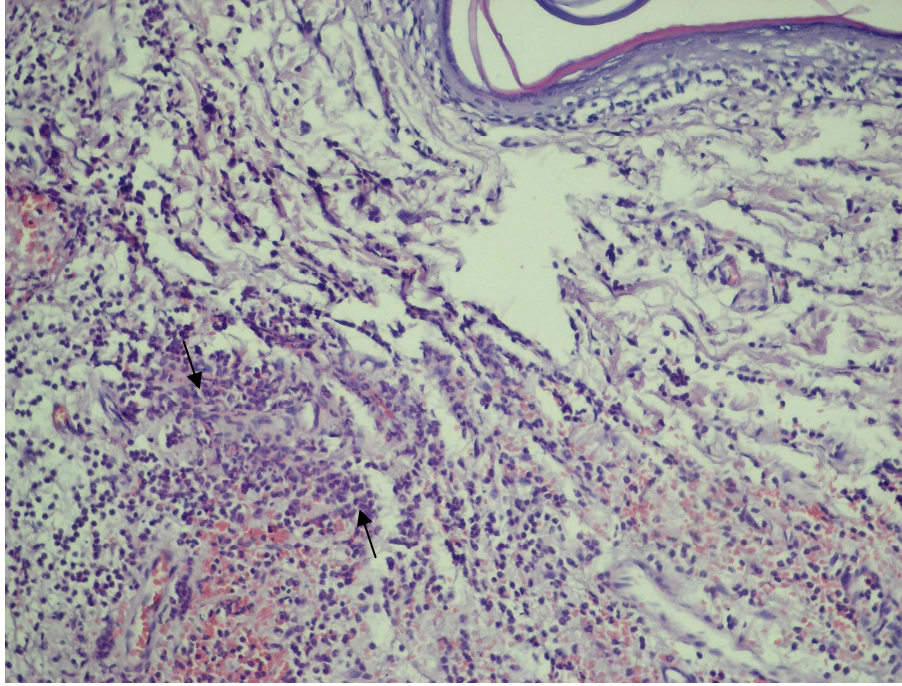
Tablo 11. Formalin verilen ayakta patolojik incelemeler sonrası inflamasyon gelişen rat sayıları

Gruplar	İnflamasyon			
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Grup K	0	5	1	0
Grup T-5	0	3	3	0
Grup T-10	0	2	4	0
Grup T-30	0	2	2	2
Grup T5-N	1	3	2	0
Grup T10-N	1	2	3	0
Grup T30-N	0	6	0	0
Grup N	0	3	3	0

Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.



Resim 7. İnflamasyon yok

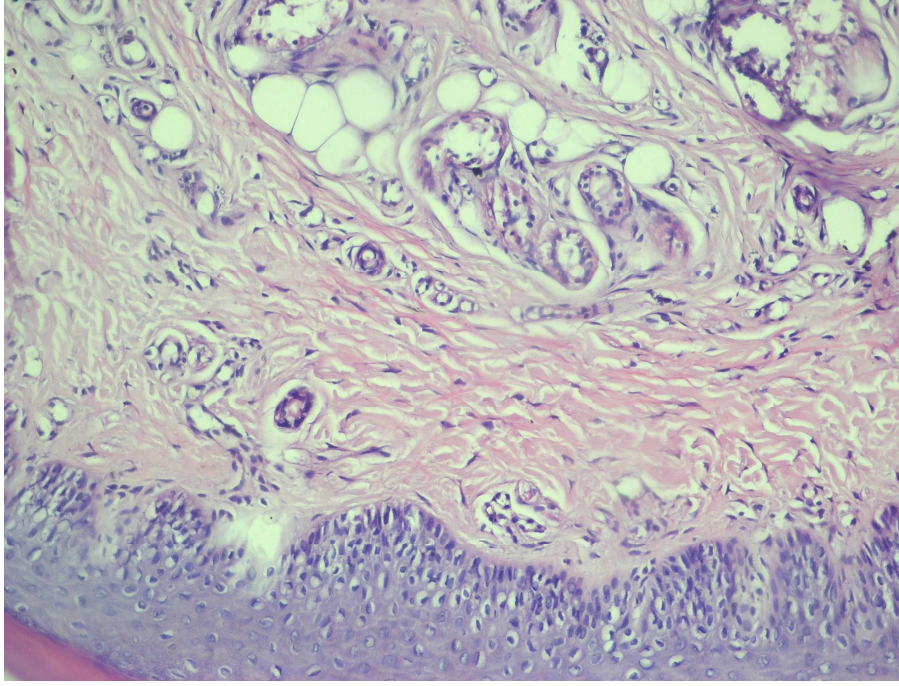


Resim 8. İnflamasyon var

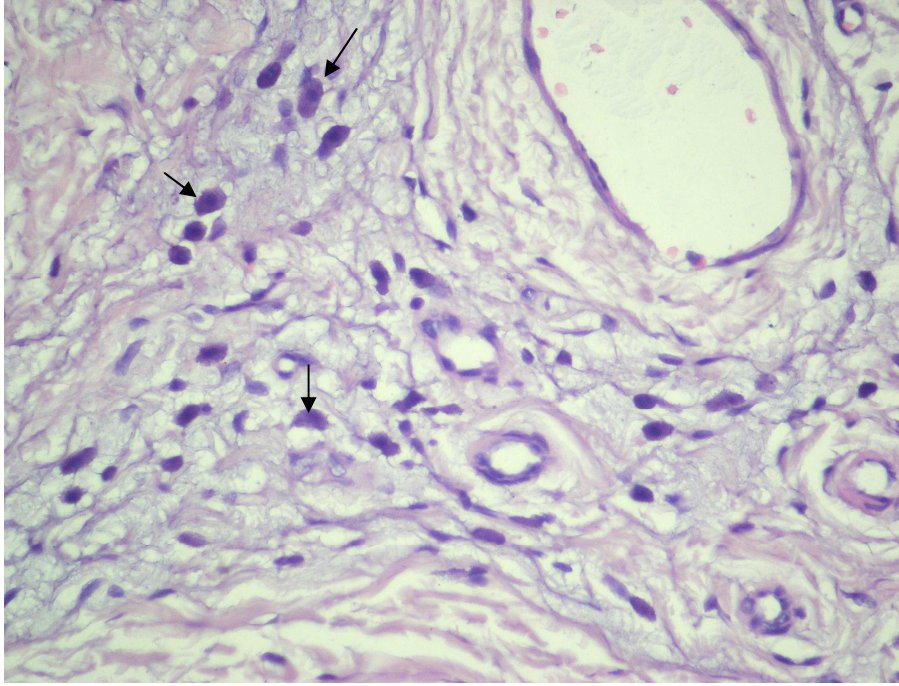
Tablo 12. Formalin verilen ayakta patolojik incelemeler sonrası mast hücre sayısında artış gelişen rat sayıları

Gruplar	Mast hücre sayısında artış	
	Yok	Var
Grup K	0	6
Grup T-5	0	6
Grup T-10	0	6
Grup T-30	0	6
Grup T5-N	1	5
Grup T10-N	1	5
Grup T30-N	0	6
Grup N	0	6

Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.



Resim 9. Mast hücre yok



Resim 10. Mast hücre var

5. TARTIŞMA

Tramadolün üç farklı dozunun ve bu dozlarla nitrogliserin (nitrik oksit prekürsörü) kombinasyonunun akut inflamatuvar ağrı üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda Tramadolün 30 mg'lık dozu ile bu doza nitrogliserinin eklendiği gruplarda, hot-plate testinde anlamlı uzama ve aynı gruplarda formalin testinin sadece erken fazında azalmış yanıt saptadık. Formalin verilen ayak çevresinin ölçümünde gruplar arasında değişiklik izlemezken, histopatolojik olarak sadece nitrogliserin verilen grup N'de vazodilatasyon açısından farklılık gözledik. İnflamasyon, dermal ödem, intranöral ödem ve mast hücre sayısı açısından ise tüm gruplarda benzer bulgular saptadık.

Raffa ve ark. (40) ratlara intraperitoneal tramadol verdikleri çalışmalarında hot-plate testine yanıtın dozla baskılandığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda hot-plate testine en iyi yanıtı tramadolü 30 mg verdiğimiz gruplarda gözlemledik. Dhasma ve Banerjee (41) tramadolü 25, 50, 75 mg subkutan olarak uyguladıkları çalışmalarında hot-plate testini 10., 20., 40., ve 60. dakikalarda olacak şekilde uygulamışlar, 20. ve 40. dakikalarda hot-plate testine maksimum yanıt almışlardır. Sacerdote ve ark. (42) ise fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada tramadolü 10, 20, 40, 80 mg olacak şekilde subkutan vermişler ve hot-plate testini 15 dakika aralıklarla 90 dakika boyunca uygulayarak 20 mg/kg dozdan itibaren anlamlı sonuçlar gözlemişlerdir. Tüm gruplarda hot-plate testine olan maksimum yanıtı 15. dakikada almışlar, 15. dakikadan sonraki ölçümlerde ise aldıkları yanıt giderek azalmıştır. Sacerdote ve ark. (42) bizim çalışmamızla benzer şekilde hot-plate testi ile tramadolün düşük dozlarına yanıt alamamışlardır.

Tramadölü subkutan uyguladıkları halde maksimum yanıtı 15. dakikada almaları ve sonrasında bu yanıtın giderek azalması, bizim tramadolü sistemik uygulamamıza rağmen 5mg/kg ve 10mg/kg dozlarda yeterli yanıt görememiş olmamızın nedeninin son hot plate ölçümlerimizi ilaçların verilmesinden yaklaşık 90 dakika sonra uygulamamızdan dolayı olabileceğini düşündürmektedir.

Doku hasarı ve inflamasyona bağlı ağrıyı en iyi gösteren hayvan modellerinden biri formalin testidir. Oliva ve ark.nın (24) tramadolü farelere 0.5, 1, 2 ve 4mg/kg dozlarında ve formalinden 15 dakika önce intraperitoneal olarak uyguladıkları çalışmalarında doza bağımlı olarak nosiseptif cevabın azaldığını ve tramadolün geç fazının baskılandığını gözlemişlerdir. Tramadolün ratlara i.p. olarak uygulandığı Vissers ve arkadaşlarının çalışmasında (43) ise; 10 mg ve 40 mg dozlarda formalin testinin 2. fazının istatistiksel olarak anlamlı şekilde baskılandığını, tramadolün ratlara subkutan (s.c) 20mg/kg olarak uygulandığı Gerçek ve arkadaşlarının (44) çalışmasında ise 15 dakika sonra formalin verildiğinde 2. fazda nosiseptif cevabın azaldığını gözlemişlerdir. Biz ise çalışmamızda tramadol yanıtını formalin testinin erken ve arafazında belirgin olacak şekilde ve tramadolün 30 mg kullanıldığı dozlarda aldık. Geç fazında ise tramadol gruplarında pati yalama ve çekme sayılarında azalma gözlenmesine karşın bu değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulamadık. Tramadolün sistemik uygulama sonrası maksimum etkisini 30. dakikadan sonra gösterdiği bilinmektedir (5,26). Bizim sonuçlarımız bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarla uyumsuz gibi görünmekle birlikte, bizim erken ve arafazda yanıt olarak geç dönemde alamamızın nedeni formalin testini ilaçların verilmesinden 15 dakika değil, yaklaşık yarım saat sonra uygulamamız olabilir.

Bu 15 dakikalık gecikmenin tramadolün maksimum etkisinin geç döneme ulaşamayıp sadece erken ve arafazda görmemizi sağlamış olabileceğini, bu sonucun da diğerk çalışmalarla uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

İnflamasyon sonrası opioid peptidlerin ve reseptörlerinin periferik alanda arttığı görülmüş, opioidlerin direkt periferik uygulanmasının inflamatuvar ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (10,19). Aynı şekilde tramadolün lokal anestetik etkisi opioid ve monoaminerjik etkilerinden farklı olmakla birlikte bunun da etki mekanizması tam aydınlatılabilmüş değildir. Altunkaya ve ark. (45) tramadolü lokal anestezi amacıyla hastalara 2mg/kg dozda ve subkutan olarak uygulamışlar ve lidokain ile benzer etki saptamışlar, fakat Langlois ve ark. (46) regional intravenöz anesteziye lidokain eklenen tramadolün turnike ağrısı üzerine etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda osteoarthritis gibi inflamatuvar olgularda da tramadol kullanımının faydalı etkilerinden bahsedilmektedir (47, 48). Bizim çalışmamızda tramadolü sistemik olarak kullanmamız, bu lokal etkiden faydalanmamıza engel olmuş olabilir.

Geç fazında beklediğimiz ağrı yanıtlarını alamamamızın diğerk bir nedeni de formalin uygulanmasından hemen sonra başlayan ilk 5 dakikada nosiseptif davranışların daha yoğun ve ağrı yanıtının daha belirgin olmasına karşın geç fazda hayvanların çevreye adapte olmaları ve çevresel faktörlerden daha fazla etkilenmeleri olabilir (38).

Tramadolün analjezik etkisi, asetaminofen veya ketorolak gibi non-opioid analjeziklerle kombine edildiğinde artmaktadır (22).

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda NO donörlerinin hiperaljezik veya analjezik etki gösterebildiği ve bunun da kullanılan ajanın dozu, uygulama yolu, dağılımı ve farmakokinetiği ile bağlantılı olacağı belirtilmiştir (9). Şen ve ark. (49) ratlarda yaptıkları bir çalışmada 15 gün boyunca lornoksikama 1mg/kg dozda nitrogliserin eklenmesi ile gastrointestinal sistem ve renal yan etkilerin azaldığı göstermişlerdir. İlaçların uygulanmasından 15 gün sonrasında indirekt olarak nitrik oksit değerlerine baktıklarında, lornoksikama nitrogliserinin eklendiği gruptaki nitrik oksit seviyelerinin (69.2 ± 5.8), sadece nitrogliserinin verildiği gruba (97.3 ± 14.4) göre anlamlı olarak daha az olduğunu görmüşlerdir. Bu bulgular nitrik oksit prekürsörü olarak kullanılan nitrogliserinin çeşitli ilaçlarla kombine edilmesinin nitrik oksit üretimini baskıladığını düşündürmektedir. Tramadole düşük doz (1mg/kg) nitrogliserin ekleyerek nitrik oksitin inflamatuvar ağrıya olan etkisini araştırdığımız çalışmamızda nitrogliserin eklenen ve eklenmeyen gruplarda ratların ağrılı uyaranlara benzer yanıtlar vermesinin bir nedeni de ilaçların bir kereliğine verilmesi ve sonuçların hemen değerlendirilmesi olabilir. Tramadol ile birlikte nitrogliserinin tekrarlayan dozlarının kullanılması ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Lornoksikamın nitrogliserinin düşük dozu ile birlikte ratlarda kullanıldığı benzer bir çalışmada (35) lornoksikamın 2 farklı dozu ile 1mg/kg nitrogliserin kombine edilerek hot-plate testi ve tail-flick testi ile ağrı yanıtı değerlendirilmiş, nitrik oksit eklenmesi ise daha erken ve daha fazla analjezi sağlandığı gösterilmiştir . Bu çalışmada maksimum olası antinosiseptif etki %MPE ile hesaplanarak analjezik cevap değerlendirilmiştir. Çalışmamızda bu değerlendirmenin ham veriler üzerinden yapılmış olması ağrılı uyaranlara benzer yanıtlar almamızın bir diğer nedeni olabilir.

Şen ve ark. (35) ratlara sadece hot plate testi uygulamışlardır, Biz ise hem hot plate hem formalin testi uyguladık. Kullandığımız ilaç dozları bu nedenle, ratlara hot-plate testi ile birlikte formalin verilmesinin birlikte oluşturduğu inflamatuvar etkiyi azaltmakta yetersiz kalmış olabilir. Daha yüksek dozlarda ilaç kullanıp, değerlendirmelerimizi %MPE hesaplayarak yapsaydık bu çalışmalara benzer sonuçlar bulabilirdik diye düşündüğümüzden, değerlendirme yöntemi ve arttırılmış ilaç dozları ile benzer çalışmalar yapılmasının daha anlamlı sonuçlar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Farelerde karregein kullanılarak yapılan bir çalışmada L-argininin (NO prekürsörü) cilt altına 0.3-1 mg/kg dozunda uygulandığında hiperaljeziyi önlediği bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda nitrik oksit ile farklı sonuçlar saptayamamızın nedeni nitrik oksit prekürsörü olarak arginin yerine nitrogliserin veya inflamatuvar ajan olarak karregein yerine formalin kullanmamız olabilir. Nitrik oksitin tramadolün antiinflamatuvar etkisine katkı sağlayıp sağlamayacağını anlaşılabilmesi için tramadol ile birlikte bu ajanların uygulandığı başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Patolojik bulguları değerlendirdiğimizde, ayak çevresindeki endürasyon çapının tüm gruplarda benzer olduğunu gözledik. Formalin ile oluşan ödem ve diğer değişikliklerin subkutan uygulamadan yaklaşık dört saat sonra belirgin hale geldiği bildirilmiştir (38). Çalışmamızda hayvanlar 1 saat gözlendikten ve hot-plate testi uygulandıktan hemen sonra sakrifiye edildiği için beklenen endürasyon değişikliğini görememiş olabiliriz. Ayrıca Gerçek ve arkadaşları (44) formalin ve tramadolü s.c. olarak aynı ayağa uygulamışlar ve 1 saat sonrasında endürasyonu anlamlı olarak daha az bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ise tramadolün lokal olarak değil sistemik olarak verilmesi farklı ilaç dozları ile endürasyon farkı saptayamamamızın bir diğer nedeni olabilir.

Çalışmamızda histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde; vazodilatasyon değeri yalnızca nitrogliserinin uygulandığı Grup N'de en fazla, sadece tramadolün 10mg ve 30 mg dozda uygulandığı gruplarda ise en az olarak gözlenmiştir. Bu sonuç nitrogliserine bağlı vazodilatasyon artışını desteklemekle birlikte tramadolün yüksek dozlarının vazodilatasyonu azalttığını düşündürmektedir. Yara iyileşmesinde NO önemlidir. Travmadan ve yanıktan hemen sonra iNOS düzeyinin yükselmesinin yara onarımının düzenlenmesinde rolü olabileceği bilinmektedir (32). Şen ve ark.nın (49) çalışmasında da gösterildiği şekilde bir ilaca nitrik oksit prekürsörü eklendiğinde nitrik oksit düzeyi daha düşük olmaktadır. Nitrik oksit prekürsörünün dozu çok arttırıldığında da benzer etkiler görülmektedir (51). Diğer histopatolojik bulgular (Nöral ödem, dermal ödem, inflamasyon, mast hücre varlığı) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. Nitrik oksitin yara iyileştirici etkisi sadece doğal yollarla oluşarlarda ortaya çıkıyor olabilir. Sentetik prekürsörlerinde bu etki çok belirgin olmayabilir. Sistemik olarak uygulanan tramadol ve nitrogliserinin, formalin testine bağlı inflamatuvar yanıtı kullandığımız dozda etkili olmadığını, bu konuda yapılacak ayrıntılı çalışmaların faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Tramadölü intraperitoneal olarak uyguladığımız 30 mg (T30) ile bu doza nitrogliserinin (1mg/kg) eklendiği (T30-N) gruplarda hot-plate testinde bazal değerlere göre daha fazla artış saptadık. Formalin enjeksiyonuna bağlı ağrı modelinde ise sadece erken fazda diğer gruplara göre daha az yanıt gördük. Ancak çalışmamız boyunca sözü edilen T30 ve T30-N grupları arasında anlamlı fark saptamadık. Bu nedenle, tramadole nitrogliserin eklenmesinin inflamatuvar ağrıda antinosisepsiyona ek bir katkı sağlamayacağı düşünülebilir.

Sonuç olarak tramadolün yüksek dozlarının akut inflamatuvar ağrıyı etkili bir şekilde azalttığı, tramadole düşük doz nitrogliserin eklenmesinin ise bu analjezik etkiye anlamlı bir katkı sağlamadığı kanısına varıldı. Bu konuda histokimyasal, biyokimyasal testler eşliğinde ve farklı dozlarla yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

İnflamatuvar ağrı, doku yaralanması ve inflamasyon birlikteliği ile ortaya çıkan, non-opioid ilaçlara ve opioidlere yanıt veren ağrı türüdür. Bu tip ağrı şiddetle orantılı bir nöroendokrin stresle birliktedir ve erken dönemde etkin bir şekilde tedavi edilmelidir.

Bu çalışmada tramadolün üç farklı dozunun ve bu dozlarla nitrik oksit kombinasyonunun ratlarda akut inflamatuvar ağrı üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik. Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Etik Kurulu onayı alındıktan sonra 48 Wistar erkek sıçan ile gerçekleştirildi. Sıçanlar randomize olarak 8 gruba ayrıldı ve hot-plate testi uygulandıktan sonra **birinci gruba**; serum fizyolojik (kontrol grubu, **Grup K**), **ikinci gruba**; tramadol 5 mg/kg (**T-5 grubu**), **üçüncü gruba**; tramadol 10 mg/kg (**T-10 grubu**), **dördüncü gruba**; tramadol 30 mg/kg (**T-30 grubu**), **beşinci gruba**; tramadol 5 mg/kg ve nitrogliserin 1 mg/kg (**T5-N grubu**), **altıncı gruba**; tramadol 10 mg/kg ve nitrogliserin 1 mg/kg (**T10-N grubu**), **yedinci gruba**; tramadol 30 mg/kg ve nitrogliserin 1 mg/kg (**T30-N grubu**), **sekizinci gruba**; yalnızca nitrogliserin 1 mg/kg (**N grubu**) olacak şekilde periton içine uygulandı. Akut inflamatuvar ağrı cevabı hot-plate ve formalin testi ile ölçüldü. Ayrıca formalin verilen bölgede oluşan inflamasyonun çapı ölçüldü ve formalin verilen ayak kesilerek üzerinde patolojik inceleme yapıldı. Hot-plate testinde Grup T-30 ve Grup T30-N gruplarında anlamlı uzama saptandı ve yine bu iki grupta formalin testinin sadece erken fazında diğer gruplara göre daha az yanıt izlendi. Ancak bu farklar nitrogliserin eklenen ve eklenmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Patolojik bulgular açısından ise sadece Grup N'de ve vazodilatasyon açısından fark izlendi.

Sonuç olarak, tramadolün yüksek dozlarının akut inflamatuvar ağrıyı etkili bir şekilde azalttığı, tramadole düşük doz nitrogliserin eklenmesinin ise bu analjezik etkiye anlamlı bir katkı sağlamadığı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut inflamatuvar ağrı; Tramadol; Nitrogliserin; Hot-plate; Formalin

8. SUMMARY

Inflammatory pain begins with the combination of tissue injury and inflammation and it is a kind of pain which responds to non-opioid and opioid drugs. This kind of pain is combined with neuroendocrine stress highly proportionally and must be treated effectively at early stages.

In this study, we tried to explore the effects of three different dosages of tramadol and combination of nitric oxide with these dosages of tramadol on acute inflammatory pain in rats. After having the acceptance of Test Animal Ethical Committee of Adnan Menderes University Medical Faculty, 48 Wistar male rats were used. Rats were separated to 8 groups randomly and after performing the hot-plate test; serum isotonic (control group, Group K) to first group ; Tramadol 5mg/kg (T-5 group) to second group; tramadol 10 mg/kg (T-10 group) to third group; Tramadol 30 mg/kg (T-30 group) to fourth group; tramadol 5 mg/kg and nitroglycerin 1 mg/kg (T5-N group) to fifth group; tramadol 10 mg/kg and 1 mg/kg nitroglycerin (T10-N group) to sixth group; tramadol 30 mg/kg and 1 mg/kg nitroglycerin (T30-N group) to seventh group; and just 1 mg/kg of nitroglycerin (N group) was introduced to periton of rats in the eighth group. Acute inflammatory pain responses were measured with hot-plate and formalin test. We also measured the diameter of inflammation on the formalin injected area and pathological analysis was done after amputation of the formalin injected foot. According to hot-plate test prolongation was found in Group T-30 and Group T30-N. Also according to formalin test low response was found only at early stages in these two groups. But there was no statistically difference between with or without nitroglycerin added groups. In terms of pathological findings there was only difference of vasodilatation in group N.

As a consequence, we believe that high dosages of tramadol effectively decreases the acute inflammatory pain, but also no significant difference was found by adding nitroglycerin in terms of analgesic effect.

Keywords: Acute inflammatory pain; Tramadol; Nitroglycerin; Hot-plate; Formalin

KAYNAKLAR

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Ağrı tedavisi. In: Klinik Anesteziyoloji, Tulunay M, Cuhruk H, Çeviri editörleri, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004; s: 309-58.
2. Kayhan Z. Ağrı. In: Klinik Anestezi. Logos yayıncılık, İstanbul, 2004; s: 922-59.
3. Cousins M, Power I. Klinik ağrı durumları. In: Ağrı Tedavisi El Kitabı. Melzack R, Wall PD, eds., Erdine S, çeviri editörü, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006; s 13-30.
4. Önal A. Ağrı. In: Algoloji. Önal A, ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004; s: 1-20.
5. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. Ağrı 2006; 18: 5-19.
6. Nikos K, Gorgias MD, Panagiota G Maidatsi MD. An appreciation of the role of nitric oxide in pain pathophysiology. The Grek E-Journal of Operative Medicine 2003; 1: 1-13.
7. Hashimoto S, Kobayashi A. Clinical pharmacodynamics of glyceryl trinitrate and its metabolites. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 205-21.
8. Lauretti GR, Oliveira R, Reis MR. Transdermal Nitroglycerine Enhances Spinal Sufentanil Postoperative Analgesia following Orthopedic Surgery. Anesthesiology 1999; 90: 734-9.
9. Sousa AM, Prado WA. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. Brain Res 2001; 897: 9-19.
10. Raj PP. Ağrı taksonomisi. In: Ağrı. Erdine S, ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007, s: 19-26.
11. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3: 37-48.

12. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım In: Ağrı. Erdine S., ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007, s: 37-48.
13. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Bonica's Management of Pain, Loeser JD ed., Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2001, 26-72.
14. Gerçek A. Sıçanlarda subkutan bupivakain, tramadol ve morfin enjeksiyonunun formalin ile oluşan inflamasyon üzerine etkileri. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık tezi 2002, İstanbul.
15. Özyalçın NS. Ağrı nörofizyolojisi. In: Akut Ağrı. Özyalçın NS, ed., Güneş kitabevi, Ankara 2005, s: 1-24.
16. Yaksh TL. Anatomy of the pain-processing system. In: Interventional Pain Management. Waldman SD, ed, Philadelphia, 2001, 11-34.
17. Dray A. Pharmacology of inflammatory pain. In: The Paths of Pain 1975-2005. Merksey H, Loeser JD, Dubner R, eds., Seattle, 2005; 177-90.
18. Raj PP. Peripheral neural mechanism of nociception. In: Textbook of Pain. Wall PD, Melzack R., eds., London, Churchill Livingstone, 1999, 11-57.
19. Cousins M, Power. Acute and postoperative pain. In: Textbook of Pain. Wall PD, Melzack R., eds., London, Churchill Livingstone, 1999, 447-91.
20. Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Ağrı. Erdine S, ed, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002, s: 105-13.
21. Aydın ON, Ugur B, Özgün S, Eyigör H, Copcu O. Pain prevention with intraoperative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or tonsillectomy and adenotomy. J Clin Anesth 2007; 19: 115-9.
22. Stefan Grond and Armin Sablotzki. Clinical Pharmacology of Tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 879-923.
23. Bianchi M, Brogini M, Balzarani P. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substant P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. Int immunopharmacol 2003; 3: 1901-8.

24. Oliva P, Aurilio C, Massimo F, et al. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol* 2002; 445: 179-85.
25. Montes A, Warnwr W, Puig MM. Use of intravenöz patient controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth* 2000; 85: 217-23.
26. Erdine S. Tramadol çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. *Ağrı Ek* 2002; 14: s: 3-15.
27. Martin WJ. Pain processing: Paradoxes and predictions. *Pain Practice* 2001; 1: 7-8.
28. Bianchi M, Alberto E. Anti-hyperalgesic effects of tramadol in the rat. *Brain Research* 1998; 797: 163-6.
29. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int. Immunopharmacol* 2001; 1: 1397-406.
30. Furchgott R F and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
31. Büyükafşar K. Nitrik oksitin farmakolojisi. *Türk Farmakoloji Derneği, Farmakoloji eğitim sempozyumları programı. Seminer özetleri, Mersin. Mayıs 2005.*
32. Kuyumcu A, Düzgün A, Özmen M. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksitin rolü. *Ulusal Travma Dergisi* 2004; 10; s: 149-59.
33. İskit AB. Nitrik oksit ve inflamasyon. *Türk Farmakoloji Derneği, Farmakoloji eğitim sempozyumları programı. Seminer özetleri, Mersin. Mayıs 2005.*
34. Dan Levi Phd, Douglas W, Zochodne. NO Pain: Potential Roles of Nitric oxide in neuropathic pain, review article. *Pain Practice* 2004; 4: 11-8.
35. Şen S, Dost T, Aydın ON. Lornoksikamın 2 farklı dozunun nitrogliserinle kombinasyonunun sıçanlarda akut ağrı üzerine etkisi. *Ağrı* 2005; 17: 47-52.

36. Kartal F, Özyalçın NS, Hayvanlarda akut ve kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. In: Algoloji. Önal A, ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004; s: 299-324.
37. Bennett GJ. Animal models and their clinical implications. In: The Paths of Pain 1975-2005. Merksey H, Loeser JD, Dubner R., eds, Seattle, 2005, 243-51.
38. Tjolsen A, Berge O, Hunskaar S. The formalin test: an evaluation of the method. Pain 1992; 51: 5-17.
39. Abbott FV, Franklin KBJ, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. Pain 1995; 60: 91-102.
40. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260: 275-85.
41. Dhasma KM, Banerjee AK. Analgesic effect of tramadol in the rat. Acta Pharmacol Sin 1989; 10: 289-94.
42. Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. Pain 1997; 72: 325-30.
43. Vissers K, Hoffmann V, Geenen F. Is the second phase of the formalin test useful to predict activity in chronic constriction injury models? A pharmacological comparison in different species. Pain Practice 2003; 3: 298-309.
44. Gerçek A, Eti Z. The analgesic and antiinflammatory effects of subcutaneous bupivacaine, morphine and tramadol in rats. Ağrı 2004; 16: 53-8.
45. Altunkaya H, Özer Y, Kargı E. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. Anesth Analg 2004; 99: 1461-4.
46. Langlois G, Estebe JP, Gentili ME. The addition of tramadol to lidocaine does not reduce tourniquet and postoperative pain during iv regional anesthesia. Can J Anesth 2002; 49:165-8.

47. Pascual ML, Fleming RR, Gana TJ, Vorsanger GJ. Open-label study of the safety and effectiveness of long-term therapy with extended-release tramadol in the management of chronic nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2531-42.
48. Mongin G. Tramadol extended-release formulations in the management of pain due to osteoarthritis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1775-84.
49. Şen S, Doger F, Şen S, Aydın ON, Karul A, Dost T. The protective effect of nitroglycerin on gastrointestinal and renal side effects of lornoxicam in rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 541:191-7.
50. Kawabata A, Nishimura Y, Takagi H. L-leucyl-L-arginine, naltrindole and D-arginin block antinociception elicited by -L-arginine in mice with cargeenin-induced hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 1096-1101.
51. Yalçın I, Aksu F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2005; 80: 69-75.