

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**115740**

**RATLARDA KRONİK OLARAK İNTRATEKAL VERİLEN  
KETOROLAK TROMETAMİN'İN ANALJEZİK ÖZELLİĞİ VE SPİNAL  
KORD ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**115740**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hamide Ayben Korkmaz**

**İZMİR-2002**



**Bu tez çalışması Yrd.Doç.Dr. Fikret Maltepe denetiminde  
gerçekleştirilmiştir.**

# İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2.AMAÇ</b> .....	<b>2</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. AĞRI</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1.1. AĞRININ TANIMI</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1.2. AĞRI SINIFLAMALARI</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.3. AĞRI MEKANİZMALARI</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1.3.1. Periferik mekanizmalar</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1.3.2. Santral Mekanizmalar</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1.4. AĞRININ YÖNETİMİ</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1.4.1. Spinal Analjezi</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1.4.1.1. İntratekal ve Epidural Yolun Değerlendirilmesi</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1.4.1.2. Spinal Uygulamalar İçin Kontrendikasyonlar</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.4.1.3. Spinal Analjezikler</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.5. NSAİ İLAÇLARIN SANTRAL ETKİLERİ</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2. KETOROLAK TROMETAMİN</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3. SPİNAL OLARAK UYGULANILAN İLAÇLARIN NÖROTOKSİSİTESİ</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4. ALJEZİYOMETRİK YÖNTEMLER</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4.1. Formalin Testi</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5. RATLARDA VERTEBRAL KOLON, SPİNAL KORD ve BOS</b> .....	<b>21</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1. Denekler</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri</b> .....	<b>25</b>
<b>3.3. Hazırlık</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3.1. Kateterin Hazırlanması</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3.2. İlacın Hazırlanması</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3.3. Deneklerin Hazırlanması</b> .....	<b>27</b>
<b>3.4. Grupların Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları</b> .....	<b>28</b>

<b>3.5. Deneklerin Motor Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>29</b>
<b>3.6. Formalin Testi.....</b>	<b>29</b>
<b>3.7. Histopatolojik Değerlendirme.....</b>	<b>30</b>
<b>3.8. İstatistiksel Değerlendirme.....</b>	<b>31</b>
<b>3.9. Şekil ve Resimler.....</b>	<b>32</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1. Deneklerin Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2. Deneklerin Motor Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>37</b>
<b>4.3. Formalin Testinin Değerlendirilmesi.....</b>	<b>37</b>
<b>4.4. Histopatolojik Bulgular.....</b>	<b>45</b>
<b>5.5. Resimler.....</b>	<b>47</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>57</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>58</b>
<b>8.SUMMARY.....</b>	<b>59</b>
<b>9.KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>
<b>10.EK.....</b>	<b>66</b>

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince hastaya yaklaşım ve hasta hekim ilişkilerinde örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e, Sayın Doç.Dr.Semih Küçükğüçlü'ye;

Tez araştırmamı birlikte yürüttüğüm Sayın Yrd. Doç. Dr. Fikret Maltepe'ye, tezimin her aşamasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye;

Deneysel çalışmalarda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Necati Gökmen'e;

Araştırmamın cerrahi aşmasında yardımcı olan Sayın Öğr. Gör. Uz. Dr. Serhat Erbayraktar ve Sayın Doç. Dr. Osman Yılmaz'a, patoloji aşamasındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Şerafettin Canda ve Sayın Arş. Gör. Dr. Merih Günay'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitime katkıda bulunan bölümümüz öğretim görevlileri, uzmanları ve asistanlarına;

Anestezi teknikerlerine, bölüm sekreterlerine, ameliyathane, yoğun bakım, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personellerine;

Her zaman sevgi, anlayış ve güvenle yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr.Hamide Ayben Korkmaz

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1. Giriş

Sürekli gelişen ağrı bilimi sayesinde edinilen yeni görüş ve anlayışlar, analjezikler ile ilgili birçok geleneksel bilginin geride kalmasına neden olmuştur. Özellikle spinal kordda opioid reseptörlerinin bulunması, kronik ağrı tedavisinde spinal yollarla (epidural, intratekal) ilaç uygulamalarını gündeme getirmiştir.

Morfin, kronik intratekal uygulamalar için ABD’de *Food and Drug Administration (FDA)*’in onayladığı tek ilaçtır . Ancak solunum depresyonu, somnolans, kaşıntı, bulantı gibi yan etkileri ve zamanla gelişen tolerans morfinin kronik olarak intratekal yolla kullanımını sınırlandırmaktadır (1).

Son yıllarda spinal kordda ağrı iletimi ve modülasyonunda rol oynayan yeni bileşik ve reseptörlerin varlığının gösterilmesi, opioidler dışında birçok ilacın spinal yollarla kullanılabileceğini gündeme getirmiştir.

Literatürde, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) bir ilaç olan ketorolak trometamin’in spinal olarak uygulanmasının, deneysel ağrı modellerindeki analjezik etkinliğini araştıran az sayıda çalışma vardır (2-8). Bununla beraber kronik olarak intratekal yolla uygulanmasının davranışsal ve nörohistopatolojik etkilerini araştıran çalışmaya rastlanmamaktadır.

İdeal olan, bir ilacın insanlarda spinal olarak kullanımından önce güvenilirliğinin, değişik hayvan örneklemelerinde histolojik, fizyolojik ve davranışsal/klinik değerlendirmeler ile gösterilmesidir (9).

## **1.2. Amaç**

Bu çalışmada, ratlarda intratekal kateterizasyon yöntemiyle farklı doz ve konsantrasyonlarda kronik ketorolak trometamin uygulanmasının, analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi ve bu uygulamaların davranışsal ve histolojik olarak nörolojik hasarlanma bulgularına neden olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2 . GENEL BİLGİLER

### 2 . 1. AĞRI

Ağrı latince “poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen, tanımlanması oldukça güç bir kavramdır (10). Hastayı hekime getiren bulguların başında gelir. Akut ağrı, ani doku zararlanmasının bir göstergesi olması nedeniyle bireyler için koruyucu bir bulgudur. Ancak ısrarlı kronik ağrılar, depresyon ve anksiyeteye neden olabilir, sosyal ilişkileri bozabilir ve iş yaşamını kısıtlayıp ekonomik zorluklara neden olarak kişinin yaşam kalitesini bozabilir (11). Bu nedenlerle, ağrı özellikle son yıllarda üzerinde gittikçe fazla durulan bir konu haline gelmiştir. Ağrının multidisipliner özelliği, birçok bilim dalından hekimlerin ağrı konusuna odaklaşmasına neden olmuştur.

#### 2.1.1. AĞRININ TANIMI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (*International Association for the Study of Pain-IASP*)’ ne göre ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel etkenlerin ortaya çıkardığı çok boyutlu bir bulgudur ( 12).

## 2.1.2. AĞRI SINIFLAMALARI

Öznel bir bulgu olan ağrıyı sınıflandırmak güçtür. Sınıflama sistemlerinde en önemli nokta, sınıfları düzenlerken kullanılan bilgilerin niteliği ve boyutudur. Bildirilen sınıflamalar anlaşılır olmakla birlikte sürekli ve sabit değildir. En sık kullanılan sınıflama aşağıda tanımlanmıştır (13);

### 2.1.2.1. Nörofizyolojik mekanizmaya göre ağrı

- Nöroseptif ağrı
  - Somatik
  - Visseral
- Nöropatik ağrı
  - Merkezi
  - Periferik
- Psikojenik ağrı

### 2.1.2.2. Süreye göre ağrı

- Akut ağrı
- Kronik ağrı

### 2.1.2.3 .Etiyolojiye göre ağrı

- Kanser ağrısı
- Postherpetik nevralji
- Orak hücre anemisine bağlı ağrı
- Osteojenik ağrı

### 2.1.2.4. Bölgesel ağrı

Baş ağrısı, yüz ağrısı, bel ağrısı, pelvik ağrı gibi.

## 2.1.3. AĞRI MEKANİZMALARI

### 2.1.3.1. Periferik mekanizmalar

Primer afferent nosiseptörler nosiseptif süreçlerin başlangıç noktasıdır. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların uyarılması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenler de olaya katkıda bulunur. Doku hasarlanması sonrası hasarlanan hücrelerden ve dolaşımdaki trombosit ve mast hücrelerinden “Algojenik maddeler” olarak adlandırılan maddeler salınır. Potasyum ( $K^+$ ), serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandinler(PG) ve substans P (SP) nosiseptörleri duyarlı kılan algojenik maddelerdir (11). Bu maddeler nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyona neden olurlar ve böylece nosiseptör aktivasyonu sürecine katkıda bulunurlar (13).

Afferent liflerin duysal uçları fizyolojik koşullarda yalnızca güçlü ve zararlı uyarılarla aktive olur. Beyin bu liflerle gelen uyarıları ağrı olarak algılar. Ağrıyı etkili bir duysal sinyal haline getiren, periferdeki afferent uçların yüksek eşiğiyle bunların merkezdeki bağlantıları arasındaki dengedir (14).

### 2.1.3.2. Santral Mekanizmalar

Nosiseptif bilgiyi taşıyan primer afferentler spinal kord gri cevherinin arka boynuzunda sonlanır (1. nöron). Burada afferent lifler, bölgesel spinal nöronlar ve beyinden inen liflerin birleştiği karmaşık bir yapı vardır. Primer afferentlerin aksonları, arka boynuz nöronlarıyla bağlantı kurarlar (2.nöron). Nosiseptif-spesifik nöronlar ve *wide dynamic range* (WDR) nöronları olmak üzere iki tip arka boynuz nöronu vardır (13).

Arka boynuzdaki ağrı sürecinde çeşitli nörotransmitterler ve nöromodülatörler görev almaktadır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler arka boynuzdaki ağrı iletiminde önemli rol oynamaktadır(15).

Nosiseptif transmisyon ya da modülasyonda yer alan diğer reseptörler ise; opioid, gamma amino butirik asit (GABA), alfa-adrenerjik, muskarinik asetilkolin, serotonin ve adenozin reseptörleridir (15).

Arka boynuzdaki ikinci nöronlar ve ön boynuzdaki bazı nöronlar çeşitli yollarla supraspinal bölgelere ulaşır. Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik yollardır ve spinal kord içinde kontrlateral ve anterolateral kuadranda yer alırlar (15).

İkinci sıra nöronları spinal kordda yukarıya doğru çıkarak beyin sapından talamus ve kortekse kadar çeşitli supraspinal yapılara uzanırlar. Talamusta ikiye ayrılırlar: Birincisi, ventrokaudal ve ventroposterior talamus çekirdeklerinde, ikincisi ise talamusun medial çekirdeklerinde sonlanır(15).

Korteksin ağrı algılanmasındaki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Positron emisyon tomografisiyle yapılan çeşitli çalışmalarda ağrılı uyaranın sensoryel, motor, premotor, frontal, parietal, oksipital ve anterior singulat bölgelerini etkilediği gösterilmiştir. Parietal bölgenin ağrının değerlendirilmesinde, frontal bölgenin ise ağrıya karşı emosyonel cevapta etkili olduğu düşünülmektedir (16).

## 2.1.4. AĞRININ YÖNETİMİ

Sürekli gelişen ağrı bilimi sayesinde edinilen yeni görüş ve anlayışlar analjezikler ile ilgili birçok geleneksel bilginin geride bırakılmasına neden olmuştur.

Analjeziklerin doğru uygulamalarını amaçlayan çalışmalar Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bünyesinde 80'li yıllarda başlamış ve 1984 yılında Kanser Ağrı Tedavi Programı kapsamında 'Analjezik Kullanım İlkeleri' yayınlanmıştır. Önceleri kronik ağrılı kanser hastaları için geliştirilen ve uygulanan bu kurallar, klinikte deneyimlerin artması ile diğer kronik ağrılı hastaların tedavisinde de uygulanmaya başlamıştır (17).

Ağrı tedavisinde DSÖ'nün önerdiği kurallar şunlardır:

1-Analjezik seçimi, ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır. Basamak prensibine göre; analjezikler güçlerine göre gruplar halinde en düşük etkiliden, en yüksek etkiliye göre sıralanmışlardır.

2-Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır.

3-Analjezik kullanımında, öncelikle oral yol seçilmelidir. Oral yol uygulanamıyorsa ve seçilen analjeziğin uygun preparatı mevcut ise invaziv olmayan diğer uygulama yollarına başvurulabilir (Rektal, transdermal, transmukozal, sublingual, intranazal gibi). İnvaziv olmayan uygulama yolları mümkün olmadığında parenteral veya hastanın ağrısı lokalize edilebiliyorsa spinal ilaç uygulamaları (intratekal,epidural) düşünülmelidir.

4-Analjezik doz kişiye özgü olarak belirlenmelidir.

5-Analjezikler düzenli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan alınmalıdır.

6-Yan etki profilaksisi ve tedavisi yapılmalıdır.

7-Antidepresanlar, antikonvülzanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, anksiyolitikler gibi adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır (17).

## 2.1.4.1. SPİNAL ANALJEZİ

Genel anestezinin dolaşım ve solunum sistemini deprese etmesi, araştırmacıları, ağrıyı önlemede infiltrasyon anestezisi ve bölgesel metodlar gibi diğer yaklaşımların geliştirilmesine sürüklemiştir. 1898’de Dr. August Bier, majör cerrahilerde ağrıyı önlemede “Spinal Kordun Kokainizasyonu” olarak adlandırdığı tekniği tanımlamıştır. Dr. Bier’den günümüze kadar anesteziyologlar, gerek cerrahi süreçte, gerekse ağrı tedavilerinde birçok değişik tekniği ve ilacı denemeye devam etmişlerdir (18).

Opioidlerin spinal olarak uygulanması ile ağrı kontrolünde yeni bir dönem başlamıştır (19). Başlangıçta yalnız kanser ağrıları için kullanılan bu yöntem daha sonra diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen kanser dışı ağrılarda da kullanılır hale gelmiştir.

Kanser dışı ağrılarda spinal yolun seçim kriterleri ise;

- 1- Bütün tedavilerin denenmiş olması
- 2- Dayanılmaz yan etkilerin olması
- 3- Psikiyatrik bozukluk olmaması
- 4- Deneme döneminde olumlu yanıt alınmasıdır (20).

### 2.1.4.1.1. İNTRATEKAL VE EPİDURAL YOLUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik spinal analjezide çoğunlukla tercih edilen yol epidural yaklaşımdır. Ancak epidural uygulamaların çeşitli dezavantajlarının ortaya çıkması intratekal yolun daha fazla tercih edilmesine neden olmuştur (20).

Epidural yolun avantajları; kateterin ağrıya uygun dermatoma yerleştirilebilme olanağının olması, beyin omurilik sıvısı kaçağı olmaması, duranın delinmesine bağlı baş ağrısı olmaması olarak sıralanabilir. Ancak epidural yolun dezavantajları da vardır. Epidural bölgede zaman içerisinde gelişen fibrozis ve inflamasyon bir süre sonra enjeksiyonu imkansız hale getirebilir ve enjeksiyon sırasında yanma tarzında şiddetli bir ağrıya neden olabilir (20).

İntratekal yolun avantajları ise kateter tıkanma riskinin az olması, fibrozis ya da injeksiyon sırasında yanma riskinin olmaması, daha düşük dozda ilaç kullanımı sayılabilir. İdrar retansiyonu, bulantı ve uygulamanın başlangıcında görülebilen baş ağrısı intratekal uygulamaların dezavantajlarından. Ayrıca uzun süre uygulanan kateter çıkarıldığında subaraknoid fistül oluşabilir. Menenjit riski varsa da yüksek değildir [%0.5] (20) .

1998 Brüksel Konsensus Toplantısı'nda kronik spinal uygulamalarda öncelikle intratekal yolun tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (20).

#### **2.1.4.1.2. SPİNAL UYGULAMALAR İÇİN KONTRENDİKASYONLAR (20)**

- a) Kanama bozuklukları
- b) Uygulama bölgesinde lokal enfeksiyon
- c) Metabolik bozukluklar
- d) Nörodejeneratif bozukluklar
- e) Davranış bozuklukları
- f) Psikiyatrik hastalıklar
- g) İlaç bağımlılıkları

#### **2.1.4.1.3. SPİNAL ANALJEZİKLER**

Spinal analjezi için kullanılacak ilaçların aşağıdaki özellikleri taşıması gerekmektedir (20).

- a- 24 saat ya da daha uzun etkiye sahip olması
- b- Yan etkilerinin az olması
- c- Uzun süre kullanımda spinal kord üzerine toksik etki meydana getirmemesi
- d- Enjeksiyon sırasında ağrıya yol açmaması
- e- Kullanılan ilaç, verici sistemlerle uyumlu olmalı

Morfin, bugün kronik intratekal uygulamalar için ABD’de FDA’in onayladığı tek ilaçtır. Ancak morfinin dozla ilişkili bulantı, kaşıntı, somnolans ve solunum depresyonu veya dozla ilişkisiz artralji, ödem ve seksüel fonksiyon bozukluğu gibi yan etkileri, intratekal yolla kronik olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Zamanla gelişen tolerans ise uygulanan dozların giderek arttırılmasını gerektirecektir (1) .

Halen araştırılmakta olan pekçok bileşik, ağrı iletimini engellemektedir. Bu bileşikler arka boynuzdaki fonksiyonlarına göre değerlendirilmektedir (1).

1. İyon kanallarıyla etkileşerek transmisyonu değiştiren ajanlar.
2. Nörotransmitter fonksiyonlarını etkileyen ajanlar.
3. Nöromodülatör fonksiyonlarını etkileyen ajanlar
4. Transsinaptik sinyal sistemlerinde etkili olan ajanlar.

#### **2.1.4.1.3.1. İyon kanallarıyla etkileşerek arka boynuzda nonspesifik olarak transmisyonu değiştiren ajanlar**

Biyoelektrik sinyaller, hücre membranından özel kanallarla pekçok iyonun geçişini sağlar. Bunlardan en önemlileri, sodyum ( $Na^+$ ), kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ), potasyum ( $K^+$ ) ve klor ( $Cl^-$ ) dur .

**Sodyum kanalları** :  $Na^+$  kanallarının aktivasyonu, sinir membranlarının depolarizasyonuna neden olur ve sinir sistemi boyunca nöronal impulsların iletiminde önemli bir yere sahiptir. Lokal anestetikler  $Na$  kanallarının aktivasyonunu engelleyerek nöronal iletiyi engeller (21).

Lokal anestetiklerin spinal yoldan infüzyonu postoperatif ağrı tedavisinde gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Kronik ağrı tedavisinde de kullanılabilmeyle beraber, motor fonksiyonda değişiklikler ve duyuşsal blokaj uzun süreli kullanımlarını sınırlandırmaktadır (1).

**Kalsiyum kanalları** :  $Ca^{+2}$  iyonunun hücre membranlarından akımı, nöronal eksitabilitenin bazal düzeyinin devamı için gereklidir. Duyusal nöronlarda L, N, T ve P tipi olmak üzere 4 tip kalsiyum kanalı saptanmıştır (22,23). Ca kanal antagonistleri, kronik ağrının spinal yolla tedavisinde yeni bir alternatif olarak görünmekle birlikte, kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır (24).

#### **2.1.4.1.3. 2. Nörotransmitter fonksiyonlarını etkileyen ajanlar**

Nörotransmitterler nöronlar arasında sinaptik bileşkelere transmisyonu sağlayan kimyasal maddelerdir. Pekçok farmakolojik ajan ya reseptör blokajı ya da nörotransmitter etkisini taklit yoluyla etki etmektedir. Nörotransmitterler eksitatör aminoasitler, inhibitör aminoasitler, opioidler ve monoaminler olarak sınıflandırılmaktadır (1).

**Eksitatör aminoasitler** : Somatosensoryel sistemin ana eksitatör nörotransmitterleri glutamat ve aspartattır . Bunlar periferel sinirlerde, arka kök ganglionlarında ve arka boynuz hücrelerinde bulunurlar (25). N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri eksitatör aminoasit reseptörlerinden biridir. NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin intratekal yolla analjezi sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (26).

**İnhibitör aminoasitler** : GABA ve glisin, arka boynuzda bulunan inhibitör transmitterlerdir. GABA reseptörlerinin  $GABA_A$ ,  $GABA_B$ , ve  $GABA_C$  olmak üzere üç tipi vardır.  $GABA_A$  agonisti olan midazolamın intratekal yolla uygulanmasının analjezik etkinliği gösterilmiştir (27). Selektif bir  $GABA_B$  reseptör agonisti olan Baklofen ise *cerebral palsy* ve multipl sklerozda spazm nedeniyle oluşan ağrının tedavisinde kabul görmüştür (28).

**Opioidler** : Opioid analjezikler, mü ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa( $\kappa$ ) ve sigma( $\sigma$ ) olarak adlandırılan dört endojen opioid reseptörü üzerinden etki ederler. Spinal yolla opioid uygulanması, insanlarda ağrı tedavisi için altın standart haline gelmiştir. Sistemik uygulamalar ile karşılaştırıldığında spinal uygulamalar sonrası gözlenen yan etkiler daha az olmakta birlikte seyrek değildir (29).

## **Monoaminler**

***α2 adrenerjik agonistler:*** Günümüzde bir α2 agonisti olan klonidinin ağrı tedavisinde spinal yolla kullanımı onaylanmıştır (30). Klonidin analjezik olarak umut verici olmakla birlikte, hipotansiyon ve bradikardi oluşturması kullanımını sınırlamaktadır (31).

***Asetilkolin :*** Asetilkolinesteraz spinal kord arka boynuzunda birçok sinir ucunda bulunmaktadır. İnsanlarda bir antikolinesteraz inhibitörü olan neostigminin spinal yolla uygulanması ile analjezik etki elde edildiği gösterilmiştir (32).

***Pürinler (adenozin) :*** Deneysel çalışmalarda analjezik etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, insanlarda adenozele ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (1).

### **2.1.4.1.3. 3. Nöromodülatör fonksiyonlarını etkileyen ajanlar**

Nöromodülatörler, nörotransmitterlerin etkisini düzenleyen maddelerdir. Kendilerine özgü membran reseptör bölgelerinde etkilidirler (1).

- Nörokininler (SP, NKA, NKB)
- Kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP)
- Somatostatin
- Prostaglandinler (PG)

**Nörokinin peptidleri ve CGRP**'in nosiseptif bilginin iletilmesinde etkili oldukları bilinmekle birlikte, antagonistlerinin analjezik etki oluşturduğuna ilişkin çalışma bulunmamaktadır (1).

**Somatostatin** spinal kord düzeyinde nosiseptif bilginin aktarılmasında rol almaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalarda spinal yolla analjezi sağlanabildiği gösterilmiştir (33,34).

**Prostaglandinler** : Doku hasarlanması, duysal nöronlarda nöropeptidlerin (glutamat, aspartat) artışına neden olur. Bu transmitterlerin hasarlanma sonrası afferent liflerin santral uçlarından da salınımlarının arttığı gösterilmiştir (35).

Glutamat ve aspartat salınımı NMDA ve SP reseptörlerini aktive ederek kalsiyum iyonunun hücre içine girişine neden olur. Spinal kordda hücre içi kalsiyum artışı araşidonik asit salınımı ve fosfolipaz A'nın aktivasyonuna yol açmaktadır. Fosfolipaz aktivasyonu sonucunda oluşan PG'ler spinal kordda birikerek ağrının artışına neden olmaktadır . Deneysel çalışmalarda PG'lerin doku hasarlanma sonrası sadece hasarlanan bölgede değil aynı zamanda spinal kordda da arttığı gösterilmiştir (36).

#### **2.1.4.1.3. 4.Transsinaptik sinyalleri değiştiren ajanlar**

Bu ailenin iki üyesi olan nitrik oksit ve karbonmonoksit biyolojik olarak aktif gazlardır. Bu maddelerin duysal iletimdeki rolleri deneysel çalışmalarda halen araştırılmaktadır (1).

### **2.1.5. NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN SANTRAL ETKİLERİ**

Yapısal yönden çeşitli farklılıklar göstermekle birlikte NSAİ ilaçların hepsi siklooksigenaz enziminin etkisini baskılayarak PG, tromboksan A2 ve prostosiklin oluşumuna engel olur (2).

Genel olarak periferik etkili analjezikler olarak bilinmektedirler. Ancak son yıllarda hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda santral yollarla verildiklerinde de ağrıyı önlemede etkili oldukları bildirilmiştir (2-8,37).

NSAİ ilaçların santral sinir sistemindeki etkilerinin spesifik mekanizmaları bilinmemekle birlikte birçok teori vardır. Bunlar inen inhibitör yolağın inhibisyonu, çeşitli nörotransmitterlerin (CGRP, SP, endojen opioidler, serotonin) salınımının engellenmesi ve PG oluşumunun önlenmesidir (38).

Santral yollarla uygulanan NSAİ ilaçların analjezik etkinlikleri mekanik ve termal uyarılar veya inflamasyon ile ilişkili deneysel ağrı modellerinde değerlendirilmiştir. İndometazin, flurbiprofen, asetaminofen, ketorolak, ibuprofen, asetisalisilik asit, diklofenak, ketoprofen, naproksen gibi birçok NSAİ ilaç intratekal, epidural ve intraserebroventriküler yollarla uygulanmıştır. Analjezik etki güçleri arasında belirgin farklılıklar bulunan NSAİ ilaçlar, intratekal veya intraserebroventriküler olarak verildiklerinde, aynı düzeyde analjezik etkiyi sağlamak için sistemik dozlarının %1-0.01'i kadarının yeterli olduğu belirtilmiştir (2).

İnsanlarda NSAİ ilaçların santral yollarla uygulanmasının değerlendirildiği az sayıda yayın vardır. 1983 ve 1987 yıllarında yayınlanan iki yayında, diğer analjeziklere yanıt vermeyen kronik kanser ağrısı olan hastalarda lizin asetilsalisilatın spinal olarak uygulanmasının, yan etki olmaksızın analjezi sağladığı bildirilmiştir (39,40). 1983 yılında yayınlanan ilk çalışmada, 12 hastaya epidural olarak tek doz lizin asetilsalisilat uygulanmış ve analjezik etkinliği değerlendirilmiştir. Analjezik etkinin kısa sürede başladığı (yaklaşık 15 dk) ve 1-20 gün devam ettiği bildirilmiştir (39). İkinci çalışmada, 60 hastaya epidural olarak 120-720 mg lizin asetisalisilat uygulanmıştır. 30-60 dk içinde analjezik etkinin başladığı ve birkaç saatten iki aya kadar etkinliğin devam ettiği gözlenmiştir. Motor fonksiyonda bozukluk görülmemekle birlikte bazı hastalarda halsizlik olduğu bildirilmiştir (40).

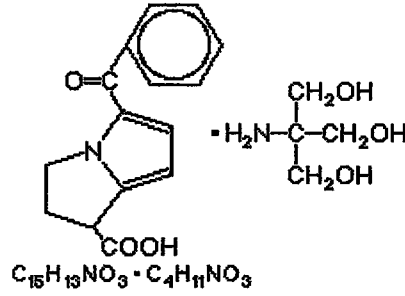
Diğer bir yayında aile fertlerinin doktordan habersiz olarak epidural yolla NSAİ ilaç uyguladığı iki olgu gözden geçirilmiştir. Metastatik kanserle ilişkili opioidlere yanıt vermeyen ağrısı olan hastalara epidural kateter yerleştirilmiş, analjezik etkinin tek doz diklofenak uygulanması sonrası 48 saat, tek doz tenoksikam uygulanması sonrası ise 22.5 saat devam ettiğini gözlemişlerdir. Her iki ilaç içinde yan etki bildirilmemiştir. Etki mekanizmalarının bilinmemesi ve toksikolojik çalışmalarının olmaması nedeniyle tedaviler doktorların isteğiyle sonlandırılmıştır (41).

## 2.2. KETOROLAK TROMETAMİN

Ketorolak Trometamin, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri olan NSAİ bir ilaçtır. Pirolasetik asit derivativesidir.

Kimyasal adı : (±)-5-benzol-2,3-dihidro-1H-pirolizin-1-karboksilik asit,2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propanediol.

Kimyasal formülü :  $C_{19}H_{24}N_2O_6$  (42).



### 2.2.1. FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

PG, prostosiklin ve tromboksanın sentezini sağlayan siklooksigenaz enzimi inhibisyonu başlıca etki mekanizması olarak kabul edilmektedir (43). Ketorolak'ın mü ( $\mu$ ) veya kappa ( $\kappa$ ) opioid reseptörleri üzerine etkilerinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada,  $\mu$  reseptör agonisti morfin ve  $\kappa$  reseptör agonisti ketosiklazosin ile oluşturulan analjezik etkinin naloksan ile ortadan kaldırıldığı, ancak ketorolak'ın analjezik etkisinin naloksan uygulanması ile değişmediği bildirilmiştir . Opioid reseptörleri üzerine modülatör etkisinin olabileceği veya opioidlerin farmakokinetiğini değiştirebileceğini düşündüren çalışmalar vardır (44).

Artrit modeli oluşturulan ratlarda, nitrik oksit sentezi inhibitörü olan N- nitro-L-arginin-metil ester'in intraartiküler olarak uygulanmasının ketorolak'ın antinosiseptif etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, lokal nitrik oksit sentezinin ketorolak'ın analjezik etkisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (45).

Aljeziyometrik testlerin uygulandığı hayvan modellerinde, ketorolak'ın asetilsalisilik asitten 180-800 kez daha fazla analjezik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Ketorolak ile, diklofenak, aspirin, etodolak ve suprafenden daha iyi analjezi düzeyleri sağlandığı, ancak ibuprofen veya ketoprofenin analjezik etkilerine üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (46).

### **2.2.2. FARMAKOKINETİK ÖZELLİKLERİ**

Ketorolak'ın oral, rektal, subkutan veya intramuskuler yollarla uygulanması sonrası 30-60 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonu (  $C_{max}$  ) elde edilir. Biyoyararlanımı % 80-100 arasındadır (42). Bütün NSAİ ilaçlar gibi, yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. % 75 oranında glukuronik asit ile konjuge olarak metabolize olur. % 12'si ise para-hidroksilasyona uğrar (43).

Sağlıklı gönüllülerde ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Yaşlılarda bu süre 6-7 saate, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda 9-10 saate kadar uzamaktadır (43).

### **2.2.3. KETOROLAK'IN AĞRI TEDAVİSİNDEKİ YERİ**

Sıklıkla postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmakla beraber, renal kolik, orak hücre krizi, artrit, bel ağrısı, baş ağrısı ve kanser ağrılarında da kullanılabilir (46). Ketorolak'ın intramuskuler veya intravenöz yollardan tek ve tekrarlayan dozlarda uygulanması ile yapılan klinik çalışmalarda, morfin ve petidinin standart dozlarına eşit düzeyde analjezi sağladığı ve etki s resinin daha uzun olduğu g r lm ştir. Ketorolak ve morfinle yapılan kombine tedaviler, opioid ihtiyacında %25-50 oranlarında azalma sağlamıştır (47).

## **2.2.4. YAN ETKİLERİ**

Klinik olarak en önemli yan etkileri gastrointestinal sistem, böbrekler ve hematolojik sistemdeki olumsuz etkileridir (48).

### **2.2.4.1. Gastrointestinal Etkileri**

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, PG bağımlı gastrik asit inhibisyonunu azaltmaktadır. Gastrik mukozal irritasyondan şiddetli ülserasyon ve kanamaya kadar değişen hasarlanmalara neden olabilir (48).

### **2.2.4.2. Hematolojik Etkileri**

Tromboksan A2 oluşumunun önlenmesine bağlı olarak kanama zamanını arttırır. Ketorolak'ın neden olduğu kanama zamanı uzaması diğer NSAİ ilaçlar ile benzerdir (48).

### **2.2.4.3. Renal Etkileri**

PG'lerin vazodilatatör etkisi böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda önemsiz sayılacak derecede azdır. Ancak hipovolemik, konjestif kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda bu regülasyon sistemi önem kazanmaktadır (48).

Bütün NSAİ ilaçlar renal sistemi etkileyebilmektedir. Ketorolak tedavisi de serum kreatinin, üre ve potasyum seviyelerinde yükselmeye, idrar çıkışında azalmaya neden olabilmektedir. Diğer NSAİ ilaçlar gibi tedavinin sonlandırılmasıyla birlikte bulguların düzelebildiği bildirilmiştir (48).

## **2.2.5. TİCARİ ŞEKİLLERİ**

Ketrodol ampul (Deva Holding A.Ş.), 30mg/ml, 5-10 X1 ml ampul

Ketrodol tablet (Deva Holding A.Ş.),10 mg, 10 ve 20 film tabletlik ambalajlarda

Toradol ampul (Abdi İbrahim), 30mg/ml, 5 X 1ml ampul

Toradol tablet (Abdi İbrahim),10 mg, 10 ve 20 film tabletlik ambalajlarda

Acular göz damlası (Abdi İbrahim), %0.5, 5 ml'lik damlatıcılı şişelerde

Türkiye'de sadece göz damlası formu bulunmakta, ampul ve tablet formu bulunmamaktadır.

## **2.3. SPİNAL OLARAK UYGULANILAN İLAÇLARIN NÖROTOKSİSİTESİ**

Spinal kord nörofarmakolojisinde gelişmeler anestezi ve ağrı yönetiminde spinal yollarla ilaç kullanımına olan ilgiyi arttırmıştır. Spinal kordda reseptörlere özgü ajanların direkt olarak uygulanması özel ağrı yollarını kesintiye uğratabilir ve sistemik yan etkileri sınırlandırabilir. Fakat bu uygulamalar santral sinir sistemini hasarlandırma (nörotoksisite) riskini de beraberinde getirmektedir (9).

Bir ilacın spinal yollarla uygulanması sonrası spinal kord veya sinir köklerindeki toksik etkiler, histolojik, fizyolojik veya davranışsal / klinik değerlendirmelerle belirlenir (9).

### **2.3.1. Nörohistopatoloji:**

Toksisite çalışmaları öncelikle histopatolojik değerlendirmeler üzerine odaklanmalıdır. Çalışmalarda farklı dozlar, konsantrasyonlar ve uygulama süreleri kullanılarak hedef hücrelerin incelenmesi gerekmektedir (49). Histopatolojik olarak gliosis ve myelin kılıfta zararlanmaların gözlenmesi nöronal hasarlanmayı göstermektedir (9).

### **2.3.2. Fizyolojik nörotoksisite:**

Fizyolojik nörotoksisite, spinal kord kan akımındaki değişiklikler, kan beyin bariyerinde bozulmalar ve uyarı iletiminin elektrofizyolojisindeki değişiklikler ile belirlenebilmektedir (9).

### **2.3.3. Nörotoksisitenin davranışsal ve klinik belirtileri:**

Ağrı, motor ve duyu kayıp, barsak ve mesane fonksiyon bozuklukları nörotoksisite varlığını gösteren davranışsal ve klinik bulgulardır .

İdeal olan, bir ilacın insanlarda spinal olarak kullanımından önce güvenilirliğinin, değişik hayvan örneklemelerinde histolojik, fizyolojik ve davranışsal/klinik değerlendirmeler ile gösterilmesidir (9).

## 2.4. ALJEZİYOMETRİK YÖNTEMLER

Deney hayvanlarında antinosiseptif yanıtlar, farklı ağrı uyarılarını değerlendiren farklı aljeziyometrik yöntemlerle değerlendirilir (50).

Isıyla oluşturulan ağrı : *Tail-flick* ve *hot-plate* testleri

Kimyasal olarak oluşturulan ağrı: *Writhing* testi

Kimyasal ve inflamatuvar olarak oluşturulan ağrı: Formalin testi

### 2.4.1. Formalin Testi

Formalin testi, hayvanlarda doku hasarıyla oluşturulan bir ağrı modelidir. Deneklerin, orta şiddette ve sürekli olan ağrıya yanıtının değerlendirilmesine olanak verir. Albe-Fessard ve ark. (51) doku hasarı ile ilişkilendirilen bu testin, mekanik ya da ısıyla oluşturulan ağrı modellerinden daha geçerli olduğunu ve klinik ağrıya daha uygun bir yaklaşım sağladığını bildirmişlerdir.

Formalin deneysel olarak ağrı modeli oluşturmak için ilk kez 1939 da Lewis ve Kellgren'in tarafından insanlara uygulanmıştır. Daha sonra Sclyc (1949) ve Winter (1965) formalini ratlarda periferik inflamasyon oluşturmak için kullanmıştır. Dubiusson ve Dennis 1977 yılında kedi ve ratlarda bu işlemin bir modifikasyonunu ve oluşan davranışları tanımlamışlardır. Değerlendirmenin, hayvan tarafından enjeksiyon yapılan pençenin geri çekilmesi, silkinmesi, ısırılması, yalanması, ile karakterize olan farklı davranışların sayılarına göre yapılabileceğini bildirmişlerdir. Ryan ve ark. (52) bu davranışlardan en belirgin olanlarının geri çekme ve silkinme hareketleri olduğunu, çevresel koşullardan daha az etkilenmeleri nedeniyle diğer davranış şekillerinden daha güvenilir olduklarını belirtmişlerdir. İzlem ve değerlendirilmeleri oldukça kolaydır. Tjolsen ve ark. (53) formalin testinin en büyük avantajının, gözlenen hareketlerin sayısal olarak belirlenebilmesi ve bu verilerin zaman ile ilişkisinin gösterilebilmesi olduğunu vurgulamışlardır.

Doku hasarı oluşturmak için değişik hacim (ratlarda 30-100µl) ve konsantrasyonlarda (%1-5) formalin kullanılabilir (54).

Ratların arka pençesinin dorsal yüzünde cilt altına formalin enjeksiyonu sonrası iki fazlı davranışsal yanıt meydana gelir. İlk faz, enjeksiyon sonrası 1-2 dk içinde başlayan C afferent lifleri aktivitesindeki hızlı ve yoğun bir artışın sonucu olarak davranışsal yanıtların başladığı süreçtir (55). 5-10 dk içinde spinal kord arka boynuzundaki WDR nöronların duyarlılaşmaya başlaması ile birlikte yanıtlarda belirgin bir azalmanın görülmesiyle birlikte birinci faz sonlanır. İkinci faz ise takip eden 50 dk içinde periferik inflamasyon ve spinal korddaki değişikliklerin sonucu, davranışsal yanıtların arttığı süreçtir. NMDA ve SP reseptörleri aktivasyonu sonucu PG lerin oluşumunun ikinci fazda görülen yanıt artışında etkili olduğu düşünülmektedir (2,8,26).

Rosland (56) çevre ısısının testin 2. fazında gözlenen yanıtları etkileyebileceğini, bu nedenle testin gerçekleştirileceği ortamın ısı 20-21 derece arası tutulması gerektiğini belirtmişlerdir. Berge ve ark.(57) ise çevresel uyarıların davranışsal yanıtları etkileyebileceğini bundan dolayı formalin testinin sakin ve sessiz bir ortamda yapılmasının uygun olacağını vurgulamışlardır.

Abram ve ark.(58) uyanık deneğe uygulanan formalin enjeksiyonlarının strese neden olarak, spinal kord düzeyindeki yanıtları değiştirebileceğini belirtmişlerdir. Deneklere formalin enjeksiyonundan önce, spontan solunumları korunacak şekilde, 1-2 dakika süreyle halotan veya eter ile anestezi uygulanmasının stres yanıtlarını önleyebileceğini bildirmişlerdir.

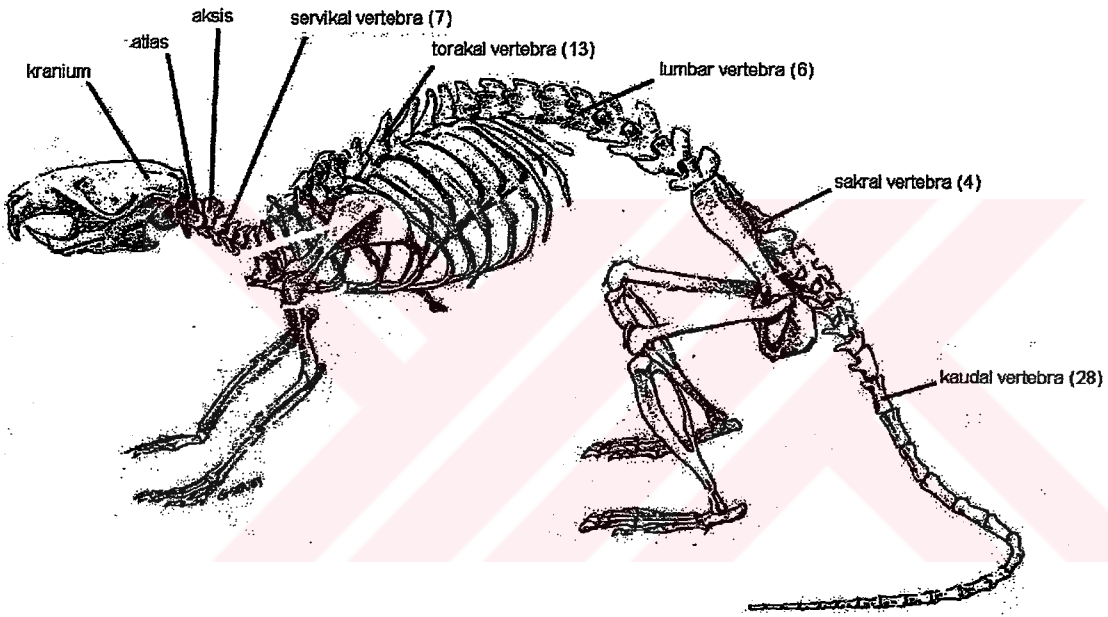
#### **2.4.1.2. Formalin testinin elektrofizyolojisi**

Formalin enjeksiyonu elektrofizyolojik deneylerde de nosiseptif bir uyarıcı olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda davranışsal yanıtları değerlendiren araştırmalarla paralel sonuçlar elde edilmiştir. Dickenson ve Sullivan (59) ratlarda formalin enjeksiyonunu takiben spinal arka boynuz hücrelerinde oluşan aktivitenin, davranışsal yanıtın zamansal sürecine benzer şekilde iki fazlı bir özelliğe sahip olduğunu göstermişlerdir .

## 2.5. RATLARDA VERTEBRAL KOLON, SPİNAL KORD ve BEYİN OMURİLİK SIVISI

### 2.5.1. Vertebral Kolon

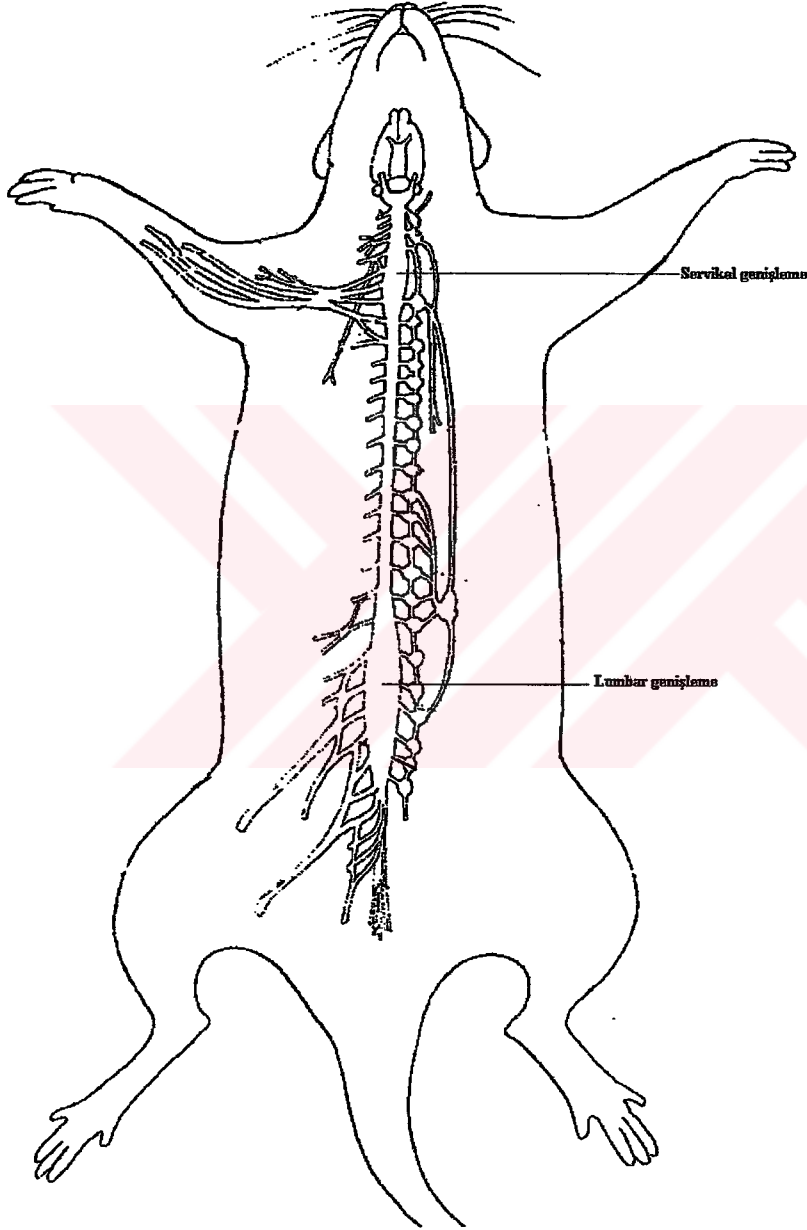
Kraniyalden kaudale doğru 7 adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lumbar, 4 adet sakral, 28 adet kaudal olmak üzere 58 adet vertebradan oluşmaktadır.



Resim 1: Ratta iskelet sistemi

## 2.5.2. Spinal Kord

Kranialde medulla oblongatanın devamı olarak başlar. Nöral kanal içinden geçer ve ince filamentlerle (filum terminale) sonlanır. Servikal ve lumbar alanlarda, çıkan sinirlerin olduğu genişlemeler vardır.

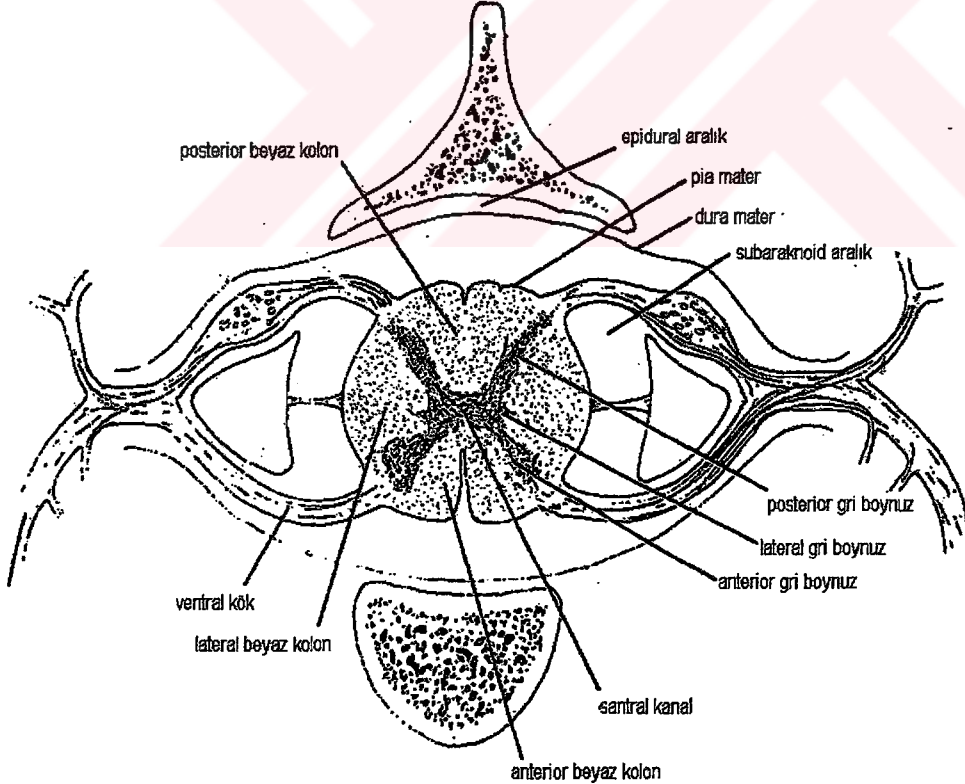


**Resim 2:** Ratta spinal kordun servikal ve lumbar genişlemeleri

**Meninksler :** Beyini saran meninkslerin devamıdır. En dışta dura mater, ortada araknoid ve içte pia mater yer alır . Araknoid ve pia mater serebrospinal sıvıyı içeren subaraknoid boşlukla ayrılır.

**Gri cevher :** Spinal kordun merkezinde sinir dokusunun H şeklindeki kitlesidir. İki ventral kolu anterior gri boynuz, iki dorsal kolu posterior gri boynuz olarak adlandırılır. Daha küçük lateral yansımaları lateral gri boynuzlar olarak adlandırılır. Merkezindeki küçük boşluk santral kanaldır. Gri madde destek doku ve nöron hücre cisimciklerinden oluşur. Fonksiyonel olarak ventral taraf motor ve dorsal taraf duysal sinir liflerini içermektedir.

**Beyaz cevher:** Gri cevheri çevreleyen sinir dokusudur. Duysal liflerin asendan yolunu ve motor liflerin desendan yolunu birleştirir. Spinal kordun kesitlerinde dört kolon olarak gözlenir: bir ventral, bir dorsal ve iki lateral (60).



**Şekil 3:** Ratın spinal kord kesitindeki yapılar

### 2.5.3. Beyin omurilik sıvısının biyokimyasal özellikleri (61)

<b>PARAMETRELER</b>	<b>RATTA</b>	<b>İNSANLARDA</b>
Osmolite (mOsm/kg)	302	295
PH	7.35	7.33
Günlük üretim (ml)	10.1	400-500
Sodyum (meq/l)	156	138
Potasyum (meq/l)	2.8	2.8
Klor (meq/l)	126	119
Glikoz (mg/dl)	60	65
BOS volümü (ml)	0.25	120-150

### **3 . GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Haziran 2001-Aralık 2001 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

#### **3.1. Denekler**

Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarları'nda yetiştirilen, % 87 homojeniteye sahip, ağırlıkları 240-260 gram arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 36 adet Wistar Albino türü rat araştırmaya alındı. Denekler ortama alışmaları amacıyla çalışmaya başlamadan önce bir hafta süresince standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz-12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22<sup>0</sup>C oda ısısı, % 50-60 nem) bulunduruldu. Yiyebilecekleri kadar su ve yiyecek verildi. Deneklerin vücut ağırlıkları kateter uygulanması öncesinde (0.gün), ilaç uygulamaları başlangıcında (5.gün) ve ilaç uygulamaları sonrasında (20.gün) tartılarak kaydedildi.

#### **3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

Araştırma sürecinde aşağıda belirtilen sorunların gözleendiği denekler çalışmadan çıkarıldı;

- Kateter yerleştirilmesi sırası ve sonrasındaki beş gün içerisinde ön ve arka ayaklarında motor fonksiyon bozukluğu gelişen denekler,
- İntratekal kateterden uygulanan lokal anestezi sonrasında, 30sn içinde arka bacaklarında paralizisi ve sürüklenme davranışı gözlenmeyen denekler,
- Araştırmanın son aşamasında yapılan laminektomilerde, kateter ucunun intratekal boşlukta olmadığı gözlenen denekler.

Laminektomi sırasında, kateter ucunun lumbar genişleme seviyesinde olmaması durumunda, ilacın subaraknoid boşlukta dağılımının değişebileceği düşünülerek histopatolojik değerlendirme yapılmadı.

### **3.3. Hazırlık**

#### **3.3.1. Kateterin Hazırlanması**

Intratekal uygulamalar için, 24 G (0.6mm x 750mm) Polyetilen (PE) bir kateter (Perifix® Paed, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Almanya) kullanıldı. Kateter steril koşullarda 11cm kalacak şekilde proksimal bölümünden kesilerek kısaltıldı ve enjeksiyona olanak sağlayan 2.5cm uzunluğundaki *screw connector* (vida bağlantı) içine yerleştirildi. Hazırlanan kateter 10µl salin ile yıkanarak, cerrahi hazırlık süresince steril ambalajında saklandı.

#### **3.3.2. İlacın Hazırlanması**

Ketorolak trometamin DEVA Laboratuvarlarından toz formunda ve koruyucusuz olarak steril ambalajlarında alındı ( Molekül ağırlığı 376.41 Dalton, Ketrodol, DEVA, İstanbul, Türkiye). İlaç DEUTF Farmakoloji Laboratuvarında her uygulama öncesi hassas tartı (Librorael 200, Shimadzu, Kyoto, Japonya) kullanılarak, 5mg/ml, 15mg/ml ve 40mg/ml olacak şekilde % 0.9 NaCl ile 1,5 ml'lik plastik kapaklı saklama tüplerinde (epandorf) hazırlandı. Hazırlanan ilaç çözeltilerinin pH'sı Merck Indicator (Merck Indicator, Merck, Darmstad, Almanya) kullanılarak belirlendi. pH'ların 6.5-7 arası değiştiği saptandı.

İlaç ve salin uygulamaları, intratekal kateterden Hamilton enjektörü (Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz,İsviçre) kullanılarak yapıldı.

### 3.3.3. Deneklerin Hazırlanması

Deneklere spontan solunumları ve göz kırpmaya refleksleri korunacak şekilde intraperitoneal olarak 30 mg/kg tiopental (Pental® Sodyum, İ.E. Ulugay İlaç Sanayii T.A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulandı. Spontan hareketleri kaybolan denek prone pozisyonunda masaya yatırıldı. İki kulak arasından kaudale doğru uzanan 4cm X 2 cm'lik alan tıraş edildi. Antiseptik solüsyon (Baticon™) ile silindi ve %1 lik 1ml lidokain cerrahi insizyon yapılacak bölgede cilt altına infiltrate edildi (Resim 1).

Intratekal kateterizasyonlar sekiz denekte Yaksh ve Rudy'nin (62) 1976 yılında tanımladığı yöntem kullanılarak uygulandı. Atlantoaksipital membrandan uyguladığımız kateterizasyonlar sonrası ilk saatler içinde beş denek öldü, üç denekte ise parapleji gelişti. Deneklere otopsi uygulandı ve beyin köklerinde kanama olduğu gözlemlendi. Spinal kordun servikal genişlemesi seviyesinden yapılacak girişimlerin komplikasyonları azaltılabileceği düşünülerek, intratekal kateterizasyonlar atlantoaksiyal membrandan yerleştirildi.

Prone pozisyonundaki ratın kulakları arasından, kaudale doğru orta hatta yaklaşık 2 cm uzunluğunda cilt ve cilt altına insizyonu yapıldı. Yüzeysel boyun kasları (M.Akromiotrapezius, M.Levator scapulae), derin boyun kaslarının ( M.Clavotrapezius, M.Rhomboid cervicus) ( Şekil 4) görülebilmesini kolaylaştırmak amacıyla, eğimli bir retraktör yardımıyla kafatasının tepesinden kaudale doğru yavaşça gerildi. Derin boyun kaslarını oksipital çıkıntısındaki tutunma noktalarından yaklaşık 0.5cm serbestleştirmek için Senn-Miller (Senn-Miller, Medicon, Tuttlingen, Almanya) ekartörü kullanıldı. *Fascial* tabaka hafifçe sıyrıldığında, kafatası tabanı, birinci (atlas) ve ikinci (aksis) servikal vertebra görüldü (Resim 2).

Atlas ve aksis arasındaki eklemin (*articulatio atlantoaxialis*) daha iyi görülebilmesi için ratın başına 30° fleksiyon verildi. Aksisin spinöz çıkıntısının ucundaki yaklaşık 2-3 mm'lik kıkırdak doku bir penset (Adson, Medicon, Tuttlingen, Almanya) yardımıyla çıkartıldığında atlantoaksiyal membran görüldü (Resim 3). Atlantoaksiyal membranın orta hattında kateterin girişini sağlamak amacıyla membranın hemen altında uzanan medulla spinalisin hasarlanmamasına dikkat edilerek, 21 G disposable

iğnenin keskin ucu ile küçük bir delik oluşturuldu (Resim 4). Beyin omurilik sıvının geldiği gözlemlendi.

Kateter bu delikten, medulla spinalisin dorsal yüzüne paralel olacak şekilde parmaklar arasında döndürülerek yavaşça kaudale doğru ilerletildi (Resim 5). 1-2 cm ilerletildikten sonra kuyruk hafifçe çekildi. Böylece *columna vertebralis*'in düz pozisyonunda olması sağlandı.

Kateter 8 cm daha ilerletildikten sonra screw konnektör vücut dışında kalacak şekilde insizyon sahası ciltaltına kadar sütürlendi. Ardından bir hemostaz yardımıyla kaudale doğru ciltaltında yaklaşık 2 cm'lik bir tünel oluşturuldu. Tünelin sonunda bir bistüri yardımıyla ciltte küçük bir açıklık sağlandı. *Screw connector*'ün enjektöre adapte olan ucu bu açıklıktan dışarı bakacak şekilde konnektör tünelin içine yerleştirildi (Resim 6). Böylece deneklerin intratekal kateterizasyonu tamamlandı . Son olarak cilt kesisi suture edilerek cerrahi işlem sonlandırıldı (Resim7).

Anestezi etkisinden kurtulan ve motor fonksiyonları normal olan deneklerin kateterleri

10µl % 2 lidokain (Aritmal, Biosel, İstanbul, Türkiye) uygulanarak test edildi. Kateter lokal anestetik enjeksiyonunun ardından 10 µl salin ile yıkandı. Enjeksiyon sonrası 30 sn içinde deneklerin arka bacaklarında paralizi ve sürüklenme davranışı gözlenmesi kateterin intratekal alanda yerleştiğini doğruladı.

### 3.4. Grupların oluşturulması ve ilaç uygulamaları

Intratekal ilaç ve salin uygulamalarına, normal motor davranış gösteren ve nörolojik hasarlanma bulgusu olmayan ratlarda, cerrahi işlem sonrası 5.günde başlandı.

Ratlar her grupta 7 tane olmak üzere, randomize olarak 4 gruba ayrıldı :

Grup S : 10 µl salin solüsyonu

Grup K50 : 50 µg ketorolak trometamin (5 mg/ml lik çözeltiden 10 µl)

Grup K150 : 150 µg ketorolak trometamin (15 mg/ml lik çözeltiden 10 µl)

Grup K400 : 400 µg ketorolak trometamin (40 mg/ml lik çözeltiden 10 µl)

İntratekal uygulamaları 5'er gün aralarla 4 kez yapıldı. Kateter, salin ve ilaç uygulamalarının ardından 10µl salin ile yıkandı.

### **3.5. Deneklerin Motor Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Deneklerin motor fonksiyonları her enjeksiyon öncesi ve sonrası Yamamoto ve Yaksh'ın (63) tanımladığı iki özel davranışın varlığı veya yokluğuyla değerlendirildi.

#### **1- *Placing/stepping refleksi* :**

Her iki pençenin dorsal yüzü iğne ucuyla hafifçe çizildiğinde, pençelerini masa yüzeyinden yukarı doğru kaldırması.

#### **2- *Righting refleksi* :**

Supin pozisyonuna alınan ratın normal duruşunu yeniden kazanmak için longitudinal aksının etrafında ön ve arka pençelerini ekstansiyona getirerek vücudunu koordine bir şekilde döndürmesi .

### **3.6. Formalin Testi**

Formalin testi, son intratekal enjeksiyonlardan 15dk sonra uygulandı. Bu test, 1977'de Dubiusson ve Dennis'in kedi ve ratlar için tanımladığı daha sonra Abram ve ark.(58) tarafından modifiye edilen yönteme göre, ortam ısısı 20-21<sup>0</sup>C olan sessiz bir odada gerçekleştirildi.

Denekler, spontan solunumları ve göz kırpmaya refleksleri korunacak şekilde hareketsizlik sağlanana kadar diskatör içinde eter ile anestetize edildi. Hızlıca diskatörden çıkarılan deneklerin, sağ arka pençelerinin dorsal yüzüne 26 G iğne ile 50µl % 5'lik formalin enjeksiyonu yapıldı. Ardından tabanına 45<sup>0</sup> açıyla bir ayna yerleştirilmiş olan, denegin gözlemciyi göremeyeceği ancak gözlemcinin denegin arka pençesini rahatlıkla görebileceği yarı açık bir kutuya yerleştirildi. 1-2 dakika içinde anestezi etkisinin ortadan kalkmasıyla birlikte enjeksiyon yapılan pençede kolayca ayırt edilebilen geri çekme ve silkinme hareketleri başladı. Deneklerin ağırlı uyarana yanıtları bir saat süresince izlenerek sayıldı.

Sayım işlemi beş dakikada bir, birer dakikalılık sürelerle onüç kez tekrarlandı (1-2.dk, 5-6.dk, 10-11.dk, 15-16.dk, 20-21.dk, 25-26.dk, 30-31.dk, 35-36.dk, 40-41.dk, 45-46.dk, 50-51.dk, 55-56.dk, 60-61.dk).

- 1.- 9. dakikalar arasında elde edilen iki verinin ortalaması Faz I
- 10.-60. dakikalar arasında elde edilen onbir verinin ortalaması Faz II olarak değerlendirildi.

### 3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Formalin testi uygulanan denekler yüksek doz eter ile sakrifiye edildi. Postmortem olarak görülebilecek artifisiyal nöronal değişiklikleri önlemek amacıyla eş zamanlı torakotomi uygulanarak sol ventrikül 20 G branül ile kanüle edildi ve fosfat tamponu ile perfüzyon yapılırken, 250 ml %4 paraformaldehit ile fiksasyon yapıldı. Sağ atriyum 21G iğnenin ucuyla delinerek dolaşım kanının dışarı çıkması sağlandı .

Perfüzyon ile fiksasyonun ardından, bilateral laminektomi ile kateter ucunun lokalizasyonu doğrulanan (lumbar genişlemede olanlar) deneklerin spinal kordları vertebral kolondan çıkarılıp, % 10'luk formol içerisinde 1 gece saklandı. Sertleştirici madde olan parafinin doku aralıklarına girebilmesi amacıyla fikse edilen dokuya etanol ile dehidrasyon ve ksilol ile şeffaflaştırma işlemleri uygulandı. Ardından 1 gece parafin içinde bırakılan spinal kordun dört seviyesinden 6-7 µm incelikte kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen- Eosin ile boyanarak ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi.

Histopatolojik incelemeler aşağıdaki dört bölgeden alınan kesitlerde yapıldı :

- Üst servikal C<sub>3</sub> –C<sub>4</sub>
- Orta torasik T<sub>8</sub>
- Alt servikal C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>
- Lumbar L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>

Spinal korddan alınan örneklemelerdeki anormallikler ve zararlanmalar Malinovsky ve ark. (64) tarafından tanımlanan skorlamaya göre belirlendi.

## Histopatolojik Skorlama

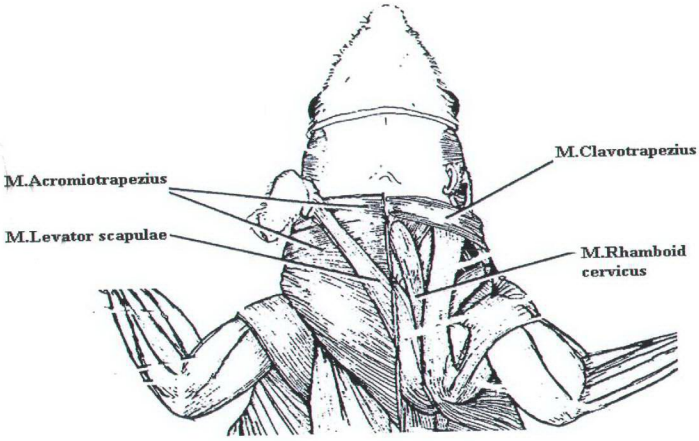
0	Anormal hücre yok
1	Hemoraji Glial hücre reaksiyonu Bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi
2	Gri cevherde belirgin nekroz, Büyük hemoraji veya yaygın demyelinizasyon, fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı

Histopatolojik incelemeler Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, çalışmada uygulanan tedavileri, tedavi gruplarını ve deneklerdeki nörolojik değerlendirme sonuçlarını bilmeyen bir patoloji uzmanı tarafından yapıldı.

### 3.8. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik analiz SPSS for Windows istatistik programının 10.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde verildi. Grup içi karşılaştırmalarda Friedman ve bunu izleyen Wilcoxon testi uygulandı.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis ve bunu izleyen Mann-Whitney U testi uygulandı.

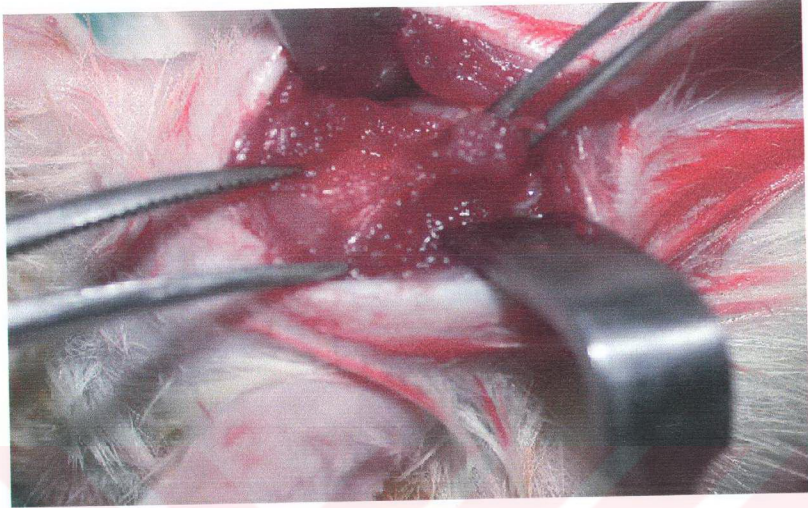
Çoklu karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi yapılarak  $p < 0.008$  anlamlı kabul edildi.



Şekil 4: Ratta dorsal boyun kasları; derin boyun kasları (solda), yüzeysel boyun kasları (sağda)



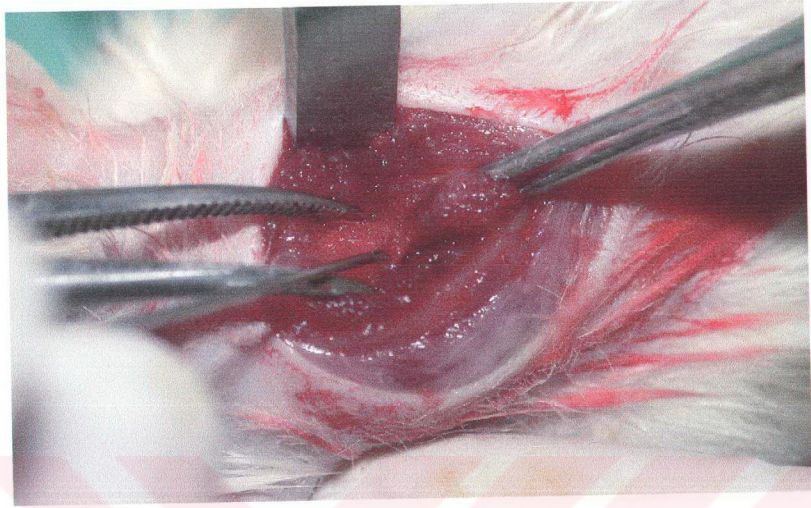
Resim 1: Deneğin cerrahi işleme hazırlanması



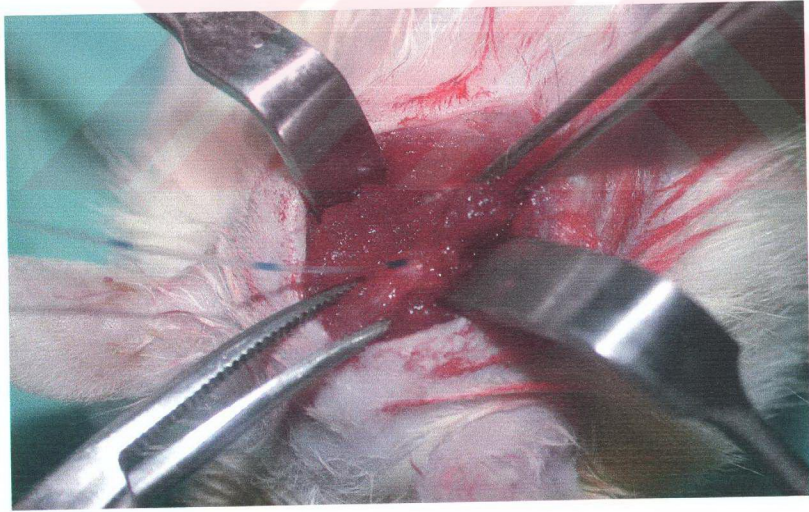
**Resim 2:** Kafa tası tabanı, atlas ve aksisin görüntülenmesi



**Resim 3:** Atlantoaksiyal membranın görüntülenmesi



**Resim 4:** Atlantoaksiyal membranın orta hattında delik oluşturulması



**Resim 5:** Kataterin kaudale doğru ilerletilmesi



**Resim 6:** Screw connector'un cilt altına yerleştirilmesi



**Resim 7:** Cerrahi işlemin sonlandırılması

## 4. BULGULAR

36 Wistar Albino türü rat araştırmaya alındı. Yaksh ve Rudy'nin (61) intratekal kateterizasyon yöntemini uyguladığımız sekiz denekten beşi girişimler sonrası ilk saatler içinde öldü, üçünde ise parapleji gözleendi. Modifiye ederek kateterizasyon uyguladığımız 28 denekten bir tanesinde cerrahi işlem sonrası 4.günde parapleji gelişti ve çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışma 27 ratla tamamlandı.

Deneklerin hiçbirinde enfeksiyon bulguları görülmedi. İntratekal enjeksiyonlar sırasında eksitasyon ya da ağrı davranışı gözlenmedi. Kateterlerde tıkanma ve dekanülasyon sorunu yaşanmadı.

Yapılan laminektomilerde deneklerin tamamında kateterlerin intratekal aralıktaki yerleşmiş olduğu gözleendi. Grup S'deki iki denekte kateter ucunun torakal spinal kord seviyesinde, geri kalan 25 denekte lomber spinal kord seviyesinde (lomber genişlemede) olduğu belirlendi (Resim 8). Kateter ucu torakal intratekal aralıktaki deneklerin formalin testindeki yanıtları değerlendirilmeye alındı. Ancak histopatolojik incelemeleri yapılmadı.

### 4.1. Deneklerin Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan deneklerin kateter uygulanması öncesi (0.gün), ilaç uygulamaları başlangıcında (5.gün) ve ilaç uygulamaları sonrası (20.gün) vücut ağırlıkları Tablo 1 de sunulmuştur.

Tüm deneklerin 5. ve 20.günlerde ölçülen vücut ağırlıklarında ilk değerlendirmelere göre azalma olduğu saptandı. Bununla beraber vücut ağırlıklarının ortalama değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı .

**Tablo 1.** Deneklerin vücut ağırlıklarının ortalama değerleri. Ort  $\pm$  SS.

	Kateter Uygulanması	İlaç Uygulamaları	İlaç Uygulamaları
	Öncesi (0.Gün)	Başlangıcı (5.Gün)	Sonrası (20.Gün)
<b>Grup S(n=7)</b>	244.00 $\pm$ 13.41	240.00 $\pm$ 16.73	238.00 $\pm$ 11.40
<b>Grup K50 (n=7)</b>	245.71 $\pm$ 12.72	241.42 $\pm$ 13.45	240.00 $\pm$ 15.27
<b>Grup K150 (n=6)</b>	240.00 $\pm$ 6.32	235.83 $\pm$ 12.00	232.16 $\pm$ 12.81
<b>Grup K400 (n=7)</b>	247.14 $\pm$ 11.12	245.14 $\pm$ 12.86	241.85 $\pm$ 12.19

#### 4.2. Deneklerin motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Salin ve ilaç uygulamaları sonrasında deneklerin motor fonksiyonları, *placing/stepping* ve *righting* refleksleri ile değerlendirilerek, tüm deneklerin simetrik olarak hareket edebilme yeteneğini koruduğu ve motor kuvvetlerinde değişiklik olmadığı gözlemlendi.

#### 4.3. Formalin testinin değerlendirilmesi

Deneklere salin ve ilaç enjeksiyonları 5'er gün aralar ile dört kez uygulandı. Deneklerin ağrı davranışları, son enjeksiyonlardan 15 dakika sonra formalin testi uygulanarak değerlendirildi.

Salin grubu ile karşılaştırıldığında, üç tedavi grubunda da ketorolak'ın ağrı davranışlarını azalttığı gözlemlendi. Bu azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p < 0.008$ ).

Salin grubu ile Grup K50'de gözlenen formalin testi yanıtları karşılaştırıldığında on üç ölçümün her birindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 2).

Salin grubu ile Grup K150 yanıtları karşılaştırıldığında on üç ölçümün her birindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (Tablo 3).

Salin grubu ile Grup K400 yanıtları karşılaştırıldığında on üç ölçümün her birindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4).

**Tablo 2.** Grup S ve Grup K50 deki formalin testi yanıtları ort ± SS ve p değerleri

	<b>Grup S (n=7)</b>	<b>Grup K50 (n=7)</b>	<b>p değerleri</b>
<b>1.dk</b>	22.14±2.91	10.28±1.25*	p=0.001
<b>5.dk</b>	12.00±5.25	3.28±2.69*	p=0.001
<b>10.dk</b>	14.00±4.83	4.42±1.90*	p=0.001
<b>15.dk</b>	16.28±5.12	3.57±3.04*	p=0.001
<b>20.dk</b>	17.85±2.79	4.42±3.59*	p=0.001
<b>25.dk</b>	19.00±4.79	4.00±3.51*	p=0.001
<b>30.dk</b>	18.57±2.43	9.57±6.18*	p=0.004
<b>35.dk</b>	20.71±4.53	5.00±3.00*	p=0.001
<b>40.dk</b>	19.14±3.67	8.57±4.03*	p=0.001
<b>45.dk</b>	20.42±2.76	9.71±4.71*	p=0.001
<b>50.dk</b>	16.57±4.99	6.14±3.18*	p=0.001
<b>55.dk</b>	18.57±3.30	7.85±4.14*	p=0.001
<b>60.dk</b>	18.28±2.13	8.28±6.47*	p=0.002

\*p<0.008 Gruplar arasındaki anlam

**Tablo 3.** Grup S ve Grup K150 deki formalin testi yanıtları ort ± SS ve p değerleri

	<b>Grup S (n=7)</b>	<b>Grup K150 (n=6)</b>	<b>P değerleri</b>
<b>1.dk</b>	22.14±2.91	8.66±2.16*	p=0.001
<b>5.dk</b>	12.00±5.25	4.83±1.60*	p=0.002
<b>10.dk</b>	14.00±4.83	2.50±0.83*	p=0.001
<b>15.dk</b>	16.28±5.12	2.33±1.21*	p=0.001
<b>20.dk</b>	17.85±2.79	2.33±1.50*	p=0.001
<b>25.dk</b>	19.00±4.79	1.83±0.98*	p=0.001
<b>30.dk</b>	18.57±2.43	1.83±1.16*	p=0.001
<b>35.dk</b>	20.71±4.53	1.80±1.22*	p=0.001
<b>40.dk</b>	19.14±3.67	2.66±2.25*	p=0.001
<b>45.dk</b>	20.42±2.76	3.00±2.00*	p=0.001
<b>50.dk</b>	16.57±4.99	2.50±1.51*	p=0.001
<b>55.dk</b>	18.57±3.30	2.16±1.94*	p=0.001
<b>60.dk</b>	18.28±2.13	1.66±1.21*	p=0.001

\*p<0.008 Gruplar arasındaki anlam

**Tablo 4.** Grup S ve Grup K400 deki formalin testi yanıtları ort ± SS ve p değerleri

	<b>Grup S (n=7)</b>	<b>Grup K400 (n=7)</b>	<b>p değerleri</b>
<b>1.dk</b>	22.14±2.91	8.42±2.29*	p=0.001
<b>5.dk</b>	12.00±5.25	4.14±2.47*	p=0.001
<b>10.dk</b>	14.00±4.83	2.00±1.82*	p=0.001
<b>5.dk</b>	16.28±5.12	1.71±1.11*	p=0.001
<b>20.dk</b>	17.85±2.79	1.85±1.21*	p=0.001
<b>25.dk</b>	19.00±4.79	2.00±1.15*	p=0.001
<b>30.dk</b>	18.57±2.43	2.00±1.52*	p=0.001
<b>35.dk</b>	20.71±4.53	3,04±1.57*	p=0.001
<b>40.dk</b>	19.14±3.67	1.85±1.34*	p=0.001
<b>45.dk</b>	20.42±2.76	1.71±1.60*	p=0.001
<b>50.dk</b>	16.57±4.99	1.42±1.13*	p=0.001
<b>55.dk</b>	18.57±3.30	1.14±0.69*	p=0.001
<b>60.dk</b>	18.28±2.13	0.85±0.69*	p=0.001

\*p<0.008 Gruplar arasındaki anlam

Ketorolak gruplarının formalin enjeksiyonuna yanıtları karşılaştırıldığında;

Grup K50 ile Grup K150 karşılaştırılmasında 30.dk'a kadar gözlenen ağrı davranışları sayılarında anlamlı farklılık gözlenmedi. 30.dk ve sonraki yedi ölçümde Grup K150'da gözlenen yanıtlardaki azalmanın anlamlı olduğu bulundu (p<0.008) (Tablo 5).

Grup K50 ile Grup K400 karşılaştırıldığında 30.dk'a kadar gözlenen ağrı davranışları sayılarında anlamlı farklılık saptanmadı. 30.dk ve sonraki yedi ölçümde Grup K400'daki geri çekme yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu bulundu (p<0.008) (Tablo 6).

Grup K150 ile Grup K400 grubundaki ağrı davranışları karşılaştırıldığında yanıtlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 5.** Grup K50 ve Grup K150 deki formalin testi yanıtları ort ± SS ve p değerleri

	<b>Grup K50</b> (n=7)	<b>Grup K150</b> (n=6)	<b>p değerleri</b>
<b>1.dk</b>	10.28±1.25	8.66±2.16	p=0.138
<b>5.dk</b>	3.28±2.69	4.83±1.60	p=0.366
<b>10.dk</b>	4.42±1.90	2.50±0.83	p=0.510
<b>5.dk</b>	3.57±3.04	2.33±1.21	p=0.534
<b>20.dk</b>	4.42±3.59	2.33±1.50	p=0.234
<b>25.dk</b>	4.00±3.51	1.83±0.98	p=0.366
<b>30.dk</b>	9.57±6.18	1.83±1.16*	p=0.002
<b>35.dk</b>	7.00±3.00	1.80±1.22*	p=0.005
<b>40.dk</b>	8.57±4.03	2.66±2.25*	p=0.002
<b>45.dk</b>	9.71±4.71	3.00±2.00*	p=0.002
<b>50.dk</b>	7.14±3.18	2.50±1.51*	p=0.007
<b>55.dk</b>	7.85±4.14	2.16±1.94*	p=0.005
<b>60.dk</b>	8.28±6.47	1.66±1.21*	p=0.002

\*p<0.008 Gruplar arasındaki anlam

**Tablo 6.** Grup K50 ve Grup K400 deki formalin testi yanıtları ort ± SS ve p değerleri

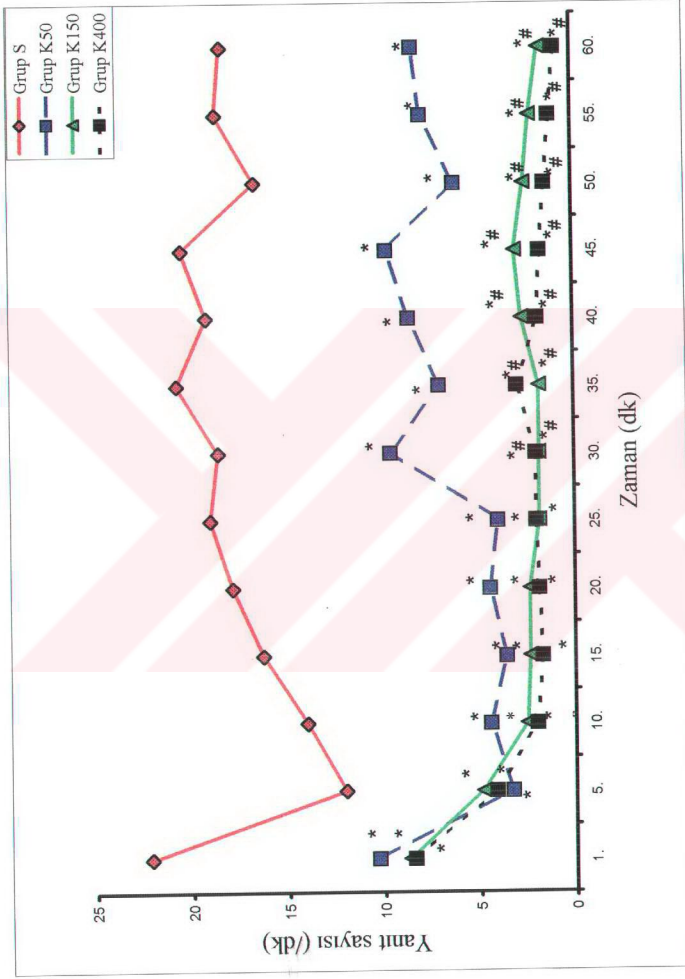
	<b>Grup K50</b> (n=7)	<b>Grup K400</b> (n=7)	<b>p değerleri</b>
<b>1.dk</b>	10.28±1.25	8.42±2.29	p=0.128
<b>5.dk</b>	3.28±2.69	4.14±2.47	p=0.620
<b>10.dk</b>	4.42±1.90	2.00±1.82	p=0.038
<b>5.dk</b>	3.57±3.04	1.71±1.11	p=0.318
<b>20.dk</b>	4.42±3.59	1.85±1.21	p=0.097
<b>25.dk</b>	4.00±3.51	2.00±1.15	p=0.383
<b>30.dk</b>	9.57±6.18	2.00±1.52*	p=0.002
<b>35.dk</b>	7.00±3.00	3.04±1.57*	p=0.005
<b>40.dk</b>	8.57±4.03	1.85±1.34*	p=0.001
<b>45.dk</b>	9.71±4.71	1.71±1.60*	p=0.001
<b>50.dk</b>	7.14±3.18	1.42±1.13*	p=0.005
<b>55.dk</b>	7.85±4.14	1.14±0.69*	p=0.001
<b>60.dk</b>	8.28±6.47	0.85±0.69*	p=0.001

\*p<0.008 Gruplar arasındaki anlam

**Tablo 7.** Grup K150 ve Grup K400 deki formalin testi yanıtları ort  $\pm$  SS ve p değerleri

	<b>Grup K150</b> (n=6)	<b>Grup K400</b> (n=7)	<b>p değerleri</b>
<b>1.dk</b>	8.66 $\pm$ 2.16	8.42 $\pm$ 2.29	p=0.836
<b>5.dk</b>	4.83 $\pm$ 1.60	4.14 $\pm$ 2.47	p=0.295
<b>10.dk</b>	2.50 $\pm$ 0.83	2.00 $\pm$ 1.82	p=0.295
<b>5.dk</b>	2.33 $\pm$ 1.21	1.71 $\pm$ 1.11	p=0.366
<b>20.dk</b>	2.33 $\pm$ 1.50	1.85 $\pm$ 1.21	p=0.534
<b>25.dk</b>	1.83 $\pm$ 0.98	2.00 $\pm$ 1.15	p=0.945
<b>30.dk</b>	1.83 $\pm$ 1.16	2.00 $\pm$ 1.52	p=0.945
<b>35.dk</b>	1.80 $\pm$ 1.22	3,04 $\pm$ 1.57	p=0.073
<b>40.dk</b>	2.66 $\pm$ 2.25	1.85 $\pm$ 1.34	p=0.445
<b>45.dk</b>	3.00 $\pm$ 2.00	1.71 $\pm$ 1.60	p=0.234
<b>50.dk</b>	2.50 $\pm$ 1.51	1.42 $\pm$ 1.13	p=0.181
<b>55.dk</b>	2.16 $\pm$ 1.94	1.14 $\pm$ 0.69	p=0.366
<b>60.dk</b>	1.66 $\pm$ 1.21	0.85 $\pm$ 0.69	p=0.234

İntratekal uygulamaların formalin testi üzerine etkileri zaman-yanıt ilişkisi içinde Grafik 1'de gösterilmiştir.



\* Salin grubuna göre anlamlılık  $p < 0.008$ , # Grup K50 a göre anlamlılık  $p < 0.008$

**Grafik 1.** Formalin enjeksiyonundan 15 dk önce verilen salin ve ketorolak enjeksiyonlarının zaman-yanıt ilişkisi

Grupların formalin testindeki yanıtları Faz I ve Faz II olarak değerlendirildi (Tablo 8). Salin grubuyla karşılaştırıldığında ketorolak'ın her üç dozda da Faz I ve Faz II yanıtlarını azalttığı gözlemlendi. Bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

Ketorolak gruplarının Faz I değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Faz II yanıtları karşılaştırıldığında Grup K150 ve Grup K400'da gözlenen Faz II yanıtlarında grup K50'da gözlenen yanıtlara göre anlamlı bir azalma saptandı ( $p=0.001$ ).

Grup K150 ve Grup K400'ün Faz II yanıtları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu.

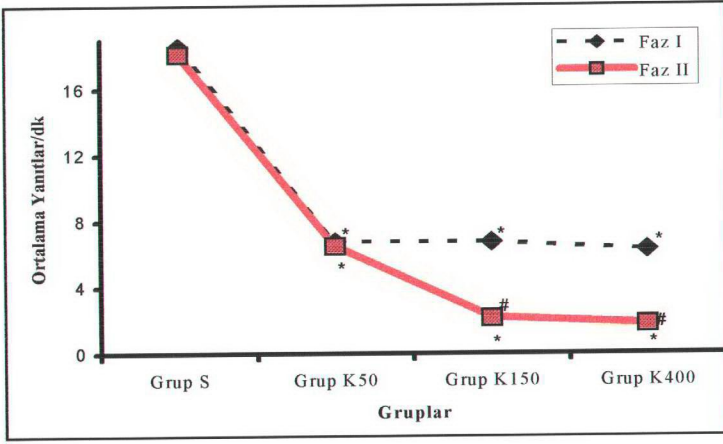
**Tablo 8** .Deneklerin formalin testinde Faz I ve Faz II yanıtları Ort  $\pm$ SS.

	<b>Salin</b> (n=7)	<b>Grup K50</b> (n=7)	<b>Grup K150</b> (n=6)	<b>Grup K400</b> (n=7)
<b>Faz I</b>	18.57 $\pm$ 3.90	6.78 $\pm$ 1.55*	6.75 $\pm$ 2.12*	6.28 $\pm$ 1.60*
<b>Faz II</b>	18.10 $\pm$ 1.35	6.48 $\pm$ 2.43*	2.12 $\pm$ 0.50* #	1.77 $\pm$ 0.70* #

\*  $p<0.008$  Salin grubuna göre anlamlılık

#  $p<0.008$  Grup K50'ye göre anlamlılık

Grupların formalin testindeki Faz I ve Faz II yanıtları doz yanıt ilişkisi içinde Grafik 2 de sunulmuştur.



\*  $p < 0.008$  Salin grubuna göre anlamlılık, #  $p < 0.008$  Grup K50 a göre anlamlılık

**Grafik 2.** Tüm gruplar için formalin testinin I. ve II. Fazındaki doz-yanıt eğrileri.

#### 4.4. Histopatolojik Bulgular

Laminektomi ile çıkarılan spinal kordun inspeksiyonunda herhangi bir anormal bulgu (doku bütünlüğünde bozulma, kanama, nekroz) saptanmadı.

Spinal kordun dört seviyesinden alınan kesitlerin ışık mikroskobu düzeyinde yapılan histopatolojik incelemeleri, Malinovsky ve ark. (64)' larının tanımladığı skorlamaya göre puanlandı.

Grup S' deki bir denekte (3.denek) üst servikal spinal korddan alınan kesitte, gri ve beyaz cevherin bütün zonlarında kanama odakları görüldü (Skor 2) (Resim 9). Aynı ratın alt servikalinden alınan kesitinde, beyaz cevherde sınırlı kalan, kanama gözlemlendi (Skor 1).

Grup K50' deki bir denekte (12.denek) torakal spinal korddan alınan kesitte gri ve beyaz cevherdeki tüm zonlarda kanama odakları gözlemlendi (Skor 2). Aynı denneğin lumbar kesitinde, beyaz cevherde sınırlı kalan, kanama alanı görüldü (Skor 1) (Resim 10).

Grup K150 ve Grup K400'deki deneklerin spinal kordlarından alınan kesitlerde kanama gözlemlenmedi (Resim 11).

İncelenen kesitlerin hiçbirinde gliozis, demyelinizasyon, fibrozis ve inflamatuvar hücre varlığına rastlanmadı..

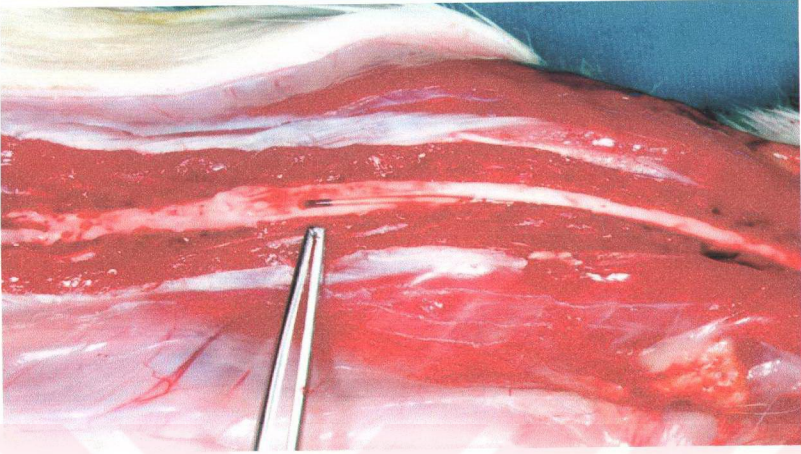
Spinal kordun üst servikal,alt servikal, orta torasik ve lumbar segmentlerinden alınan örneklemelerdeki histopatolojik bulguların skorları Tablo 9 da sunulmuştur.

**Tablo 9.** İncelenen kesitlerdeki histopatolojik skorlamalar

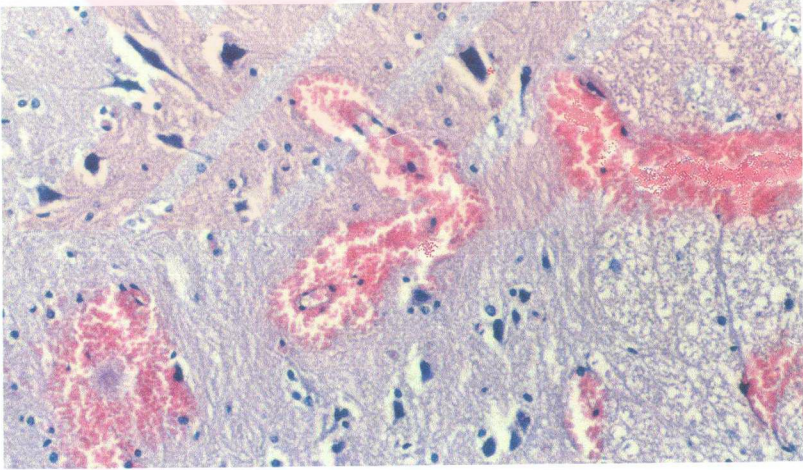
	Üst Servikal C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	Alt Servikal C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	Torakal T <sub>8</sub>	Lumbar L <sub>1</sub> -L <sub>2</sub>
<b>Grup S</b>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	2	1	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6*	-	-	-	-
7*	-	-	-	-
<b>Grup K50</b>				
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	2	1
13	0	0	0	0
14	0	0	0	0
<b>Grup K150</b>				
15	0	0	0	0
16	0	0	0	0
17	0	0	0	0
18	0	0	0	0
19	0	0	0	0
20	0	0	0	0
21**	-	-	-	-
<b>Grup K400</b>				
22	0	0	0	0
23	0	0	0	0
24	0	0	0	0
25	0	0	0	0
26	0	0	0	0
27	0	0	0	0
28	0	0	0	0

\* Laminektomide kateterin distal ucunun torakal subaraknoid aralıkta olduğu görüldü.

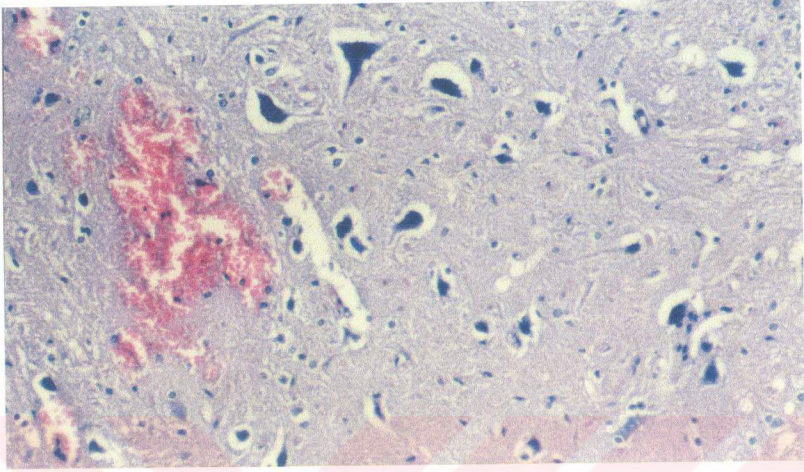
\*\* 4. günde parapleji gelişti.



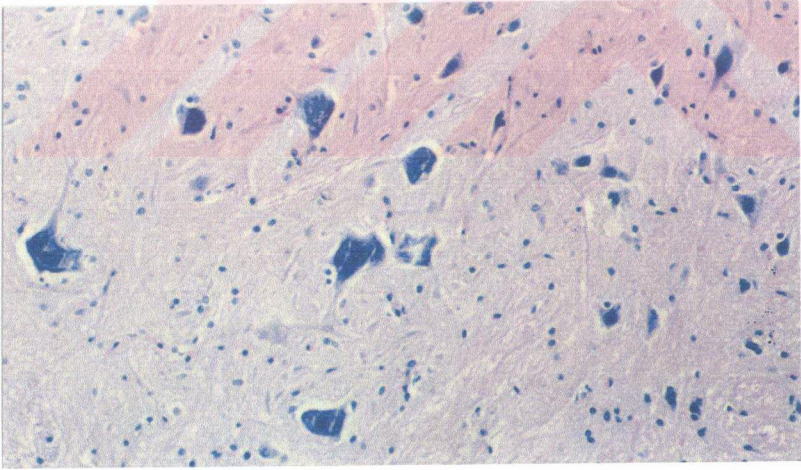
**Resim 8:** Kateter lokalizasyonunun laminektomi ile doğrulanması



**Resim 9:** Grup S'deki 3. deneğin üst servikal kordundan alınan kesit (skor 2)



**Resim 10:** Grup S'deki 3. deneğin alt servikal kordundan alınan kesit (skor 1)



**Resim 11:** Grup K 400'deki 22. deneğin alt servikal spinal kordundan alınan kesit (skor 0)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ratlarda ketorolak trometaminin kronik olarak intratekal yolla uygulanmasının, analjezik etkinliği olduğunu, analjezik etki elde edilen doz ve konsantrasyonların üzerinde uygulanmasıyla bile, davranışsal ve histopatolojik nörotoksosite bulgularına neden olmadığını belirledik.

Nörotoksikolojik çalışmalarda denek olarak rat, tavşan, köpek ve koyunlar kullanılmaktadır. Bu hayvanlar arasında anatomik olarak belirgin farklılıklar olmakla birlikte, nörofizyolojik olarak, tentoryumun altındaki seviyelerinde önemli farklılıklar olmadığı bildirilmiştir (49).

Intratekal ilaç etkilerini değerlendirmede, insanlara en yakın anatomik özelliklere sahip olan koyun ve köpeklerin daha uygun modeller olduğu bildirilmekle beraber (65,66), bu hayvanların yetiştirilmesi ve bakımları için özel laboratuvar donanımları gereklidir. Ayrıca yüksek maliyetlere gereksinim vardır.

Sınırlı bir subaraknoid aralığa sahip olan ratlarda intratekal uygulamaların güç olabileceği bildirilmekle birlikte, birçok çalışmada ilaçların spinal düzeydeki etkilerini göstermede uygun denekler olduğu belirtilmiştir (33,67,68,69,70,71). Araştırmamızda intratekal yolla kronik olarak uygulanan ketorolak trometaminin analjezik etkinliğini ve spinal kord üzerine histopatolojik etkilerini değerlendirmek için, kolay elde edilmeleri ve özel donanımlı laboratuvar koşullarına gereksinimleri olmamaları nedeniyle Wistar türü ratları seçtik.

Yaksh ve Rudy (62), bir ilacın subaraknoid aralığa uygulanmasının, spinal düzeydeki etkileri değerlendirmede en uygun yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Bu yolla, direkt olarak spinal kordun farmakolojik ajanla teması sağlanmış olmaktadır. Biz de çalışmamızda, salin

ve ketorolak trometamini subaraknoid aralığa verebilmek ve böylece spinal kord ile direkt temaslarını sağlayabilmek amacıyla ratların intratekal aralığına PE bir kateter yerleştirmeyi planladık.

Daha önceleri bu tür araştırmalar ilaçların iğne ile ponksiyon yapılarak subaraknoid boşluğa verilmesi yöntemi ile yapılmaktaydı. Özellikle küçük deneklerde özel bir beceri gerektiren bu teknik, spinal kord ve sinir köklerini hasarlandırma riskini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, her ilaç enjeksiyonu sırasında, hayvanlara anestezi uygulanması gerekir. Yaksh ve Rudy (62), rat ve tavşanlarda anestezi uygulanmasına gerek olmadan, tekrarlayan dozlarda ilaç solüsyonlarının, spinal subaraknoid boşluğa verilmesine olanak sağlayan bir yöntem geliştirmişlerdir. Daha sonraları Bahar ve Rosen (72), atlantookspital membrandan ponksiyon yoluyla PE bir kateterin lumbur genişlemeye ilerletilmesiyle (8.5cm) gerçekleştirilen bu yöntemi değerlendirmişler, uyanık ve hareketli deneklerde ilaçların spinal etkilerini değerlendirmede değerli bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu yöntemin insanlarda uygulanan spinal uygulamalardan farklı olmakla birlikte potansiyel problemleri örneklemede yeterli olduğunu belirtmişlerdir .

Çalışmamızda Yaksh ve Rudy'nin kronik intratekal kateterizasyon yöntemini uygulamak amacıyla 8 rata atlantookspital membrandan PE bir kateter yerleştirdik. Ancak ilk denemelerimizde girişimler sonrası ilk saatler içinde beş rat öldü, 3 ratta ise motor fonksiyonlarda kayıp gözlemlendi.

Yaksh ve Rudy (62) ağırlıkları 350-400 gr arasında değişen Holtzman ratlara uyguladıkları kateterizasyonlar sonrasında, biri dekanülasyon (%10) diğeri motor fonksiyonda kayıp (%15) olmak üzere iki sorunla karşılaştıklarını bildirmişlerdir .

Farklı intratekal kateterizasyon yöntemlerini değerlendiren Storkson ve ark.(73) ise çalışmalarında ağırlıkları 290-340 gr arasında değişen 40 adet Sprague-Dawley rata atlantookspital membrandan dış çapı (OD) 0.6 mm olan PE bir kateter yerleştirerek, kaudale doğru 8.5 cm ilerletmişlerdir. İki denegin ilk iki günde öldüğünü, onbir denekte ise ilk bir hafta içinde nörolojik komplikasyonlar oluştuğunu gözlemişlerdir. Bu bulgularla ratlarda atlantookspital membrandan kateter yerleştirilmesinin yüksek oranda spinal kordda hasarlanma oluşturduğunu ve intratekal kanamaya neden olduğunu belirtmişlerdir .

Biz de komplikasyon oranımızın yüksek olmasının nedenini belirleyebilmek için

yöntemimizi tekrar gözden geçirdik ve deneklerin tümüne otopsi uyguladık. Yapılan otopsilerinde ratların beyin köklerinde geniş kanama odakları olduğunu gördük. Komplikasyon oranımızın literatürde (62,73) belirtilen oranlardan yüksek bulunmasının, çalışmamızda kullandığımız deneklerin tür ve ağırlıklarının literatürde bildirilenlerden farklı olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Otopsiler sırasında ratların anatomik yapısını gözden geçirdiğimizde atlas ve aksis aralığının altında spinal kordun servikal genişlemesinin yer aldığını gördük. Kateterin bu aralıktan yerleştirilmesinin komplikasyonları azaltabileceğini düşündük ve çalışmamızda intratekal kateterizasyonları Yaksh ve Rudy'nin (62) tanımladığı yöntemi modifiye ederek atlantookspital membran yerine atlantoaksial membrandan uyguladık. Bu membrandan intratekal kateter yerleştirdiğimiz 28 rattan sadece bir tanesinde cerrahi işlem sonrası dördüncü günde parapleji oluştu. Kateterizasyon sırasında ve sonrasında ise ölen ratımız olmadı.

Aldrete ve ark.(74) santral yollarla ilaç uygulamalarının ardından gelişen paraplejinin, spinal kordun basıya uğraması veya travmatize edilmesi, uygulanan ilacın nörotoksitesi ve spinal kord iskemisi (hipotansiyon, anterior spinal arter travması veya spazmı) nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir.

Chiari ve ark.(70) ve Bahar ve ark.(72), deneklerin intratekal kateterizasyona uyum sağlaması ve derlenmesi için cerrahi işlemler sonrası en az 5 gün hiçbir uygulama yapılmaması gerektiğini bildirmişlerdir. Kateterizasyon sonrası deneklerin derlenmesini, aksamadan ve aralıksız olarak yürüebilmesi, beslenme alışkanlığını normal olarak sürdürebilmesi olarak tanımlamışlardır. Bizim çalışmamızda da deneklerin derlenmesi ve kateterlerine uyumlarının gözlenmesi amacıyla cerrahi işlemi izleyen 5 gün içinde hiçbir uygulama yapılmadı.

Araştırmamızda bir ratta oluşan paraplejinin, ilaç ve salin uygulamalarının yapılmadığı derlenme sürecinde görülmesi, bu bulgumuzun, kateterin varlığına bağlı oluşan bir hasarlanma sonucunda geliştiğini düşündürdü. Parapleji gelişen deneye laminektomi yapıldığında torakal spinal kordda hematoma oluştuğunu gözlemlediğimiz bu düşüncemizi doğruladı.

Yaksh ve ark (67), intratekal kateterizasyon yöntemi ile kronik olarak ilaç verilen deneklerin vücut ağırlıklarındaki azalmaların salin uygulanan deneklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasını toksikolojik bir gösterge olarak yorumlamışlardır. Biz de bu nedenle, çalışmamızda kullandığımız deneklerin vücut ağırlıklarını, cerrahi işlemler öncesi (0.gün), ilaç uygulamaları başlangıcı (5.gün) ve ilaç uygulamaları sonrası (20.gün) olmak üzere üç kez değerlendirdik. Tüm ratların vücut ağırlıklarında bir önceki ölçümlere göre azalma olduğunu belirledik. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu azalmaların, salin ve ilaç uygulanan gruplarda benzer olmasından dolayı, kronik kateterizasyon ile ilişkili olduğunu, kateter varlığının deneklerde strese neden olarak, metabolizma hızlarını etkilediğini düşündük.

Çalışmamızda küçük deney hayvanlarının seçilmiş olması nedeniyle, intratekal olarak uygulanacak ilaç volümünün spinal korddaki histopatolojik etkilenmeyi değiştirip değiştirmeyeceği düşünülebilir.

Yaksh ve Rudy (62) ratlarda lumbar genişlemeye yerleştirilen kateterden verilen ilacın spinal korddaki dağılımının uygulanan volümle ilişkisini radyografik görüntüleme ile değerlendirmişlerdir. 5 µl kontrast madde enjeksiyonunun kateter ucu etrafında 0.5-1 cm lik alanda benekli bir dağılıma, 10µl kontrast madde enjeksiyonunun 2.5 cm'lik alanın homojen boyanmasına, 20µl kontrast madde enjeksiyonunun 5cm'lik alanın boyanmasına, 40µl'lik kontrast madde enjeksiyonunun ise hemen hemen tüm spinal kordun boyanmasına neden olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde 20µl volümdeki uygulamaların intratekal ilaç etkinliği ve histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde en efektif ve zararsız volüm olduğu belirtilmiştir (27,33,71). Bu nedenle çalışmamızda intratekal uygulamalar için 20 µl'lik ilaç volümleri kullanılarak ilacın etkinliği artırılmaya çalışılmıştır.

Yaksh ve Rudy (63) ratlarda motor fonksiyonların, placing/stepping ve righting refleksleri olarak adlandırılan iki spesifik davranışın varlığı veya yokluğuyla değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir. Motor fonksiyonları normal olan deneklere intratekal olarak verilen ilacın, bu refleksleri etkilemesi durumunda davranışsal nörotoksitiden sözedilebileceğini

belirtmişlerdir. Malmberg ve ark.(2) ratlarda intratekal yolla 10µg ketorolak uygulanmasının *placing/stepping* ve *righting* reflekslerine etkisi olmadığını, dolayısıyla bu dozda motor davranışları etkilemediğini belirtmişlerdir. Biz de çalışmamız süresince deneklerin motor fonksiyonlarını hem ilaç uygulanması öncesi hem de sonrası bu iki refleks ile değerlendirdik. Ketorolak'ın her üç dozda da motor davranışları etkilemediğini gözledik. Bu nedenle, 400µg'a kadar olan dozlarda intratekal ketorolak uygulanmasının davranışsal toksisiteye neden olmadığı söylenebilir.

Nosiseptif yanıtlar, deneysel çalışmalarda, farklı ağrı uyaranları kullanılarak değerlendirilmektedir (50). *Tail-flick*, *hot-plate* testlerinde ısı ile ağrı oluşturulurken *writhing* testinde bir kimyasal iritan maddenin periton içine uygulanması ile ağrı oluşturulmaktadır. Bu testlerde gözlenen yanıtların, santral sinir sistemi ile ilişkisi azdır ve daha çok ağrı eşiği ile ilgili bilgi vermektedirler (53). Formalin testi ise iritan madde ile oluşturulan ağrının değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Albe-Fessard ve ark.(51) doku hasarı ile bağlantısı olması nedeniyle bu testin klinik ağrıyı taklit etmede daha uygun bir yöntem olduğunu vurgulamıştır. Çalışmamızda formalin testi, diğer ağrı modellerinden farklı olarak, klinik duruma daha uygun bir yaklaşım sağlaması, hayvanın ağrıya yanıtının kolayca gözlemlenebilmesi ve elde edilen verilerin zaman ile ilişkilendirilebilmesi nedeniyle tercih edilmiştir.

Çalışmamızın salin grubunda formalin enjeksiyonu, 1-2 dakika içinde pençenin kuvvetli bir şekilde geri çekmesine neden oldu. Enjeksiyon sonrası 5-10 dk içinde geri çekme yanıtlarında belirgin bir azalma gözlendi. 10.dakikadan sonra ise geri çekme davranışlarının sayısında belirgin bir artış meydana geldi. Araştırmamızda deneklerin formalin testinde gösterdikleri bu iki fazlı yanıtlar literatürde bu testi uygulayan Malmberg ve ark.(2), ile Abram ve ark. (58)'nin bulgularıyla uyumludur. Salin grubundaki formalin yanıtlarını göz önünde bulundurarak bu yöntemle başarılı bir ağrı modeli oluşturduğumuzu düşündük. Böylece, formalin enjeksiyonu öncesinde ketorolak'ın uygulanmasının analjezik etkinliği değerlendirilebilmiş ve hatta farklı dozlarda oluşturdukları etkilerin karşılaştırılabilmesi mümkün olmuştur.

Literatürde, ratlarda intratekal yolla kullanılan ketorolak'ın etkin analjezik dozlarına ilişkin bilgiler tutarlı değildir. Hall ve ark.(7) subaraknoid boşluğa striknin (glisin reseptör blokeri) uygulanımı ile oluşturdukları ağrı modelinde intratekal olarak verilen 30 µg ketorolak ile analjezik etki elde ederken, Lashbrook ve ark.(4), L5-L6 seviyesindeki spinal sinirlerin ligasyonu ile oluşturdukları ağrı modelinde intratekal 100 µg ketorolak ile yeterli analjezik etki elde edemediklerini bildirmişlerdir. Tejwani ve Rattan (5) ise ratlarda *hot plate* ve *tail flick* testlerinde intratekal ketorolak ve klonidin uygulamalarının analjezik etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, ED50 değerinin ketorolak için yaklaşık olarak 400µg olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle araştırmamızda intratekal olarak uygulanan ketorolak dozları, literatürde bildirilen çelişkili dozları içerecek şekilde seçilmiştir.

Malmberg ve Yaksh (2) ratlarda intratekal yolla NSAİ uygulanmasının formalin testinde gözlenen ağrı davranışlarına etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu grupta yer alan ilaçların, hasarlanan dokudan PG salınımını önleyerek Faz I üzerine sınırlı etkiler gösterdiğini, spinal kordda PG'lerin sentezlenmesini önleyerek Faz II yanıtlarını daha güçlü bir şekilde baskıladıklarını belirtmişlerdir.

Araştırmamızda formalin enjeksiyonundan önce intratekal kateterden 50, 150 ve 400µg dozlarda uyguladığımız ketorolak, Faz I yanıtlarını benzer oranda azaltmıştır (kontrol grubuna göre yaklaşık %60 oranında). Faz I yanıtları üzerine sınırlı etkiler göstermesine rağmen ketorolak, Faz II yanıtlarını doz bağımlı olarak güçlü bir şekilde baskılamıştır. 50 µg dozunda ketorolak uygulanımı Faz II yanıtlarını kontrol grubuna göre % 65 oranında azaltırken, 150µg dozunda % 90 oranında azalmaya neden olmuştur. 150 µg ile 400 µg dozlarının Faz II yanıtlarını baskılama güçlerinde ise farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgularla, intratekal olarak verilen ketorolak'ın nosiseptif ağrıyı önlemede etkili olduğunu düşündük. Ayrıca ratlarda intratekal 150µg ketorolak uygulanması ile yeterli bir analjezi elde edildiğini ve bu dozun üzerinde verilmesinin ağrıyı önlemede herhangi bir üstünlüğü olmadığını belirlemiştir.

Coombs ve Fratkin (75) ışık mikroskobu ile yapılan nörotoksikoloji çalışmalarında sadece intratekal kateter varlığından dolayı hemoraji, fibrozis, lenfosit infiltrasyonu ve gliozis gibi histopatolojik bulguların görülebileceğini belirtmişlerdir. Ratlarda kronik intratekal kateterizasyonun etkilerini değerlendiren Sakura ve ark.(76) da spinal kordda hasarlanmaların oluşabileceğini ve ışık mikroskobunda histopatolojik bulguların görülmesine neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Araştırmamızda spinal kordun dört ayrı seviyesinden alınan örnekler ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi. Örneklerin hiçbirinde inflamasyon, fibrozis, demyelinizasyon ve gliozis bulguları gözlemlenmedi. Sadece iki denekten alınan kesitlerde kanama odakları görüldü. Bu kanamalar 3. deneğin üst ve alt servikal kord kesitlerinde, 12. deneğin torakal ve lumbal kesitlerindeydi.

Çalışmamızda patolojik bulgular gözlediğimiz deneklerden birincisi salin uyguladığımız diğeri ise 50µg ketorolak uyguladığımız gruptaydı. Yüksek doz ve konsantrasyonlar uyguladığımız iki grupta nöral yapılarda herhangi bir hasarlanma gözlenmedi. Bulgularımızı değerlendirdiğimizde spinal kord kesitlerindeki histopatolojik gözlemlerin ketorolak uygulanması ile bağlantılı olmadığını, uzun süreli kateter varlığıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Araştırmamızda salin ve ilaç uygulamalarını 20 gün süresince beş gün aralıklarla gerçekleştirdik. Çalışma süremizin hasarlanmaları değerlendirmek için yeterli olup olmadığı tartışılabilir. Cicala ve ark.(77) epidural olarak pudra içeren salin uyguladıkları hayvanlarda, enjeksiyon sonrası 4-10. günlerde belirgin inflamasyon ve hasarlanma bulgularının gözlendiğini göstermişlerdir. Gaumann ve Yaksh (33) ise ratlarda intratekal olarak verdikleri somatostatin'in nörotoksik etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, 6. günün sonunda spinal kordda nöropatolojik bulguların gözlendiğini bildirmişlerdir. Literatürdeki bu bilgilere dayanarak, çalışma süremizin nörolojik hasarlanma bulgularının oluşumu için yeterli olduğu söylenebilir.

Gallivan ve ark.(66) köpeklerde epidural olarak verilen ketorolak'ın klinik ve spinal korddaki histopatolojik etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmaları süresince hiçbir hayvanda nörolojik bir yan etki gözlememişlerdir. Histopatolojik değerlendirmelerinde spinal kordun nöral yapılarında hasarlanma bulgularının olmadığını belirtmişlerdir. Bu araştırmacıların histopatolojik bulgularıyla bizim çalışmamızdaki bulgular benzerdir. Ancak Gallivan ve ark.(66) ketorolak'ı 2.5 gün süresince ve epidural aralığa uygulamışlardır. Hem uygulama süremizin daha uzun olması, hem de ilacı subaraknoid aralığa uygulayarak spinal kord ile direkt temasını sağlamış olmamız, histopatolojik bulgularımızın değerini arttırmaktadır. Çalışmamızda yüksek doz ve konsantrasyon etkisinde kalan spinal kordda, hasarlanma bulgularının görülmemesi, ketorolak'ın insanlarda kronik ağrı tedavisi amacıyla, intratekal olarak kullanılabileceği düşüncesini yüreklendirmektedir.

Histopatolojik bulguların yokluğu bir ilacın olası nörotoksik etkiden yoksun olduğunu göstermede, yalnız başına yeterli değildir. Histopatolojik değerlendirmeleri ve spinal kord kan akımındaki değişiklikleri birlikte araştıran çalışmaların yapılması uygundur. Bununla beraber, nöropatolojik değerlendirmeler, bir ilacın klinik olarak uygulanmalarından önce güvenilirliklerinin gösterilmesinde sensitif bir adımdır.

Çalışmamızda, ketorolak, analjezik etki sağlayan dozların üzerinde kullanımında bile davranışsal yanıtları değiştirmemiş ve spinal kordda hasarlanmaya neden olmamıştır. Ketorolak trometamin kronik ağrı tedavisinde, intratekal olarak uygulanabilecek alternatif bir ilaç olabilir. Bununla birlikte, insanlar için önerilmesinden önce, tüm nörotoksikolojik değerlendirmelerin, değişik hayvan örneklerinde farklı doz ve uygulama rejimleri ile gerçekleştirilmesi gereklidir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada ratlarda intratekal yolla uygulanan ketorolak trometamin'in;

- Formalin testi ile oluşturulan nosiseptif ağrı modelinde analjezik etkinliği olduğu,
- Analjezik etki elde edilen dozların üzerinde bile davranışsal ve histopatolojik nörotoksosite bulgularına neden olmadığı belirlendi.

Ketorolak trometaminin kronik ağrı tedavisinde intratekal olarak uygulanabilecek alternatif bir ilaç olabileceği, bununla beraber, değişik hayvan örneklemelerinde farklı doz ve uygulama rejimleriyle gerçekleştirilecek ileri araştırmaların gerektiği sonucuna varıldı.

## 7. ÖZET

Bu çalışmada intratekal olarak uygulanan ketorolak trometamin'in (KT) analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi, davranışsal ve nörohistopatolojik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 28 adet erkek Wistar türü rata atlantoaksiyal membrandan PE bir kateter yerleştirildi. Kateterizasyon sonrası 5. günde rastgele olarak dört gruba ayrılan deneklere beş gün aralıklarla dört kez , salin (Grup S), 50 µg KT (Grup K50), 150 µg KT (Grup K150) ve 400 µg KT (Grup K400) uygulandı. Deneklerin salin ve ilaç uygulamalarından önce ve sonra motor fonksiyonları değerlendirildi. Formalin testi, aljeziyometrik yöntem olarak kullanıldı. Formalin testinden sonra yüksek doz eter ile sakrifiye edilen deneklerin spinal kordları laminektomi ile çıkarıldı. Spinal kordun dört seviyesinden (C<sub>3-4</sub>, C<sub>7-8</sub>, T<sub>8</sub>, L<sub>1-2</sub>) alınan kesitler ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi.

Araştırmaya alınan deneklerin bir tanesinde dördüncü günde parapleji gelişti ve çalışma dışı bırakıldı. Salin ve ilaç uygulamaları deneklerin motor fonksiyonlarını etkilemedi. Salin grubuyla karşılaştırıldığında ketorolak'ın tüm dozlarda formalin testinin birinci ve ikinci fazındaki yanıtları azalttığı bulundu ( $p < 0.008$ ). Tedavi gruplarının faz I üzerine etkileri arasında fark bulunmadı. Ketorolak'ın Faz II yanıtları üzerine etkileri karşılaştırıldığında Grup K150 ve Grup K400'daki yanıtların Grup K50'de gözlenenlere göre anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $p < 0.008$ ). Grup K150 ve Grup K400'nın Faz II yanıtlarında anlamlı fark bulunmadı. Spinal kordun histopatolojik değerlendirmesinde biri Grup S, diğeri Grup K50'de olan iki denekte kanama odakları gözlemlendi.

Intratekal olarak uygulanan ketorolak analjezik etkiye sahiptir. Kronik olarak analjezik etki oluşturan dozların üzerinde verilmeleri ile dahi davranışsal ve histopatolojik olarak nörolojik hasarlanmaya neden olmamıştır. Ketorolak, kronik ağrı tedavisinde intratekal olarak uygulanabilecek alternatif bir ilaç olabilir. Ancak değişik hayvan örneklemelerinde farklı uygulama rejimleriyle gerçekleştirilecek ileri araştırmalara gereksinim vardır.

## 8. SUMMARY

The objective of this study was to assess the analgesic effectiveness of ketorolac tromethamine (KT) used intrathecally and also to determine its behavioral effects and evaluate the histopathologic changes of the spinal cord.

In this study a polyethylene (PE) catheter was placed at the atlantoaxial membrane of 28 male Wistar rats. On the fifth day of catheterization the subjects were randomly divided into four groups and four times five days apart saline ( group S ), 50 µg KT( group K50 ), 150 µg KT( group K150 ) and 400 µg KT ( group K400 ) were applied. The motor functions of the subjects were evaluated before and after saline or ketorolac administration. As the algometric method, formalin test was used. After the formalin test , the subjects were sacrificed by using high doses of ether and their spinal cords were obtained by laminectomy. Then the sections of the spinal cord taken at four different levels as C<sub>3-4</sub>, C<sub>7-8</sub>, T<sub>8</sub>, and L<sub>1-2</sub>, were examined under the light microscope.

One of the subjects in group K150 was paraplegic at the fourth day and therefore excluded from the study. Motor functions were not affected by saline or drug administrations. Compared to saline, decreased responses to the phases I and II of formalin test were obtained for all doses of ketorolac ( $p < 0.008$ ). There was no significant difference between the drug groups on the responses to phase I. However responses to phase II were significantly decreased in groups K150 and K400 when compared with the group K50 ( $p < 0.008$ ). There were no significant differences between groups K150 and K400 on the responses to phase II. The histopathological examination of the spinal cord revealed hemorrhage in two of the subjects ; one of them being in group S and the other one being in group K50.

Intrathecal administration of ketorolac produces analgesic effects. Given at larger doses then the ones causing chronic analgesic effects, no histopathological neurological defects were observed and no behavioral changes were noted. Ketorolac can be an alternative drug for intrathecal usage in the treatment of chronic pain. However ; further studies are needed in other animal species with different treatment regimens.

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Staas PS, Dougherty PM. Spinal analgesics: present and future. In: P.Prithvi R.(ed). **Practical management of pain**. Third edition. St.Louis, Mosby; 2000:513-522
- 2- Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in rat. **J Pharmacol Exp Ther** 1992;263:136-146
- 3- Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91,U50488H, and L-PIA on the formalin test and isobolographic analysis of the NSAI interaction. **Anesthesiology** 1993;79:270-281
- 4- Lashbrook JM, Ossipov MH, Hunter JC, Raffa RB, Tallarida RJ, Porreca F. Synergistic antiallodinic effects of spinal morphine with ketorolac and selective COX1 and COX2 inhibitors in nerve-injured rats. **Pain** 1999;82:65-72
- 5- Tejwani GA, Rattan AK. Antagonism of antinociception produced by intrathecal clonidine by ketorolac in the rat: the role of the opioid system. **Anesth Analg** 2000;90:1152-6
- 6- Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. Previous administration of indometacin or naloxone did not influence ketorolac antinociception in mice. **Anesth Analg** 1993;77:750-753
- 7- Hall SR, Milne B, Loomis C. Spinal action of ketorolac, S(+) and R(-) ibuprofen on non-noxious activation of the catechol oxidation in the rat locus coeruleus. **Anesthesiology** 1999;90:165-73
- 8- Southall MD, Micheal RL, Vasko MR. Intrathecal NSAIDs attenuate inflammation-induced neuropeptide release from rat spinal cord slices. **Pain** 1998;78:39-48
- 9- Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). **Anesth Analg** 1999;88:797-809
- 10- Kayhan Z.Ağrı. In: **Klinik anestezi**. 2.Baskı.İstanbul. Logos yayıncılık. 1997:759-786
- 11- Benjamin WJ. Pain mechanism: Anatomy, physiology and neurochemistry. In: P.Prithvi R. (ed). **Practical management of pain**. Third edition. St.Louis, Mosby; 2000:117-143

- 12- Raj PP. Ağrı taksonomisi. In: Erdine S. (ed). **Ağrı**. 1.Baskı.İstanbul, Nobel kitapevi; 2000:12-19
- 13- Heavner JE, Willis WD. Pain pathways:anatomy and physiology. In: P Prithvi R. (ed).**Practical management of pain**.Third edition. St.Louis, Mosby; 2000:107-115
- 14- Devor M. Sinir hasarıyla ilişkili ağrı mekanizmaları. In: Erdine S.(ed).1.Baskı. **Ağrı**. İstanbul, Nobel kitapevi; 2000:30-39
- 15- Dickenson AH: Spinal cord pharmacology of pain. **Br J Anaesth 1995**;75:193-200
- 16- Erdine S. Ağrı mekanizmaları. In: **Ağrı**. 1.Baskı.İstanbul, Nobel kitapevi; 2000:20-29
- 17- Aydınlı I. Analjezik kullanım ilkeleri.In: Erdine S.(ed) **Ağrı**. 1.Baskı.İstanbul,Nobel kitapevi; 2000:479- 484
- 18- Sullivan S, Hill C. The story of spinal anesthesia. **Newsletter of the Newyork State Society of Anesthesiologist, 1998**
- 19- LaMotte C, Pert C, Synder S. Opiate receptor binding in primate spinal cord:distribution and changes after dorsal root section. **Brain Res 1976**;112:407-412
- 20- Erdine S. İntraspinal analjezikler. In:**Ağrı**. 1.Baskı. İstanbul, Nobel kitapevi; 2000:625-641
- 21- Butterworth JF, Strichartz G. Molecular mechanisms of local anesthesia: A Review. **Anesthesiology 1990**;72:711-34
- 22- Lynch C, Pancrazio JJ. Snails,spider and stereospecifity-Is there a role for calcium channels in anesthetic mechanism? **Anesthesiology 1994**;81:1-5
- 23- Keiichi O, Mikito K, Osamo S, Hiroshi I, Namiki A. Spinal antinociceptive action of an N-Type Voltage-dependent calcium channel blocker and synergistic interaction with morphine. **Anesthesiology 1996**;84:636-43
- 24- Choe H, Kim JS, Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS. Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. **Anesth Analg 1998**;86:786-790
- 25- Coderre TJ, Empel IV. The utility of excitatory aminoacid antagonists as analgesic agents I.Comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests. **Pain 1994**;59:345-352

- 26-Christopher WM, Alan C, Alice AL. Neurokinin and NMDA antagonists (but not a kainic acid antagonist) are antinociceptive in the mouse formalin model. **Pain** 1991;44:179-185
- 27-Serrao JM, Marks RL, Morley SJ, Goodchild CS. Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain:a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. **Pain** 1992;48:5-12
- 28-Albright AL, Barron WB, Fasick MP, Polinko P, Janosky J. Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. **JAMA** 1993;270:2475-2477
- 29-Micheal JC, Laurence EM. Intrathecal and epidural administration of opioids **Anesthesiology** 1984;61:276-310
- 30-Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. **Pain** 1995;61:391-399.
- 31-Coombs DW, Saunders RL, Fratkin JD, Jensen LE, Murphy CA. Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain. **J Neurosurg** 1986;64:890-894
- 32-Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assesment of intrathecal neostigmine mehylsulphate in humans. **Anesthesiology** 1995;82:331-343
- 33-Gaumann DM, Yaksh TL. Intrathecal somatostatin in rats: Antinociception only in the presence of toxic effects. **Anesthesiology** 1988;68:733-742
- 34-Mollenhot P, Rawal N, Gordh T, Olsson Y. Intrathecal and epidural somatostatin for patients with cancer. **Anesthesiology** 1994;81:534-542
- 35-Oku R, Satoh M, Takagi H. Release of substance P from the spinal dorsal horn is enhanced in polyarthritic rats. **Neuroscience Lett.**,1987;74:315-319
- 36-Leslie JB, Watkins D, Eicosanoids in the central nervous system. **J Neurosurg** 1985; 63:659-668
- 37-Jurna I, Spohor B, Bock R. Intrathecal injection of acetylsalicylic acid, salicylic acid and indometacin depresses C fibre-evoked activity in the rat thalamus and spinal cord. **Pain** 1992;49:249-256
- 38-Malmberg AB, Yaksh TL. Hiperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. **Science** 1992;257:1276-1279
- 39-Devoghel JG. Small intrathecal doses of lysine acetylsalicylate relieve intractable pain in man. **J Int Med Res** 1983;11:90-91

- 40-Pellerin M, Hardly F, Abergel A, Boule D, Palacci JH, Babinet P. Chronic refractory pain in cancer patients: Value of the spinal injection of lysine acetylsalicylate. **Presse Med** 1987;16:1465-1468
- 41-Lauretti GR, Reis MP, Mattos A, Gomes JMA, Oliveira AM, Pereira NL. Epidural nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain. **Anesth Analg** 1998;86:117-118
- 42-Micaela M, Buckley T, Brogden RN. Ketorolac: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic. **Drugs** 1990;39:86-109
- 43-Jane CG, Rex NB. Ketorolac: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. **Drugs** 1997; 53(1):139-188
- 44-Timothy JM, Patricia SP, Stephen TM, Gebhart GF. Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. **Anesthesiology** 1994;80:1094-1101
- 45-Granados V, Flore FJ, Castaneda G, Lopez- FJ. Evidence for the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. **Eur J Pharmacol** 1995;24:277-281
- 46-McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. **Pain** 1994;59:9-43
- 47-Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. **Anesth Analg** 2001;92(6):1569-75
- 48-Kenny GNC. Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Drugs** 1992;44:31-37
- 49-Myers RR, Sommer C. Methodology for spinal neurotoxicity studies. **Regional Anesthesia** 1993;18:439-47
- 50-Miranda HF, Bustamente D, Kramer V. Antinociceptive effects of Ca channel blockers. **Eur J Pharmacol** 1992;217:137-41
- 51-Albe-Fessard D, Giamberardino MA, Rampin O. Comparison of different animal models of chronic pain. **Adv Pain Res Ther** 1990;13:11-25
- 52-Ryan SM, Watkins LR, Mayer DJ, Maier SF. Spinal pain suppression mechanism may differ for phasic and tonic pain. **Brain Res** 1985;334:172-175

- 53-Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test : an evaluation of the method. **Pain** 1992;51:5-17
- 54-Rosland JH, Tjolsen A, Maehle B, Hole K. The formalin test in mice-effect of formalin concentration. **Pain** 1990;42:235-242
- 55-Heapy CG, Jamieson A, Russel NJW. Afferent C-fibre and A-delta activity in models of inflammation. **Br J Pharmacol** 1987;90:164
- 56-Rosland JH. The formalin test in mice:the influence of ambient temperature. **Pain** 1991; 45:211-216
- 57-Berge OG, Garcia-Cabrera I, Furset K. Hyperbaric exposure and morphine alters the pattern of behavior in the formalin test. **Pharmacol Biochem Behav** 1991;40:197-201
- 58-Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. **Anesthesiology** 1994;81:1198-1205
- 59-Dickenson AH, Sullivan AF. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. **Pain** 1987;30:346-360
- 60-Wingard BD. **Rat dissection manual**. The Johns Hopkins University Press. 1999:5-40
- 61-Sharp PE, LaRegina MC. Important biological features. Sharp PE, LaRegina MC. **The Laboratory Animal Pocket Reference Series: The Laboratory Rat**. CRC Press. 1998:12-13
- 62-Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. **Physiology Behavior** 1976;17:1031-1036
- 63-Yamamoto T, Yaksh TL. Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. **Anesthesiology** 1992;77:757-63
- 64-Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Ketamin and midazolam neurotoxicity in the rat. **Anesthesiology** 1991;75:91-97
- 65-Rawal N, Nuutien L, Raj P, Lovering S, Gobuty AH. Behavioral and histopathologic effects following intrathecal administration of butorphanol, sufentanyl and nalbuphine in sheep. **Anesthesiology** 1991;75:1025-1034

- 66- Gallivan ST, Johnston SA, Broadstone RV, Jortner BS, Reimer M. The clinical, cerebrospinal fluid and histopathologic effects of epidural ketorolac in dogs. **Veterinary Surgery** 2000;29:436-441
- 67- Yaksh TL, Grafe MR, Malkmus S, Rathbun M, Eisenach JC. Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs. **Anesthesiology** 1995;82:412-27
- 68- Karlsten R, Gordh T, Svensson BJ. A neurotoxicologic evaluation of the spinal cord after chronic intrathecal injection of R-phenylisopropyl adenosine (R-PIA) in the rat. **Anesth Analgesia** 1993;77:731-6
- 69- Gordh T, Post C, Yngve O. Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine and a substance P-antagonist on rat spinal cord and nerve roots: Light and electron microscopic observations after chronic intrathecal administration. **Anesth Analg** 1986;65:1303-11
- 70- Chiari A, Yaksh TL, Myers RR, Provencher J, Moore L, Lee C, Eisenach JC. Preclinical toxicity screening of intrathecal adenosine in rats and dogs. **Anesthesiology** 1999;91:824- 832
- 71- Svensson BA, Alari L, Post C. Repeated intrathecal injections of dezocine produce antinociception without evidence for neurotoxicity in the rat: A study of morphometric evaluation of spinal cord histology. **Anesth Analg** 1992;75:392-9
- 72- Bahar M, Rosen M, Vickers D. Chronic cannulation of the intradural or extradural space in the rat. **Br J Anaesth** 1984;56:405-10
- 73- Storkson RV, Kjorsvik A, Tjolen A, Hole K. Lumbar catheterization of the spinal subarachnoid space in the rat. **Journal of Neuroscience Methods** 1996;65:167-172
- 74- Aldrete JA, Vascello LA, Ghaly R, Tomlin D. Paraplegia in a patient with an intrathecal catheter and a spinal cord stimulator. **Anesthesiology** 1994;81:1542-5
- 75- Coombs DW, Fratkin JD. Neurotoxicology of spinal agents. **Anesthesiology** 1987; 66:724-26
- 76- Sakura S, Hashimoto K, Bollen AW, Ciriales R, Drasner K. Intrathecal catheterization in the rat. **Anesthesiology** 1996;85:1184-9
- 77- Cicala RS, Turner R, Moran E, Henley R, Wong R, Evans J. Methylprednisolone acetate does not cause inflammatory changes in the epidural space. **Anesthesiology** 1990;72: 556-558

Sayı: 16

Tarih: 31.05.2004

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Fakültemiz Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'nun 28.05.2001 tarih ve 2001/06/04 nolu toplantısında görüşülen Anesteziyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Ayben KORKMAZ'ın sorumlu olduğu "Ratlarda Intraspinal Yolla Analjezi Oluşturan Farklı Dozlarda Ketorolak Frometamin Uygulamalarının Spinal Kord Üzerine Histopatolojik Etkilerinin Değerlendirilmesi" isimli çalışma aşağıdaki öneri ile birlikte oy birliği ile kabul edilmiştir.

**Araştırmacıya Öneri:**

Deney sırasında hayvan kaybına fazla olacağı öngörüsü ile, araştırmacı gruplarda 10 ar hayvan kullanılabilir. Daha fazla hayvan kullanabilmek için etik kurula gerekçeli olarak bu konudaki istek sunulmalıdır.



Doç. Dr. Atay ATABEY  
Deney Hayvanı  
Araştırmaları Etik Kurulu  
Başkanı

Fak. Sek. Bir.  
31.5

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ