



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DENEYSEL AKUT AĞRI MODELİNDE NORADRENERJİK,
SEROTONERJİK VE OPIOİDERJİK RESEPTÖRLERİN
TRAMADOLÜN ANALJEZİK ETKİNLİĞİNE KATKILARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet SARI

UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Ateş DUMAN

KONYA 2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DENEYSEL AKUT AĞRI MODELİNDE NORADRENERJİK,
SEROTONERJİK VE OPIOİDERJİK RESEPTÖRLERİN
TRAMADOLÜN ANALJEZİK ETKİNLİĞİNE KATKILARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet SARI

UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Ateş DUMAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19102057 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince Anestezi ve Yoğun Bakım disiplinin temel değerlerini öğrendiğim, manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, klinik dışında insani ilişkilerde ve akademik çalışmalarda da yol göstericim olan saygıdeğer hocalarım; başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Jale Bengi ÇELİK ve tez danışmanım Prof. Dr. Ateş DUMANhocam olmak üzere kliniğimiz öğretim üyelerinden Prof. Dr. Bahar Öç, Prof. Dr. İnci KARA, Doç. Dr. Oğuzhan Arun, Doç. Dr. İbrahim Özkan Önal, Doç. Dr. Faruk Çicekci, Doç. Dr. İskender KARA, Doç. Dr. Mehmet SARGIN, Dr. Öğr. Üy. Emine Arslanlar, Dr. Öğr. Üy. Mehmet Selçuk ULUER hocalarıma, tez sürecimde verdiği destekten ötürü FarmakologDr. Öğr. Üyesi Şengal BAĞCI TAYLAN ve Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMANhocalarım,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Beni yetiştiren, hayatım boyunca her konuda desteğini, yardımını, sevgisini, sabrını esirgemeyen babam Musa Sarı, annem Hatice Sarı ve kardeşlerime,

Varlığınıhiç bir şeye değişmeyeceğim, her türlü fedakarlığı gösteren, hayatımı güzelleştiren ve anlam katan eşim Münevver Sarı'ya sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

İçindekiler

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
1. RESİM ve ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
2. TABLO DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ	1
1.1. AĞRI	2
1.1.1. Ağrının tarihçesi	2
1.1.2. Ağrı mekanizması ve iletimi.....	3
1.2. Ağrı Teorileri.....	4
1.2.1. Ağrı iletimi ve Nöronlar	5
1.2.2. Nosisepsiyon	7
1.2.2.3.Nosiseptif Çıkıcı Sistemler	8
1.2.2.3.1.Sipinotalamik Yol	8
1.2.2.3.2.Sipinoretiküler Yol.....	8
1.2.2.3.3.Sipinomezenseflik Yol	9
1.2.2.3.4.Dorsal Kolon Yolu.....	9
1.2.2.3.5.Sipinohipotalamik Yol.....	9
1.2.2.4.Antinosiseptif İnci Sistemler	9
1.2.3. Ağrı ile ilgili Terimler	10
1.2.4. Ağrı Tipleri	11
1.2.4.1. Akut Ağrı	11
1.2.5. Ağrıya Sistemik Yanıtlar	11
1.2.5 Ağrı tedavisinde Farmakolojik yaklaşım.....	13
1.2.5.1. Non-Steroida Anti-inflamatuar Anajlar	14
1.2.5.2. Opioidler.....	15
1.2.5.3. Tramadol	19
1.2.5.3.1. Tramadol ve Klinik Kullanımı	23
1.2.5.4. Ondansetron.....	25
1.2.5.5. Yohimbin	26
1.2.5.6. Nalokson.....	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
2.1. Denekler.....	28

2.1.2. İlaçların hazırlanması	28
2.1.3. Deneklerin hazırlanması, grupların oluşturulması ve ilaç uygulamaları	28
2.2. Değerlendirme yöntemleri.....	29
3. BULGULAR.....	31
3.1. Çalışma çıktıları ve istatistiksel değerlendirme	31
4. TARTIŞMA	36
5. SONUÇ	39
6. KAYNAKLAR.....	40
7. ÖZET	45
9. ÖZGEÇMİŞ.....	50



1. RESİM ve ŞEKİL DİZİNİ

Resim 1 Plantar test cihazı

Resim 2. Plantar Test cihazı ve ratlar

Resim 1.3: Elektron mikroskopi görüntüsü

Şekil 1. Ağrı mekanizmaları ve ilaçlar

Şekil 2. Nosiseptörler

Şekil 3. Araşidonik asit ve metebolizması

Şekil 4. Tramadol ve enantiomerleri

Şekil-5. 1,3,5 ve 7.Grupların zamana Bağlı Ölçümleri

Şekil-6. 2,4,6 ve 8.Grupların zamana Bağlı Ölçümleri

2. TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Ağrının sistemler üzerine etkisi

Tablo 2. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri

Tablo 3. Araştırmaya katılan bütün gruplara ait betimsel istatistikler

Tablo 4. 1-3-5-7. grupların ölçüm sonuçları karşılaştırmasına ilişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Tablo 5. 2-4-6-8. grupların ölçüm sonuçları karşılaştırmasına ilişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Tablo 6. 1-2. grupların yüzde ölçüm sonuçları karşılaştırmasına ilişkin Test Sonuçları



SİMGELER VE KISALTMALAR

°C :Santigrad derece

cc: Santimetreküp

cm: Santimetre

Cu: Bakır

dk: Dakika

g/dl: Gram/ Desilitre

Hg: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

K: Potasyum

1. GİRİŞ

Ağrı birçok hastalığın belirtisidir ve çeşitli nedenlerden (cerrahi işlem, travma, inflamasyon, kronik hastalıklar vb.) kaynaklanabilir. Tedavisi hem tıbben hem de ülke ekonomisi açısından oldukça önem arz etmektedir(1). Ağrı bireyi fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden etkilediği için kontrol altına alınması gereklidir. Bireylerin yaşadığı ağrı uyku düzenini, aile yaşantısını, sosyal yaşantısını, iş verimini ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürmesini etkileyerek yaşam kalitesini düşürür. Ağrının kontrol altına alınması bireyin rahatlaması, yaşam kalitesinin yükseltilmesi, komplikasyonların azaltılması ve hastanede yatış süresinin kısaltılması açısından önemlidir(2, 3). Ağrı kontrolünde analjezik tedavisi, çabuk etki göstermesi ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ağrının giderilmesinde en çok tercih edilen tedavi yöntemidir (4).

En güçlü analjeziklerden olduğu bilinen Morfin, birçok analjeziğin değerlendirilmesinde referans ilaç olarak kabul edilir (5, 6). Opioid kullanımına bağlı en sık izlenen yan etkiler bulantı-kusma ve konstipasyon ve en korkulan yan etkisi ise solunum depresyonudur. Tolerans, fiziksel ve psikik bağımlılık gelişmesi ise opioid tedavisinde öneml tehlikelerdir(6).

Tramadol, hem akut hem de kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili biranaljeziktir. Zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem denon-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak, noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Böylece endojen analjezi sistemini, hem opioid agonist mekanizma ile hem monoaminergik etki ile potansiyelize etmektedir(7).

Tramadol ile ilgili çeşitli modellerde deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda günümüzde tramadol akut ve kronik ağrı tedavisinde sık kullanılan bir analjezik olma özelliği kazanmışsa da tramadolün farklı noisiseptörlere etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile ratlardatermal hiperaljezi yöntemi kullanılarak oluşturulanağrı modelinde, tramadolün opioidergik, noradrenergik ve serotonergik etkinliğinin adrenergik antagonist olan yohimbin, 5-HT reseptör antagonisti ondansetron ve opioid reseptör antagonisti nolakson kullanılarak

bu mekanizmaların stimulus ile oluşturulan akut ağrıdaki analjezik etkisine katkısını göstermeyi amaçladık.

1.1. AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili yada bir hasar gibi tarif edilen hoş gitmeyen duyuşal ve duygusal deneyim olarak tarif etmektedir(8). Sözel olarak iletişim kurulamaması, bir kişinin acı çekmediği ve uygun bir ağrı kesici tedaviye ihtiyaç duymayacağı anlamına gelmez. Ağrı her zaman öznedir. Her birey, erken yaşamında hasarla ilgili deneyimler yoluyla ağrı kelimesinin uygulanışını öğrenir. Biyologlar ağrıya neden olan uyarıların dokuya zarar verebileceğini kabul eder. Buna göre, ağrı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkilendirilir. Kuşkusuz vücudun bir ya da birden fazla bölgesinin duyusudur. Aynı zamanda her zaman hoş gitmeyen duygusal bir deneyimdir. İğnelenme gibi hoş gitmeyen ağrıya benzeyen deneyimler ağrı olarak adlandırılmamalıdır. Hoş gitmeyen anormal deneyimler (disestezi) de bazen ağrı olarak nitelendirilebilir.

Birçok kişi doku hasarı veya olası herhangi bir patofizyolojik neden olmadan ağrısı olduğunu söyler; genellikle bu psikolojik nedenlerden kaynaklıdır. Öznel olarak ele alındığında deneyimlerini doku hasarı nedeniyle oluşan ağrıdan ayırmanın genellikle bir yolu yoktur. Deneyimlerini ağrı olarak görürlerse ve doku hasarının neden olduğu ağrı ile aynı olduğunu bildirirlerse, ağrı olarak kabul edilmelidir. Bu tanım, ağrıyı uyarana bağlamayı önler. Nosiseptör ve nosiseptif yollarda zararlı bir uyarı tarafından indüklenen aktivite, her zaman psikolojik bir durum olan ağrı değildir, ancak ağrı sıklıkla fiziksel uyarana bağlıdır(9).

1.1.1. Ağrının tarihçesi

Taş tabletlere kaydedilen eski uygarlıklar ağrı ve kullanılan tedavileri açıklar: basınç, ısı, su ve güneş. İlk insanlar ağrıyı kötülük, büyü ve şeytanlara ilişkilendirmiştir. Ağrı tedavisi otlar, ayinler ve törenler kullanan büyücülerin, şamanların, rahiplerin ve rahibelerin sorumluluğundaydı(10).

Doğu tıbbi veya geleneksel Çin tıbbında ağrı terimi ilk kez 3000 yıldan fazla bir süre önce tarihi tıp kitabı ‘‘Huang Di Nei Jing’’de ilk kez bahsedilmiştir. Veith

tarafından 1966'da Sarı İmparatorun Dahili Tıp Klasığı şeklinde ve 2001 yılında Zhu tarafından Sarı İmparatorun Tıbbi Klasığı olarak İngilizce'ye çevrilmiştir.GÇT ağrının yin ve yang arasındaki dengesizliğin bir sonucu olduğuna inanıyordu. Bu tanım muhtemelen tıbbi literatürde nosiseptif ve inflamatuvar ağrının belirti ve bulgularının ilk açıklamasıydı.GÇTağrının tedavisi farmakolojik veya farmakolojik olmayan yaklaşımlardan bağımsız olarak, akupunktur analjezisiuygulamasıda dahil olmak üzere yin ve yang arasındaki dengenin yeniden sağlanmasına odaklanmıştır(11, 12).

Batı ülkelerinde, ağrı tanımı ilk kez Homer destanlarında, İlyada ve Odyssey'de, antik Yunan'da MÖ 8. yüzyıldan itibaren ortaya çıkmıştır.Occidental tıp literatüründe ortaya çıkan ağrı terimi, kendisi ve takipçileri Hipokrat Koleksiyonu'nu yayınladıklarında Hipokrat dönemine (MÖ 5. yüzyıl) kadar uzanabilir(13).

17. ve 18. yüzyıllarda bedenin ve duyuların incelenmesi merak kaynağı olmaya devam etti. 1664'te Fransız filozof Rene Descartes' bugünde hala kullanılan "ağrı yolağı" terimini kullandı. Descartes, ayakla temas eden ateş parçacıklarının beyne nasıl gittiğini gösterdi ve ağrı hissini bir zilin ziliyle karşılaştırdı(14).

19. yüzyılda ağrı terapisindeki ilerlemelerin yolunu açan bir bilim dalı olarak, Ağrı Bilim Dalı ortaya çıktı. Doktor-bilim adamları, afyon, morfin, kodein ve kokainin ağrıyı tedavi etmek için kullanılabileceğini keşfettiler. Bu ilaçlar bugüne kadar en yaygın kullanılan analjezikolan aspirinin geliştirilmesini sağladı. Çok geçmeden, hem genel hem de bölgesel anestezi - ameliyat sırasında analjezikleruygulandı(10).

1.1.2. Ağrı mekanizması ve iletimi

Nosisepsiyon, uzmanlaşmış periferik reseptörlerin (nosiseptörler) dokuya potansiyel olarak zarar veren uyaranlarla (örn. Mekanik [tümör büyümesi, insizyon], termal [sıcak veya soğuk] veya kimyasal [iskemi veya enfeksiyon]) aktivasyonunu tanımlayan fizyolojik süreçtir.Her bir uyaran türüne yanıt veren nosiseptörlere ek olarak, çoklu modalitelere yanıt veren çok modlu nosiseptörler vardır. Ağrı, sadece nosiseptif yolların aktivasyonundan değil, aynı zamanda doku hasarını takiben somatosensör işlemedeki değişikliklerden ve psikososyal faktörlerden de etkilenen bilinçli bir deneyimdir.Bir uyaran tespit edildiğinde, aksonal membran üzerinde

eksprese edilen transdüksiyon kanallarının (örn. Geçici reseptör potansiyeli [TRP] kanalları) aktivasyonu yoluyla bir elektriksel sinir sinyaline dönüştürülür(transdüksiyon).Bu aksiyon potansiyelleri, miyelinsiz (C) veya ince miyelinli (A delta) sinir liflerinin aksonları boyunca spesifik yollardan (iletim) iletilir.Modülasyon terimibazı durumlarda ağrı sinyalleri rahatsız edici olarak algılanmadan önce (persepsiyon)periferik ve merkezi sinir sistemler (örn., Çok sayıda nörotransmitter bırakan intrinsik omurga nöronları) içindeki intrinsik inhibitör aktivite yoluyla ağrı sinyallerinin zayıflaması anlamına gelir. Ancak bazı ağrı vakalarından bu süreçte sinyallerde bir çoğaltılma meydana gelebilir. Patolojik ağrı periferik ve/veya merkezi sinir sistemlerindeki hasarın veya hastalığa bağlı değişikliklerin bir sonucu olarak ağrı sinyalinin artmasına neden olur. Sinir sistemi hasarından kaynaklanan patolojik ağrının bir örneği periferik sensitizasyonudur. Bu ağrı şekli, yaralı sinirlerde ve dorsal kök gangliyon hücrelerinde spontan ektopik aktivitenin gelişmesi ve ayrıca uyaranlara karşı artan duyarlılık ile karakterizedir.(15)

Ağrı afferent ağrı yolundan algılanır (16, 17). Ağrı deneyiminde çoklu kortikal ve subkortikal yapılar yer alır (18). Hastalık, yaralanma veya cerrahiden kaynaklanan son doku hasarı, lokal enflamatuar aracılardan (örn. bradikinin, P maddesi, prostaglandinler, potasyum, histamin ve serotonin) salınmasını başlatır. Bu aracılardan primer hiperaljeziye (ağrılı uyaranlara karşı arttırılmış duyarlılık) veya allodini'ye (zararlı olmayan uyaranlarla ağrının yanlış algılanmasına) neden olabilir. Omurga N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin glutamat aktivasyonu nedeniyle merkezi sinir sistemindeki nöronların artan uyarılabilirliği ağrı algısını şiddetlendirebilir (ikincil hiperaljezi) (19). Önceden var olan bir kronik ağrı sendromu, nöropati veya miyopatisi olan hastalarda, hiperaljezi veya allodini nedeniyle başlangıçtaki ağrının alevlenmesi gelişebilir.

1.2. Ağrı Teorileri

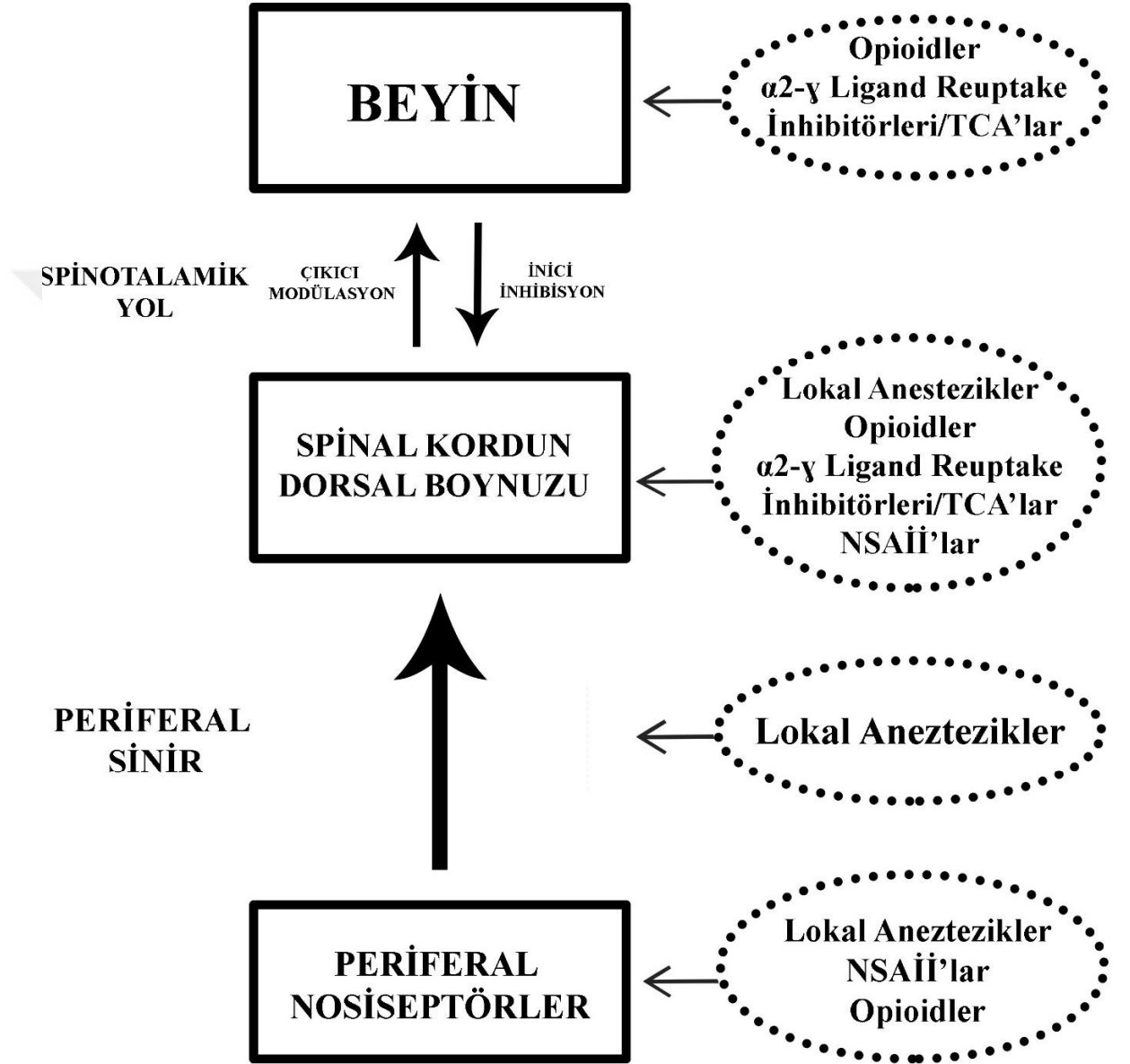
Özgüllük Teorisi, her bir somatosensoriyel modalite için özel yolların varlığını ifade eder.Özgüllük Teorisinin temel ilkesi, her modalitenin belirli bir uyarana duyarlı belirli bir reseptöre ve ilişkili duyu lifine (birincil afferent) sahip olmasıdır(20).Bu fikirler birkaç bin yıldır öne sürülmüş, ancak 19. yüzyılda Batı Avrupa'daki fizyologlar tarafından deneysel olarak test edilmiş ve resmi olarak bir teori olarak kabul edilmiştir.

1.2.1. Ağrı iletimi ve Nöronlar

Ağrı algısı, periferik sinir sistemi (PNS) ve santral sinir sistemi (CNS) içinde meydana gelen bir dizi sinyal olayından kaynaklanır(21). Transdüksiyon, zararlı uyarıların PNS içinde elektriksel aktiviteye dönüştürülme süreci periferik nosiseptörler olarak bilinen özel sinir uçlarının aktivasyonu ile başlar(22). Ağrılı uyarılar, periferik nosiseptif afferent içinde iyon kanallarının açılmasına ve iyonların hücre zarlarından akmasına neden olur. Yeterince güçlü uyarı, omuriliğin dorsal boynuzuna periferik afferentler yoluyla yürütülen depolarizasyon ve aksiyon potansiyellerinin üretilmesi ile sonuçlanır. Her aksiyon potansiyeli, uyarıcı nörotransmitterlerin (örn., Glutamat), nöropeptitlerin (örn., P maddesi) ve nöromodülatörlerin (örn., Beyin kaynaklı nörotrofik faktör [BDNF]) akson terminallerinden dorsal boynuz içindeki sinaps içine salınmasını sağlar(23). Bu nörotransmitterler / modülatörler daha sonra N-metil-D aspartik asit (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazolpropiyonik asit (AMPA), G-protein bağlı reseptörler ve tirozin kinaz reseptörleri dahil olmak üzere post sinaptik sinir terminalindeki reseptörlere bağlanır ve bunları aktive eder. Pre-sinaptik aksiyon potansiyelleri yeterli bir frekans ve sürede meydana gelirse, post-sinaptik terminaldeki aktivite de artarak başka bir aksiyon potansiyeli yayılır. Dorsal boynuzda üretilen impulslar artan yollardan (örn. Spinootalamik yol) ve sonuç olarak sinyallerin işlendiği ve ağrının algılandığı beyine giderler.

Bradikinin, prostaglandin E₂, sinir growth faktörü ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) dahil olmak üzere pro-enflamatuar faktörlerin salınması nedeniyle doku hasarı meydana geldiğinde periferik nosiseptif afferent aktivite artabilir(24). Bu mediatörler nöronal terminaller üzerindeki spesifik reseptörlere bağlandığında, hassasiyetin değişmesine neden olan bir dizi olayı başlatır(25). Spesifik olarak, bu enflamatuar mediatörler primer afferentleri doğrudan sodyum iyon kanallarını aktive ederek depolarize edebilirler, ancak çoğu durumda sinir terminalini doğrudan aktive etmek yerine hassaslaştırır (yani aktivasyon eşiğini düşürürler). Ayrıca, geleneksel olarak destek hücreleri olarak düşünülen glial hücrelerin (Schwann hücreleri, mikrogliya, astrositler ve oligodendrositler), periferik doku hasarını takiben artan nosisepsiyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir role sahip oldukları bilinmektedir(26). Normal koşullar altında, glial hücreler hareketsizdir. Ancak doku hasarı veya inflamasyon ile aktive olduğunda, glial hücreler hücreler için nöropatik

ağrı dahil olmak üzere gelişmiş ağrı durumlarının başlangıcında ve sürdürülmesinde rol oynadığını düşünülen ve sinirleri doğrudan uyarılabilirliğini artıran TNF-a, interlökin (IL) -1, nitrik oksit, araşidonik asit ve uyarıcı amino asitler gibi çeşitli nosiseptif duyarlılaştırma ajanlarını serbest bırakabilir(27).



Şekil 1. Ağrı mekanizmaları ve ilaçlar

Periferel nosiseptif afferent aktivasyon, bir enflamatuvar yanıtı takiben duyuşal sinirler içindeki belirli iyon kanallarının ve sinaptik modölatörlerin

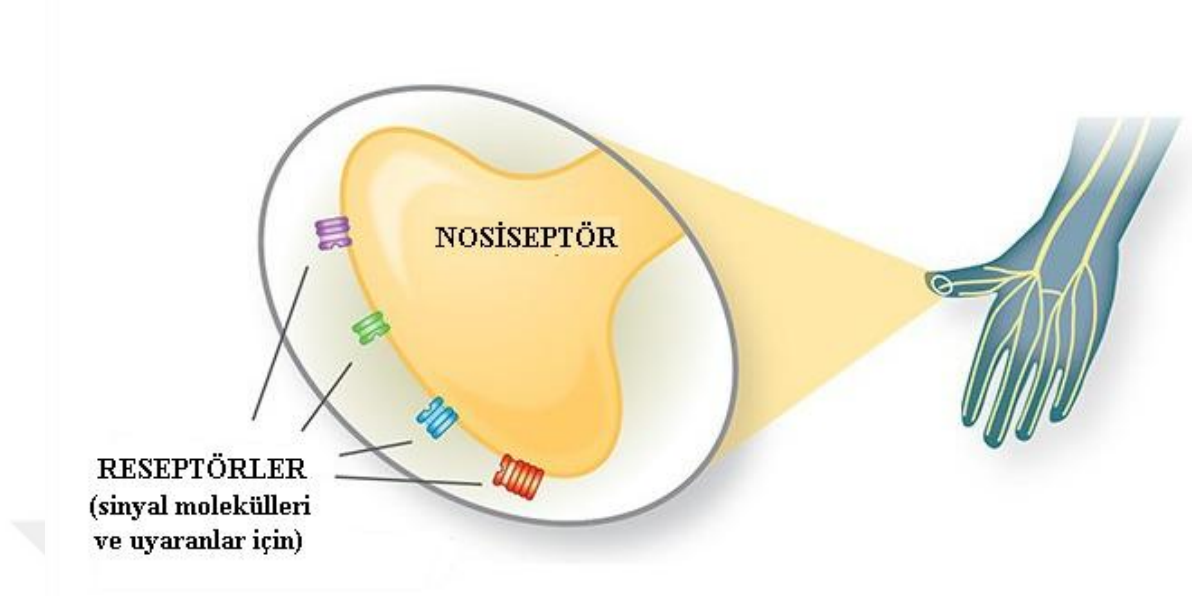
ekspresyonundaki değişikliklerle de arttırılabilir. Bu değişiklikler arasında, periferik nosiseptör terminallerinde ısıya duyarlı geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV1) kanalının artmış seviyeleri ve sinaptik modölatör BDNF'in yükselmeleri yer alır. Bu değişiklikler, spinal kord imputunu artırır ve artan uyarılabilirlik durumu ve nosiseptif imputa karşı artan hassasiyet (periferik duyarlılaşma) oluşturur(28).

Ağrı kolaylaştırıcı girdiye karşı koymak için, azalan ağrı bastırma yollarının aktivasyonu, bir uyarının ağırlı olarak algılanma olasılığını azaltabilir veya ağrının algılanan yoğunluğunu azaltabilir. Endojen opioidler, inen inhibitör yollarda yer alan anahtar araçlar arasındadır ve CNS boyunca ağrı sinyal iletimini engelleyebilecekleri çeşitli yerlerde salınır. Periaqueductal grisi dahil olmak üzere orta beyindeki yapılar, endojen opioidlerin salınması yoluyla nosiseptif nöronal aktiviteyi modüle eden spinal dorsal boynuzda projeksiyonlar gönderir(29).

Ek olarak, norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi monoaminerjik nörotransmitterlerin aracılık ettiği işlemler, dorsal boynuz içinde ağrı sinyalini modüle etse de, bu nörotransmitterlerin bazıları, antinosiseptif veya pronosiseptif etkiler uygulayabilir; Azalan serotonerjik yollar, 5-HT1 reseptör aktivasyonu yoluyla nosiseptif uyarılmayı inhibe edebilir. Spesifik olarak, 5-HT1A reseptörlerinin aktivasyonu, spinotalamik projeksiyon yapan nöronların ve uyarıcı (yani ağrı kolaylaştırıcı) interneuronların uyarılabilirliğini inhibe eder. Benzer şekilde, 5-HT1B/D reseptör aktivasyonu, birincil nosiseptif afferentlerden nörotransmitter salınımının inhibisyonu yoluyla antinosiseptiftir. Aksine, azalan serotonerjik yol aktivasyonu, 5-HT2/3 nöronlarını aktive ederek nosiseptif iletimi teşvik edebilir(30).

1.2.2. Nosisepsiyon

Nosiseption (ayrıca, Latin nocere 'zarar veya incinmeye' nosiosepsiyon veya nociperception) duyuşal sinir sisteminin bazı zararlı veya potansiyel olarak zararlı uyarılara yanıtıdır. Nosisepsiyonda, yoğun kimyasal (örn. Gözlerdeki biber tozu), mekanik (örn., Kesme, ezilme) veya nosiseptör adı verilen duyuşal sinir hücrelerinin termal (ısı ve soğuk) stimölasyonu, bir sinir lifleri zinciri boyunca omuriliği beyni dolaşan bir sinyal üretir(31). Nosiseption çeşitli fizyolojik ve davranışsal tepkileri tetikler ve genellikle duyarlı canlılarda subjektif bir ağrı deneyimiyle sonuçlanır(32).



Şekil 2. Nosiseptörler

1.2.2.3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

1.2.2.3.1. Sipinotalamik Yol

Anterior ve lateral spinotalamik yollar ağrı, sıcaklık ve dokunma ile ilgili duyu bilgileri içerir. Bu aksonlar ventral komissürde çaprazlanmıştır ve bu nedenle kontralateral duyu temsili içerir. Bu sistem, en medialde yer alan servikal girdiler ve en lateral olarak sakral girdiler ile somatotopik olarak düzenlenmiştir.

1.2.2.3.2. Spinoretiküler Yol

Spinoretiküler sistem, birinci ila üçüncü dereceden nöronlara sahip olan çoğu yükselen yolun aksine, dört seviyeli nöron kullanır. Sistem, omurganın arka boynuzundaki ikinci derece nöronlarla hemen sinaps olan birinci dereceden nöronlarla başlar. Bu nöronlar karşı tarafa (anterolateral) dayanır ve omurgaya doğru hareket eder. Medüller-pontin retiküler oluşumunda beyin sapında sonlanır. Oradan talamik intralaminar çekirdeklerin intradmedian çekirdeğine bilgi gönderilir. Talamik intralaminar çekirdekler, ağrının bilinçli seviyeye ulaştığı ve davranışsal uyarılmayı teşvik ettiği tüm serebral kortekse yayılır. Spinoretiküler sistemin, vücudun geniş alanlarını kaplayabilen ve ağrının hafızasında ve duygusal (duygusal) bileşeninde rol oynayabilecek geniş bir alıcı alana sahip nöronlara yansıttığına inanılmaktadır.

Spinoretiküler yolun, kesilenlerin yanı sıra ipsilateral liflere sahip olup olmadığı hala belirlenmemiştir. Gelişim sırasında sistemin iki taraflı olduğu, ancak ipsilateral sinapsların gelişim sırasında etkisiz hale geldiği varsayılmaktadır.

1.2.2.3.3.Sipinomezenseflik Yol

Spinotektal sistem (spinomesensefalik sistem, spinotektal fasikülüs, spino-quadrigenal Mott sistemi) spinotalamik sistemde ortaya çıkar ve alt ve üstün kolikülülerde sonlanır. Lateral spinotalamik yolun ventralinde bulunur, ancak lifleri aşağı yukarı birbirine karışır. Beyin sapında lifler alt zeytinden lateral, üstün zeytinden ventro-lateral, daha sonra trigeminalin spinal kanalından ventro-medialden geçer; lifler lateral lemniscusun medial kısmında uzanır.

1.2.2.3.4.Dorsal Kolon Yolu

Somatik dokunma, pozisyon duyusu ve visseral noisepsiyonu talmusa taşıdığı düşünülmektedir(33).

1.2.2.3.5.Sipinohipotalamik Yol

Yeni tanımlanmış bu yol retiküler formasyonda sinaps yapmamaktadır. Genital bölge, dudak,deri, dil, sindirim sistemi, intrakranial damarlar ve korneadan duyuşal uyarıları doğrudan hipotalamusa taşır(34).

1.2.2.4.Antinosiseptif İnici Sistemler

Endojen opioidlerin bulunması ile noiseseptif uyarılara karşı spinal ve supraspinal seviyede enkefalinergic ve monoaminergic inhibisyon olduğu düşünülmüştür. Bunlar 3 grupta ele alınabilir:Enkefalinergic nöronlar, noradrenergic nitelikteki lifler,spinal yerleşimli enkefalinergic nöronlar.

Enkefalinergic nöronlar mezensefalonda periaquaduktal gri cevherde yer almaktadır. Bu nöronlar periventriküler alandaki nöronların dentirtierinin uyarılmasıyla bu nöronların aksonları nükleus retikularis paragigatoselularis ve rafe magnus çekirdeğe gelir. Hipotalamus kökenli enkefalinergic nöronlar serebral korteks ile ilişkilidir ve endorfin taşımaktadırlar. Diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalinergic nöronlar bulbustaki seratonergic nöronları uyarır. Bu uyarılar da m. spinalis dorsalkök ve trigeminal sinirin 10 sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik

ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon olusturur. Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar(35).

Retiküler formasyonun çekirdeklerinden başlayan, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki liflerin temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu yolların baslangıcındaki opioid reseptörlerin uyarılması ile supraspinal analjezi elde edilir.

Spinal yerlesimli enkefalinerjik nöronlar spinal segmental antinosiseptif özelliktedir. Burada yoğun olarak dinorfin taşıyan nöronlar bulunur. Monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkilerin tümü; lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K⁺ iyonu membran iletkenliğini değiştirerek ve hiperpolarizasyon olusturarak meydana gelmektedir. Gama amino butirik asit (GABA)'in genel bir inhibitör madde olarak antinosiseptif etkisi olduğu bildirilmiştir. Hızlı ve kısa süreli inhibisyon projeksiyon nöronlarında, en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve az da olsa enkefalin ile olmaktadır. Endorfin, enkefalin ve somatostatin ile daha uzun süreli inhibisyon ile meydana gelmektedir. Somatostatin, bombesin gibi nöropeptidler glisin ve GABA'nın medulla spinalisdeki segmental ağrı inhibisyonunda önemli rolleri vardır (35).

1.2.3. Ağrı İle İlgili Terimler

Ağrı tanımlamasında kullanılan terimler ağrının ortaya konmasında, tanımlanmasında ve sınıflamasında önemlidirler. Bu terimler: **Allodini:** Normalde ağrı oluşturmayacak bir uyarının ağrıyı ortaya çıkarması. **Analjezi:** Normalde ağrı oluşturan bir uyarının ağrıyı ortaya çıkarmaması. **Anestezi:** Ağrı dahil tüm duyuların hissedilememesi hali. **Anestezi dolorosa:** Duyu kaybı olan bölgede ağrı hissi. **Dizestezi:** Uyarı ile yada uyarısız olarak ortaya çıkan nahoş bir duyum. **Hiperaljezi:** Zararlı uyarılara karşı verilen abartılı reaksiyon. **Hiperestezi:** Uyarana karşı artmış reaksiyon. **Hiperpati:** Tekrarlayan bir uyarana karşı giderek artan tepki verme şeklinde ortaya çıkan bir duyarlılık hali. **Hipoaljezi:** Ağrılı uyarılara karşı azalmış reaksiyon. **Hipoestezi:** Özellikle bası ve ısıya karşı azalmış cilt duyarlılığı. **Kozalji:** Periferik sinir hasarlarında görülen devamlı tarzda yanıcı ağrı. **Nöralji:** Bir spinal veya kranial sinirin dağılım alanında görülen, tekrarlayıcı, şiddetli ve genellikle ilgili cildin uyarılması ile başlayan bir ağrıdır. **Parestezi:** Belirli bir bölgede herhangi bir uyarı olmadan, spontan olarak iğnelenme, karıncalanma veya

uyuşma hissedilmesidir. **Radikülopati:** Bir veya birden fazla sinir kökünün anormal fonksiyonudur(36).

1.2.4. Ağrı Tipleri

Ağrı fizyopatolojisi (nosiseptif, nörojenik), nedenine (nevralji, bas ağrısı, iskelet-kas ağrıları vs),kaynağına (somatik, visseral, yansıyan, projekte, psikojenik),süresine, niteliğine (akut, kronik) göre sınıflandırılabilir. Süresine göre ağrı ikiye ayrılır: Akut ağrı, kronik ağrı. Çalışmamızdakullandığımız model akut ağrı tanımına uymaktadır, bu nedenle aşağıda akut ağrı hakkında kısaca bilgiler verilmiştir:

1.2.4.1.Akut Ağrı

Her zaman nosiseptif vasıfta olup, vücuda zarar veren bir olay nedeni iledir. Sebep olan hasar ile arasında yer, şiddet ve zaman bakımından ilişkilidir. travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon nedenleri arasında sayılabilir. Postoperatif ağrı akut ağrıyı en iyi temsil eder. Akut ağrı, üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı olarak tanımlanır(37).

1.2.5. Ağrıya Sistemik Yanıtlar

Vücut, ağrıya sempatik sinir sistemi (SNS), nöro-endokrin sistem ve bağışıklık sistemi aracılığıyla ve aynı zamanda duygular yoluyla çok sayıda ve birbirine bağlı fizyolojik süreç yoluyla yanıt verir. Bu değişikliklerin vücut sistemleri üzerindeki etkileri tablo 1 de özetlenmiştir.

Kronik ağrı uyku bozukluğu ve depresyonun önde geldiği afektif bozukluklar görülürken nöroendokrin yanıt daha az meydana gelir. Yeme alışkanlıklarında değişiklikler ve sosyal ilişkilerde problemlere yol açabilir.

Akut ağrı ağrının şiddetine paralel endoksin sistem ve sempatik sistem aracılığı ile nöroendokrin cevap meydana gelmektedir. Vücudun sempatik tonusunun artması ve adrenal medulladan ketekolaminler salgılanması ile sempatik yanıt ortaya çıkarken hipotalamik reflekslerin ortaya çıkması ile endokrin yanıt oluşur. Büyük üst batin girişimleri ve torakal cerrahiler büyük stres faktörleridir ve solunum sistemini doğrudan etkilerler. Ağrı hareketi kısıtlayarak solunum sistemi ve hematolojik sistemi doğrudan etkiler. Ameliyat sonrası ağrı önemli bir morbidite ve mortalite

nedenidir. Ağrının dindirilmesi sadece insani bir boyutta değil hasta bakımından da önemli bir durumdur.

Anksiyete ve uyku bozuklukları sık görülmektedir. Uzun süreli ağrılarda depresyon ve kızgınlık oluşabilir.

Kardiyovasküler sistem ağrıdan en fazla etkilenebilir. Kan basıncının yükselmesi kalp hızı değişiklikleri kalp kasının uyarılabilirliği ve sistemik vasküler resistansta artma meydana gelmektedir. Kalp kasının oksijen tüketiminde artış olur. Buda iskemik riskte artış meydana getirir.

Vücudun oksijen tüketiminde artma karbondioksit üretimindeki artış solunum sistemine ek yükler getirmektedir. Abdominal girişimlerde ve toraks cerrahisinde soluk alıp vermenin sınırlandırılması fonksiyonel rezidüel kapasitenin düşmesine yol açar böylece hastalarda ateletazi meydana gelerek hipoksik durum oluşur. Öksürme azalır sekresyonlar birikir. Ve uzun süren yatak istirahati de bu etkileri güçlendirir.

Ağrı yapım hormonlarını azaltırken yıkım hormonal sistemini aktive eder. Azot dengesi negatif yöne kayarak yağ yıkımı artar. Glukoz intoleransı gelişir. Kortizol renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur ve anti-diüretik hormonun da katkısı ile vücut su tutmaya başlar.

Sindirim sisteminde sfinkter tonüsleri artar, bağırsak hareketleri azalır. İleus ve stres ülseri meydana gelebilir. Aspirasyon pnömonisi meydana gelebilir.

Platelet agregasyonu artar, fibrin yıkımı azalır, koagülasyona eğilim olur. Lenfopeni ve retikuloendotelial sistem baskılanır ve immun sistem etkilenir.

Ağrının sistemler üzerine etkileri	
Sistem	Değişiklik
Kardiyovasküler sistem	Kalp hızı ve kan basıncı artışı Oksijen ihtiyacının artması Sıvı retansiyonu ve potansiyel sıvıbirikimi
Solunum sistemi	Solunum hızı artışı Yüzeysel soluma Enfeksiyon risk artışı
İmmün sistem	Enfeksiyon risk artışı Hipotalamo-hipofiz aksının aktivasyonu
Endokrin sistem	Kan şekeri artışı Kortizol üretiminin artması
Üriner sistem	İdrarda sıkışma/ıdrar kaçırma
Kas –iskelet sistemi	Titremem ve sallanma Piloereksiyon Kasılmaya bağlı hasar
Sinir sistemi	Ağrı sürecinde değişiklik Ağrının kronik hale gelmesi
Beyin	Anksiyete/korku Depresyon Konsantrasyon bozukluğu

Tablo 1. Ağrının sistemler üzerine etkisi

1.2.5 Ağrı tedavisinde Farmakolojik yaklaşım

Dünya sağlık örgütü ağrı tedavisinde yeterli ve etkili bir tedavi eksikliği nedeni ile bu konuya ağırlık vermiş ve basamak yaklaşımını ortaya atmıştır. Yeterli bir ağrı kesici tedavi almanın insanlık hakkı olduğunu benimseyerek ağrının 6. vital bulgu olarak kabul etmiştir(8).

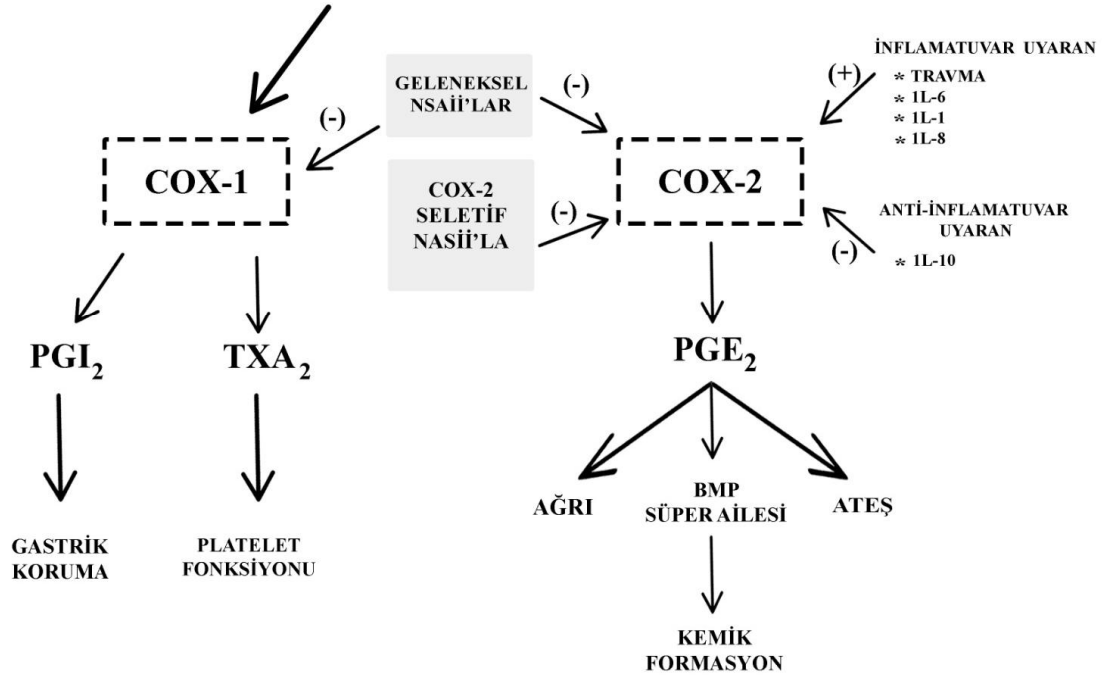
Farmakolojik tedavi non-steroidal anti-inflamatuvarlar, opioidler, adjuvanlardan; antidepresanlar, antikonvülzanlar, kortikosteroidler ve lokal anesteziklerin uygulanmasından oluşmaktadır.

1.2.5.1. Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar Anajlar

Dünyada en çok reçete edilen ilaçlar Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'dir. Toplumun%5 NSAİİ kullanmakta olduğu tahmin edilmektedir(38). Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar hafif-orta şiddette ağrı kesicidir. NSAİİ'nin etki mekanizmaları prostaglandin (PG) sentezinde rol oynayan COX enzimlerini inhibe ederek göstermektedir. Araşidonik asit membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 enzimi ile sentezi gerçekleşir. Araşidonik asit prostoglandinlerin kaynağıdır. COX-1 enzimi hemen hemen tüm hücrelerde bulunmaktadır. Trombosit fonksiyonları gaxtrik mukoza bütünlüğü gibi doku hemeostazsinde görev almaktadırlar. COX-2 ise pro-inflamatuvar süreçte önemli rolü vardır. COX-1 ve COX-2 enzimleri ile sentezlenen prostoglandinler çok çeşitli hücresel görevleri mevcuttur. NSAİİ'nin COX inhibisyonu ile analjezik özellik gösterir iken yine aynı mekanizma ile yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Çok çeşitlilik arz eden NSAİİ'nin analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar, antitromositik etki mekanizmalarının iyi bilinmesi ile yan etki mekanizmaları daha iyi anlaşılacaktır(39).

Prostaglandinler ve özellikle PGE2 ateş oluşumunda esas etkenlerden biridir. COX-2'nin ateş mekanizmasında primer rol aldığı düşünülmektedir. (40) COX-2 aktivitesi yokluğunda ateş oluşmamaktadır. Selektif COX-2 inhibitörü fofecoxib insan çalışmalarında ateşi düşürdüğü gösterilmiştir. Çocuklarda antipiretik olarak kullanılan asetaminofenin COX -2 inhibisyonu minimaldir fakat in vivo oksidasyonlar ile COX-2 inhibisyon yeteneği kazandığı düşünülmektedir(41).

ARAŞİDONİK ASİT



Şekil 3. Araşidonik asit ve metabolizması

NSAİİ trombosit fonksiyonlarını baskılaması bazen istenirken kimi zaman yan etki olarak kabul edilmektedir. Düşük doz aspirinin neden olduğu trombosit agregasyonu kardiyoprotektik etki, serebrovasküler olaylarda törepatik ve tedavi etkisi mevcuttur. Aspirin COX-1 enzimin eri dönüşsüz inhibe eder(42).

NSAİİ'nin analjezik etkileri santral ve periferik mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Akut ağrı, inflamatuvar ve nöropatik ağrıda prostoglandilerin özellikle de PGE₂ gerek santral ve gerekse periferik ağrı mekanizlarında rolü gösterilmiştir. NSAİİ'nin analjezik etkinliklerindeki farklılıklar onların santral sinir sistemine geçişindeki farklılıklarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir(43).

1.2.5.2. Opioidler

Opioidler ağrı kontrolünde tedavi amaçlı en sık kullanılan ikinci önemli ilaç grubudur. Etkili ağrı tedavisi, ucuz ve kolay eldesi yaygın kullanım nedenleri arasında sayılabilir(44). Sertürner 1783 yılında Almanya Paderborn yakınlarında

doğın eczacı asistanı olarak çalışınve 1805 yılında afyonda haşhaş asidini başarılı bir şekilde izole ettiğini bildirdiğinde sadece yirmi biryaşında idi(45).

Haşhaş, *Papaver somniferum*, 1,5 m yüksekliğe kadar büyüyen, uzun oval yaprakları olan ve beyaz, pembe veya mor çiçekleri olan yıllık bir bitkidir(46). Nisan-Mayıs aylarında çiçeklenir Mayıs-Temmuz aylarında olgunlaşır. Her bitki 5-8 kapsül içerir(47). Kapsüller olgunlaştıkça mavi-siyahtan sarı-beyaz renge dönüşürler(48). Afyon lateksi, haşhaş bitkisi boyunca bulunur, ancak gelişmekte olan meyvede yoğunlaşır, muhtemelen gelecek nesil için tohumları korumak içindir. Haşhaş çiçekleri, lateksi içeren kapsüllere olgunlaşır. Petal düştükten yaklaşık 15 gün sonra, kapsül hala olgunlaşmamışken, iç kısımda lateks sızıntısına yol açacak kapsül duvarını kesmekten kaçınmaya dikkat ederek, kapsül çapraz olarak kesilerek sütlü / pembe bir afyon lateksi dışarı atılır(49). Afyon, olgunlaşan kapsülün duvarında, tüm yaşam döngüsünün 10 gününe kadar bulunur ve lateks sabahın erken saatlerinde toplanırsa dört kat daha fazla morfin içerir. İlk başta sıvı olmasına rağmen, beyaz damlacıklar hızla kahverengi bir yarı katıya dönüşür. Aynı kapsül, haftada 4-5 kez daha fazla kesilenebilir ve üçüncü kesi en iyi verimi ürettiği iddia edilerek daha fazla afyonilat elde edilir(50).Her bir kesiyi izleyen sabah, bu lateks siyaha döner ve bir demir kepçe ile kapsülden kazınabilir ve daha sonra toplanabilir. Bununla birlikte, kesi ve toplama arasındaki yağmurlu hava hasadı mahvedebilir. Ham afyon, haşhaş yapraklarına sarılmış toplara yoğrulur ve siyah bir reçineli sakız oluşturarak güneşte pişirme yoluyla kurutulur. Doğal kaynak elde etme yöntemleri, antik çağlardan beri büyük ölçüde değişmemiştir ve bugün bile afyon, bugün gerçekten 'vahşi' afyon haşhaşları olmamasına rağmen, bir Yunan botanikçi hekimi (c. 40-90) Dioscorides tarafından açıklanan yöntemler kullanılarak elle toplanmaktadır(51).Yukarıda tarif edilen işlem son derece zahmetli olduğundan, morfin artık 'haşhaş samanından' elde edilmektedir; haşhaş tohumlarının kullanımı için haşhaş ekiminin bir yan ürünü. Haşhaş samanı, kurutulmuş kapsülün ve *P. somniferum*'un sapının kesilip kurutulması ve daha sonra koyu bir sıvı oluşturmak için kuru haşhaş kapsüllerinin ezilmesi ve çözülmesinden elde edilir. Sıvı daha sonra asitlerle karıştırılır, bir haşhaş saman konsantresi oluşturmak için santrifüjler ve fırınlarda kurutulur(52).

Opioidlerin fiziksel özellikleri farmakolojik olarak nasıl davranacağını belirler. Reseptörlerine difüzyon ile ulaşması lipide çözünürlükleri molekülün non iyonize ve serbest formlarının konsantrasyon farkı ile orantılıdır. Bir ilacın pKa

%50 iyonize halini tanımlayan pH değeri iyonizasyon sabiti olarak tanımlanır(53). İyonize olmayan formları lipitte, iyonize formları ise suda çözünmesinden dolayı bir ilacın pKa değeri onun aktivitesini saptamada önemli bir özelliktir. Ek olarak ilaç ne kadar lipofilik ise proteinlere bağlanma oranı da artmaktadır. Günümüzde kullanılan opioidlerden morfin harici hepsi lipofilik ve non iyonize formdadır. Morfin hidrofiliktir membranları yavaş geçerek dengeye ulaşır (54).

Opioidler probriyosepsiyon, dokunma hissi ve şuur kaybı olmadan analjezi sağlarlar. (55). Bu grup ilaçlar daha çok belirli süre ile akut ve kansere bağlı kronik ağrıların giderilmesinde kullanılır. Tolerans ve alışkanlık gelişme endişesi ile kronik ağrısı olan ve normal yaşam süresi beklenen kişilerde reçete edilmesinden çekinilmektedir.

Opioidler , santral sinir sisteminde periferik sinir sisteminde sinaps öncesi ve sonrası özel opioid reseptörlerine agonistik olarak bağlanırlar. Normalde bu reseptörler endojen opioidlerden olan enkafalinler, endorfinler ve dinorfinler bağlanmaktadır. Opioidler endojen opioidlerin bağlandıkları yere bağlanarak antinosiseptif etkilerini taklit etmektedir(56).

Opioidler merkezi sinir sisteminde etkilerini direkt ve medulla spinaliste sonlanan adrenerjik lifleri aktive ederek gerçekleştirmektedir. Doz bağımlı olarak periferden santral sinir sistemine giden nosiseptif uyarıların baskılamaktadır. Suprasipinal olarak ağrının davranış olarak algılanmasının azalması ve inen inhibitör nöronların nörepinefrin, serotonin ve enkefalin gibi nörotransmitterlerin salgılanmasını artırarak antinosiseptif etkinlik göstermektedir (57).

Tablo 2. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri

Opioid reseptörleri ve klinik etkileri	
Reseptör	Etkiler
Mü(μ)	
Mü1	Supraspinal analjezi
Mü2	Spinal analjezi Solunum depresyonu Mide boşalmanın yavaşlaması Bulantı kusma Kaşıntı Fiziki bağımlılık, öfori Kardiyovasküler yan etki
Kappa(κ)	
Kappa1	Spinal analjezi Diürez Sedasyon miyozis
Kappa2	Düşük bağımlılık potansiyeli
Kappa3	Supraspinal analjezi
Delta δ	Spinal analjezi Mü reseptör aktivesinin modülasyonu
Sigma Σ	Anljezik etkinlik yok Disfori Hipertoni Solunumsal ve vazomotor stimülasyon midriyazis

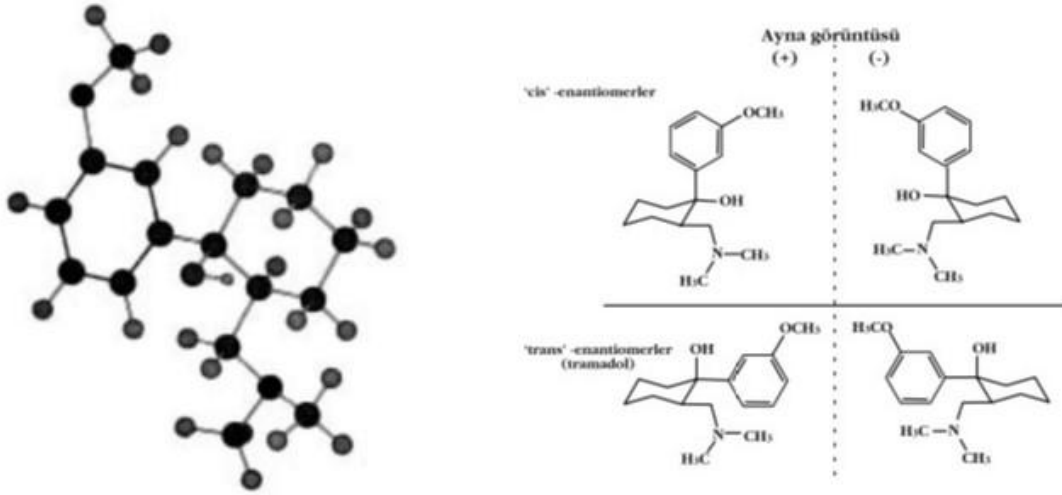
Doz artırımı yapılarak analjezik etkinliğin sona ermesi olarak tanımlanan tavan etkisi opioidlerde bulunmamaktadır. Analjezik etkinlik doza bağımlıdır doz artırılarak analjezik etkinlik artırılır. Terapötik opioid dozları künt ve uzun süren ağrıyı keskin-kolik tipteki ağrıda daha etkindir (44).

1.2.5.3. Tramadol

Tramadol, birçok kronik orta ila şiddetli derece ağrı durumunun tedavisi için kullanılmaktadır. Tramadolü değerlendiren iki büyük meta-analizi, nöropatik ağrı ve osteoartrit ile ilişkili ağrıda etkili olduğu sonucuna varmıştır(58, 59). Bel ağrısı ve romatoid artrit tedavisi için daha yeni çalışmalar devam etmektedir. Akut ve postoperatif ağrının tedavisinde etkinliği için kanıtlar karıştırılır, ancak analjezik yanıt, nonopioid analjezikler ile kombinasyon halinde iyileştirilebilir. Ağrı tedavisine ek olarak, erken boşalma (PE) için isteğe bağlı tedavi olarak tramadolün endikasyon dışı kullanımını destekleyen kanıtlar vardır.

Tramadol ilk olarak 1970'lerin sonunda Almanya'da geliştirildi ve oral kullanım için damlalar, sürekli ve uzatılmış salımlı preparatlar, rektal kullanım için fitiller ve kas içi, IV ve deri altı çözeltiler gibi çeşitli formülasyonlar 100'den fazla ülkede piyasaya sürüldü(60). 1995 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından sentetik opioid olarak onaylandı. Diğer opioidlerde olduğu gibi, dünya çapında tramadol mevcudiyetinin genişlemesi kötüye kullanımda bir artışla sonuçlanmıştır.

Tramadol, iki enantiomerden meydana gelen farklı mekanizmalı rasemik karışımdır. [(+/-) tramadol]: (+) tramadol, (-) tramadol Her bir enantiomer farmakolojik olarak aktif ve analjezik etkindir moleküllerdir. (+) tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alımını inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenalinin geri alımını inhibisyonundan(61). Analjezik etkinlikte (+) tramadol, (-) tramadolden 10 kat daha aktiftir(62).



Şekil 4. Tramadol ve enantiomerleri

Tramadol opioid agonist etkisini mü opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opioid reseptörlerine daha da zayıf etkilidir. Mü reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstraproksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır. (61) Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) metabolitinin μ -reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır (63).

Tramadol, serotoninin geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımına neden olmaktadır. Bu etki (+) enantiomer tramadolde daha ön plandadır. (-) enantiomer NA geri alınımında daha çok sorumludur. Bu monaminlerin geri alım mekanizmasının inhibisyon etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin artışına neden olmaktadır(64). Opioid etkinliğin görüldüğü 0.5-50 μ M konsantrasyonda Tramadolün monoaminerjik sistemi etkilemektedir. Bu etkinlik de aynı opioid sisteme olan etkisi gibi zayıftır. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında Antinosiseptif etkiden tüm mekanizmaların sorumludur. Tramadolün analjezik etkisi Naloksan ile %31 revers edilebilmiştir. Yohimbin(alfa-2-adrenoreseptör antagonisti) ile ve 5-HT antagonisti olan ritanserin ile de antinosiseptif etki kısmen geri döndürülmüştür(65).

Tramadol rasemik karışımı oral alım sonrası ince bağırsaktan hızlı ve %95-100 oranında absorbe edilmektedir. Tek doz uygulamada biyoyararlanımı ortalama %70'tir. Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu %30 fark, ilk geçiş

metabolizmasından kaynaklanmaktadır. Oral uygulamada tekrarlanan dozlarda biyoyararlanım 36 saat sonra %100'dür. Biyoyararlanım Rektal uygulamada %78, intramusküler (i.m.) uygulamada %100 oranında gerçekleşmektedir. Analjezik etkinlik 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte ulaşmaktadır.

Tramadol dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçen oral ve intravenöz (i.v.) uygulama sonrası (Vd) 2.7 L/kg dağılm volümüne sahiptir. %20 oranında Plazma proteine bağlanmaktadır. Anne sütüne geçiş %0.1'dir. Plasentadan % 1 oranında geçmektedir(66).

Tramadol Sitokrom p450 enzim sistemi tarafından karaciğerde faz 1 ve faz 2 reaksiyonlar ile metabolize edilir. Bu reaksiyonlar sonucu 11 metabolit oluşur ve bunlardan M1 metaboliti tek aktif olanıdır. Sitokrom p450 sisteminin izoenzimi CYP2D6 O-demetilasyon reaksiyonu M1 metabolitini oluşturmaktadır. CYP2D6 izoenzimi genetik polimorfizm göstermekte ve bazı ırklarda %10 a kadar eksik olabilmektedir. Bir çok mutasyon tanımlanmakla birlikte mutasyonların en sık nedeni 2D6 genindeki kırık oluşumudur. Tramadolün M1 metaboliti 2D6 genindeki kırık oluşumu nedeni ile oluşmadığından analjezik etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir. Popülasyonun %8-20'inde tramadole analjezik cevap tam olmamaktadır(67).

Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, %1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkıatılır. Oral yol ile veya intravenöz verilentramadolün plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 5.1 ± 0.8 saat iken, M1 metabolitinin $t_{1/2}$ 'si 9 saatten daha uzun sürmektedir(64).

Karaciğer yetmezliğinde ve kronik böbrek hastalığında dozu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkartmak gerekmektedir. Kreatin klerensi <30 ml/dk daha az olanlarda dozu 200 mg dan daha fazla yükseltmemek gerekmektedir. Dializ tramadol dozunu belirgin olarak etkilememektedir.

Hepatik ve renal fonksiyonun yaşla azalmasıyla birlikte tramadolün biyoyararlanımı ve metabolizması değişiklik gösterir. Bu nedenle yaşlı hastalarda doz hesaplaması değişiklik göstermektedir.

Tramadol kolon geçişinde az bir gecikmeye neden olsa da ancak üst gastro-intestinal geçiş veya bağırsak düz kas tonusu üzerinde etkisi yoktur. Bağırsaktaki bu etkisi esas olarak periferik olarak enterik opioid ve serotonerjik sistemler aracılık etmektedir. Oddi sfinkteri veya safra yolları basıncı üzerinde önemli bir etkisi yoktur ve zayıf spazmolitik özelliklere sahiptir. Böylece kabızlık diğer opioidlerden daha az oranda bildirilmiştir(68).

Kısa süreli çoklu doz çalışmalarından elde edilen veriler tramadolün en sık bulantı, yorgunluk, kusma, terleme, uyuşukluk ve postural hipotansiyona neden olduğunu bildirilmiştir. IV uygulamasından sonra periferik vazodilatasyona sekonder bazen hipotansiyon ve ortostatik hipotansiyon meydana gelir. İdrar retansiyonu, güçlü opioidlere kıyasla daha az görülür. 100'den fazla farklı ağırlık endikasyonuna sahip 7198 hastada tüm tramadol formülasyonlarını kullanan bir açık faz IV çalışması, hastaların% 16.8'inde (%68.9 hafif,%22.1 şiddetli) yan etkiler bildirilmiştir. En sık görülen yan etkiler: baş dönmesi (%5.3), merkezi sinir sistemi etkileri / koordinasyon bozukluğu (%7.1); bulantı (%4.8); otonom sistem bozuklukları (%3.3), ağız kuruluğu (%2.2) ve sedasyon (%2.4) 40. Bulantı insidansı oral uygulamadan sonra en düşük ve PCA uygulamasında en yüksektir(69).

Tramadol, terapötik dozdan daha yüksek dozlarda nalokson geri dönüşümlü kas rijiditesioluşturmaktadır. Tramadole karşı anafilaktoid veya anafilaktik reaksiyonların tahmini insidansı 700.000'te 1'dir. Kardiyovasküler olarak riskli hastalarda tramadol, diğer opioidlere göre kardiyovasküler ve solunum yan etkileri nedeniyle avantajlıdır. Oftalmik kaynaklı ağrılarda tramadolün etkinliği olarak klinik olarak henüz tam belirlenmemiştir(70-72).

Bulantı ve kusma antiemetiklerle (örn., Fenotiazin dopamin antagonistleri) tedavi edilebilmektedir. Ondansetron kullanımı tramadol ile ilişkili bulantıyı azaltmadığı bildirilmiştir. Merkezi sinir sisteminde katekolaminlerini artırarak, tramadol duyarlı hastalarda konvülsiyonlara neden olabilir ve kafa travması olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Birleşik Krallık'ta İlaç Güvenliği Komitesi tarafından tramadol ile bildirilen konvülsiyon oranı 7000'de 1'dir, çoğu vakada prokonvülsif ajanlar veya büyük IV tramadol dozları ile etkileşim meydana gelmiştir(73).

Tramadol doz aşımında toksisitenin çoğu, opioid etkilerinden ziyade monoamin alım inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Sadece tramadol ile idiyopatik konvülsiyon riski yoktur. Ajitasyon, taşikardi, konfüzyon ve hipertansiyon olası hafif bir serotonin sendromu gösterir. Sertralin ile birlikte tramadol uygulamasıyla serotonin sendromu ortaya çıkabilmektedir(74).

Orta doz aşımı durumunda, serebral depresyon, kas spazmları ve kardiyovasküler veya solunum depresyonu olmayan opisthotonos oluşabilmektedir. Akut toksisite çalışmalarında, tramadol ölümcül doz (LD50) 300-350 mg/kg (rat, fare, oral uygulama) olduğu tahmin edilmektedir. Akut IV uygulamasından sonra, LD50 değerleri vücut ağırlığının 50-100 mg / kg'ı arasında değişmektedir. Subakut ve kronik toksisite çalışmalarında, klinik zehirlenme belirtileri davranış bozuklukları ve konvülsiyonlaresas olarak 25 mg/kg doz seviyelerinde oluşmaktadır(75). Tek başına tramadol içeren ölümlerin ilişkili doku konsantrasyonlarıyla ilgili raporları nadirdir. Her doku veya sıvıda (idrar hariç), tramadol konsantrasyonunun M1 ve M2 metabolitlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, akut porfirisi olan hastalar, diğer analjeziklere kıyasla en yüksek porfirin birikimi nedeniyle tramadol ile tedavi edildiğinde porfirik atak geliştirme riski daha yüksek olabilir.

1.2.5.3.1. Tramadol ve Klinik Kullanımı

Tramadol, kardiyotorasik, ortopedik, genel ve pediatrik cerrahi de dahil olmak üzere tüm cerrahi alanlarda iyi değerlendirilmiştir. Tramadolün değişik bir şekilde morfininkinin 1/5 ila 1/20 arasında bir potansiyele sahip olduğu tarif edilmiştir. Bu nedenle, genel olarak, analjezik etkinlik ve pethidin ile karşılaştırılabilir gücü olan eşsiz bir merkezi etkili opioid analjeziktir(76, 77).

Klinik olarak, akut durumda, tramadol hem etkinlik hem de advers olay oluşumu açısından parasetamolden morfine kadar çeşitli analjezik ajanlarla karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalar genellikle tramadolün steroid olmayan antienflamatuar ajanlar (NSAID'ler), pentazosin, dekstropoksifen ve parasetamol içeren kombinasyon formülasyonlarından daha etkili olduğunu göstermiştir (78).

Hem hasta hem de günlük vaka çalışmalarında intraoperatif tramadol analjezisi, volatil inhalasyon ajanlarının hipnotik etkilerini antagonize etmediği ve kardiyovasküler yan etkiler veya farkındalık ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir

Parenteral uygulama esas olarak postoperatif ağrı yönetimi ile ilişkilendirilmiştir. İntravenöz olarak verildiğinde, 50 ila 400 mg arasında değişen tramadol dozları analjezi sağlamaktadır. Ameliyattan sonra, 3 mg/kg tramadolün ilk intravenöz yükleme dozu, ardından her 10 ila 20 dakikada bir 50 mg, ilk saatte maksimum 250 mg ve 24 saatte 600 mg verilebilir. İntravenöz kullanımı yakın zamanda torakotomi sonrası ağrı için epidural morfin ile karşılaştırılmıştır, burada tek bir IV tramadol bolusu epidural morfin bolusu ve infüzyonu kadar etkilidir. Standart bir doz olarak, anestezi indüksiyonunda verilen tramadol 3 mg/kg, ameliyat sonrası bolus uygulamasının aksine, bu yan etkileri (bulantı, baş dönmesi) düşük insidans ile ağrısız uyanıklık sağlayabilmektedir. 3 mg/kg IV doz, orta ila şiddetli şiddetli akut ağrı için en uygun gibi görünmektedir ve minimal solunum depresyonuna neden olmaktadır(79-81).

Postoperatif, orta derecede cerrahi ağrıda intravenöz ve intramüsküler tramadol etkinliği iyi olarak bildirilmiştir. Hafif olmasına rağmen, en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi ve uyku halidir. Bunlar, muhtemelen uyanık hastaların akut dozlanması ve hızlı hasta mobilizasyonu sonucu oluşmaktadır. Batın cerrahisini takiben, tramadolün postoperatif ağrı kesici özelliği için morfin etkinliğine benzer olduğu bulunmuştur. Abdominal histerektomi sonrası, postoperatif 48 saatlik tramadol ve morfin infüzyonları eşit analjezik etkinlik göstermiştir. Alt karın ameliyatından sonra, IV tramadol, IV morfinden çok daha düşük arteriyel hipoksemi insidansı göstermiştir. Bununla birlikte, diğer merkezi sinir sistemi depresanları (örn., Diğer opioidler) ile birlikte kullanıldığında, solunum değişiklikleri görülmüştür(82).

Tramadolün geleneksel opioidlere göre, tolerans (ve morfin ile sınırlı çapraz tolerans), bağımlılık ve solunum depresyonu gibi dezavantajları minimum bildirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde, solunum sistemi üzerinde çok az etki göstermiştir. Tramadol, çoğu ülkede “Uyuşturucuların Kötüye Kullanımı Yasası” tarafından kontrol edilen ve hem yatarak hem de ayaktan kullanım için avantajlar sağlayan reçeteli bir ilaçtır. Tramadolün en önemli yan etkileri bulantı ve kusmadır, ancak insidansı ve şiddeti genellikle cerrahi hastada intraoperatif uygulama, kronik ağrısı olanlar için yavaş doz titrasyonu ve profilaktik antiemetik uygulanmasıyla azaltılabilmektedir.

Tramadol, doza bağılı etkinliğe sahip olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilen santral etkili bir analjeziktir. Akut ve kronik ağrılı durumların geniş bir yelpazesinde güvenli ve etkili bir ajan olarak analjezik ilaç sınıfına değerli bir katkı sağlamıştır. Önemli organ toksisitesi yoktur. NSAID'lerle karşılaştırıldığında, hipertansiyonu şiddetlendirmez, astım, gastrointestinal mukozal hasar, böbrek yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliğini provoke etmez(83). Yaşlıların tedavisinde ve gününbirlik vaka cerrahisinde özellikle değerlidir. Diğer opioidlerle karşılaştırıldığında, önemli solunum depresyonu, kabızlık, histamin salınımı, çapraz toleransı veya önemli kötüye kullanım potansiyeline sahip değildir(84).

Tramadol'un gastrointestinal yan etkiler eksikliği ve daha az kabızlık etkisi (diğer opioidlerle karşılaştırıldığında), uzun süreli kullanım için daha fazla önem arz etmektedir. Tramadol'un çok çeşitli akut ve kronik ağrı durumları üzerindeki etkinliği, çok formülasyonlu kullanılabilirliği ve yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide düşük ciddi yan etki potansiyeli, kısa süreliğine kullanıcı dostu bir yapıya sahiptir.

1.2.5.4. Ondansetron

Ondansetron, antiemetik özellikleri için kullanılan selektif bir 5-HT₃ serotonin-reseptör antagonistidir. Bulantı ve kusma ile mücadele etmek için kullanılan granisetron, dolasetron ve ikinci nesil ilaç palonosetron dahil olmak üzere diğerleri ile 4 FDA onaylı 5-HT₃ serotonin-reseptör antagonistinden biridir, Ondansetron bulantı ve kusmayı önlemek ve tedavi etmek için hem merkezi hem de periferik etkilidir. Santral etkileri, postrema bölgesindeki 5-HT₃ serotonin reseptörlerinin antagonizması ile gerçekleştirilmektedir. Dördüncü ventrikülün tabanında bulunan postrema bölgesi “kemoreseptör tetikleme bölgesi” içermektedir. Bu bölge serotonin, toksinler ve diğer sinyaller gibi nörotransmitterleri algılar ve bulantı ve daha sonraki kusma hissine aracılık etmede rol oynamaktadır. Ondansetron ayrıca vagus siniri üzerinde periferik olarak etkilere sahiptir. Vagus sinir terminallerinde bulunabilen 5-HT₃ reseptörlere etki etmektedir. Gastrointestinal sistemde vagus siniri mide de iritasyonu gibi mide bulantısı ve kusma tetikleyicilerini algılayabilir ve kusmanın önemli olduğu başka bir bölge olan beyin sapının nukleus traktus solitariusunda sinapslar oluşturmaktadır. Ondansetronun periferik etkilerinin,

antiemetik etkileri için baskın mekanizma olduğu düşünülmektedir. Öncelikle karaciğerin sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilmektedir.

5-HT yolakları, spinal düzeyde ağrı iletiminin modülasyonunda önemli rol oynayan spinoretikülospinal sistemin bir parçasıdır. 5-HT'nin intratekal enjeksiyonu, dorsal boynuz nöronlarının aktivitesini inhibe eder ve antinosisepsiye neden olmaktadır. 5-HT alım inhibitörleri tarafından 5-hidroksitriptaminerjik nörotransmisyonun artmasının, bu ilaçların analjezik etkinliğini açıklayabileceği öne sürülmüştür (85).

1.2.5.5. Yohimbin

Yohimbine, Batı Afrika, Kamerun ve Kongo ormanlarında yetişen *Corynanthe yohimbi* kabuğundan elde edilen bitkisel bir alkaloiddir(86). Toz, tablet ve intravenöz çözelti halinde bulunan kokusuz, kristal bir maddedir. Yohimbin, Holmberg ve Gershon'un "adrenalin benzeri" etkilerinin farkında olarak, ilk önce çeşitli psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda kullanımını incelemiştir(87).

Alfa-2 adrenerjik reseptörler, hem merkezi hem de çevresel olarak sempatik sinir sisteminin aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Presinaptik alfa-2 reseptörlerinin uyarılması, periferik sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını engellemektedir. Merkezi medüller alfa-2 reseptörlerinin uyarılması sempatik tonda ve kan basıncında azalmaya neden olur; böyle bir uyarım, güçlü bir antihipertansif olan klonidinin etki mekanizmasıdır. Reserpin benzeri bir indol türevi olan yohimbin, benzersiz bir merkezi alfa-2 seçici antagonistidir. Etkileri klonidinin tersidir. Yohimbin, sinaptik alfa-1 reseptörlerine müdahale etmeden presinaptik alfa-2 reseptörlerinin tercihli blokajı ile sinir terminallerinden norepinefrin salınımını artırır; sonuç artmış sempatik tonustur. Yohimbin kolayca SSS'ye nüfuz eder ve periferik alfa-adrenerjik blokaj üretmek için gerekli olanlardan daha düşük dozlarda karmaşık bir dizi cevap üretmektedir(88).

Adrenoseptör agonistlerinin, spinal, diensefalik periventriküler bölge, dorsal raphe çekirdeği ve peri-aqueductal gri maddede kendi başlarına belirgin ve seçici bir antinosisepsiyona aracılık ettiğini göstermiştir. alfa-adrenoseptör antagonisti ağrı davranışının oluşmasından sonra muhtemelen etkili olduğu bildirilmiştir(89).

1.2.5.6. Nalokson

Nalokson saf yarışmalı antagosit etki gösteren mü reseptör antogonizması diğer opioid reseptörlerden daha fazla olan bir ilaçtır. Sıklıkla opioid aşırı dozajını ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan literatür taramasının ardından çalışmanın fikri benimsenip çalışmaya karar verildi. 10.10.2019 tarihli ve 19 karar numaralı Selçuk Üniversitesi onayı alınmasının ardından çalışma başlatıldı.

2.1. Denekler

Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Merkezi'nde yetiştirilen, ağırlıkları 300-400 gram (g) arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 48 adet Wistar Albino türü erkek rat araştırmaya alındı. Araştırma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Ratlar bir odada, her biri ayrı kafeste olmak üzere kafeslere yerleştirildi. Hayvanlara 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ışık düzenlemesi yapıldı.

2.1.2. İlaçların hazırlanması

Tramadol (10 mg/kg ve 20 mg/kg; Tradolox®, Menta Pharma, İstanbul, TR), nalokson (1.2 mg/kg; nalokson hidroklorür dihidrat, Sigma-Aldrich, MO, ABD), yohimbin (1 mg/kg; yohimbin hidroklorür, Sigma-Aldrich, MO, ABD) ve ondansetron (1 mg/kg; Ondaren®, Vem, Ankara, TR) hesaplanan konsantrasyona %0.9 NaCl çözeltisi içinde çözülmüş ve toplam 2 ml hacimde intraperitoneal olarak (İP) enjekte edilmiştir. Dozlama önceki yayınlara dayanmaktadır (90-93).

2.1.3. Deneklerin hazırlanması, grupların oluşturulması ve ilaç uygulamaları

Her grupta 6 rat olmak üzere toplam 48 rat rastgele 8 gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibiydi.

Grup I	Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP
Grup II	Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP
Grup III	Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP + nalokson (1.2 mg/kg)
Grup IV	Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP +nalokson (1.2 mg/kg)

Grup V	Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ yohimbin (1 mg/kg)
Grup VI	Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ yohimbin (1 mg/kg)
Grup VII	Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ ondansetron (1 mg/kg)
Grup VIII	Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ ondansetron (1 mg/kg)

İlaçlar (tramadol, nalokson,yohimbin ve ondansetron) ratlara intraperitoneal olarak injekte edildi. İlaçlar 2 ml volüm içerisinde her gruptaki ratlara uygulandı.

Her hayvanda 0.dk ölçümü yapıldıktan sonra ilaçlar verilip ardından, 15.dk, 30.dk, 60.dk,90. dk ve 120. dk'larda ağrı ölçüm testi ayrı ayrı yapıldı ve veriler kaydedildi. Herhangi bir ilaç veya serum fizyolojik verilmeden önce termal hiperaljezi plantar testi uygulanarak 0.dk değerleri kaydedildi.

Bulgular termal hiperaljezi plantar test cihazı (MAY PWAM 0903®, Ankara, TR) ile daha önce tarif edildiği gibi değerlendirildi (94). Ratlar tek tek cam zeminli şeffaf plastik kafeslere yerleştirildi ve 15 dakika boyunca iklimlendirilmelerine izin verildi. Pençe geri çekilme gecikmeleri, sağ arka pençenin orta plantar yüzeyine bir termal uyaran uygulanarak ölçüldü. Cihaz, uyarının başlangıcından pençenin geri çekilmesine kadar geçen süreyi otomatik olarak kaydetti. Kızılötesi ısı yoğunluğu, ratlarda ortalama 10 saniyelik bir geri çekme gecikmesi verecek şekilde ayarlandı ve 15 saniyede bir geriçekme sonlanım sınırı ayarlanarak doku hasarı önlendi.

2.2. Değerlendirme yöntemleri

Termal hiperaljezi plantar testte, radyan sıcaklık kaynağından gelen termal bir uyarı sonrasında ratın pençesini geri çekme süresi saniye cinsinden kayıt edilmektedir. Bir kısıtlama olmaksızın, serbestçe hareket edebilen ratların sağ arka pençelerine deride herhangi bir hasar meydana gelmeden bir ağrı hissi oluşur. Bu ağrı hissine karşılık hayvanın vereceği refleks yanıtı (pençesini uyarandan geri çekme) kadar geçen süre (termal latens)ölçülerek değerlendirilir.



Resim 1 Plantar test cihazı



Resim 2. Plantar test cihazı ve ratlar

3. BULGULAR

3.1. Çalışma çıktıları ve istatistiksel değerlendirme

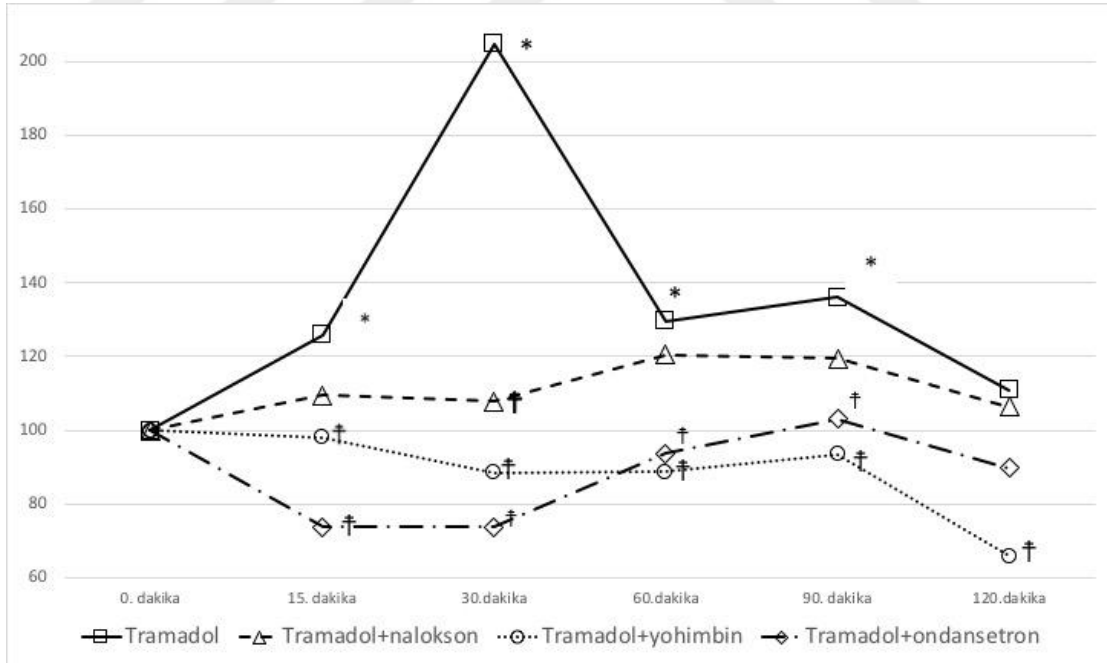
		0.dakika	15.dakika	30.dakika	60.dakika	90.dakika	120.dakika
1.grup (n=6)	X	4,73	5,95	9,68	6,13	6,43	5,25
	SEM	0,23	0,61	0,99	0,63	0,47	0,73
	Yüzde değişim	%100	%125,79	%204,65	%129,59	%135,94	%110,99
2.grup (n=6)	X	4,95	5,25	5,96	6,98	5,53	5,41
	SEM	0,62	0,72	0,34	0,88	0,61	0,69
	Yüzde değişim	%100	%106,06	%120,40	%141,01	%111,71	%109,29
3.grup (n=6)	X	6,70	7,33	6,18	8,07	8,00	7,12
	SEM	0,39	0,87	0,80	0,36	1,14	0,59
	Yüzde değişim	%100	%109,40	%107,76	%120,44	%119,40	%106,26
4.grup (n=6)	X	7,07	6,27	5,85	5,90	7,05	5,92
	SEM	0,77	0,58	0,29	0,44	0,51	0,48
	Yüzde değişim	%100	%88,69	%82,75	%83,46	%99,72	%83,74
5.grup (n=6)	X	6,95	6,81	6,15	6,16	6,50	4,58
	SEM	0,42	0,19	0,86	0,85	0,67	0,68
	Yüzde değişim	%100	%97,99	%88,49	%88,64	%93,53	%65,9
6.grup (n=6)	X	6,40	6,13	5,87	6,58	7,15	4,95
	SEM	0,41	0,56	0,47	0,52	0,35	0,54
	Yüzde değişim	%100	%95,79	%91,72	%97,19	%111,71	%77,35
7.grup (n=6)	X	6,38	4,71	4,70	5,98	6,58	5,73
	SEM	0,52	0,73	0,57	0,68	0,58	0,35
	Yüzde değişim	%100	%73,87	%73,67	%93,74	%103,13	%89,82
8.grup (n=6)	X	6,23	5,46	3,83	5,11	5,85	5,66
	SEM	0,60	0,45	0,36	0,66	0,87	0,84
	Yüzde değişim	%100	%87,65	%61,48	%82,03	%93,91	%90,86

Tablo 3. Araştırmaya katılan bütün gruplara ait betimsel istatistikler ve araştırmaya katılan tüm grupların ölçümlerinin zamana bağlı değişimi

Not: 1. Grup=Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP, 2. Grup=Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP, 3. Grup=Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP + nalokson, 4. Grup=Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP +nalokson, 5. Grup=Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ yohimbin, 6. Grup=Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ yohimbin, 7. Grup=Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ ondansetron, 8. Grup=Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ ondansetron.

Tramadolün intraperitoneal uygulandığında ratlarda termal hiperaljezi plantar test yöntemi ile oluşturulan nosisepsyona karşı antinösetif (analjezik) etkiye sahip olduğu görülmektedir (Tablo 3). İstatiksel olarak anlamlılık düşük doz Tramadolde (10 mg/kg) 15. dakikada başlayarak, 30. dakikada en yüksek etkiye ulaşır 90. dakikaya dek sürüyor. Yüksek doz Tramadol (20mg/kg) ile 30. dakikada başlayan ve 60. dakikada en yüksek etkiye ulaşan analjezik etki 90.dakikaya dek sürüyor (grafik 1,2).

Her bir grubun zamana bağlı ölçümleri arasında anlamlı farklılaşma olup olmadığı her bir grubun ilk ölçümü (sıfırıncı dakika-ilaç uygulaması öncesi ölçüm) ile takip eden ölçüm dakikalarındaki aritmetik ortalamaları arasındaki değişimin yüzdesi üzerinden değerlendirilmiştir. Yüzde değişimin hesaplanmasında her bir grubun sıfırıncı dakika ölçümlerinin aritmetik ortalamasından (X0), yüzde değişimi hesaplanacak dakikanın aritmetik ortalaması çıkarılıp (X15, X30, X60, X90, X120), sıfırıncı dakika aritmetik ortalamasına (X0) bölünüp yüz ile çarpılması formülü kullanılmıştır. Örneğin 15. dakika ölçümleri ile 0. dakika ölçümleri arasındaki yüzde değişimin matematiksel ifadesi şu şekildedir. Formül= $((X0 - X15) \div X0) \times 100$



Şekil 5. Düşük doz Tramadol uygulanan grupların zamana bağlı ölçümleri. Sonuçlar % değişim olarak verilmiştir. Tramadolün 0. dakika ölçümü %100 etki olarak kabul edilmiştir. *p<0,05 0. dakikaya kıyasla. †p<0,05 Tramadol grubuna kıyasla.

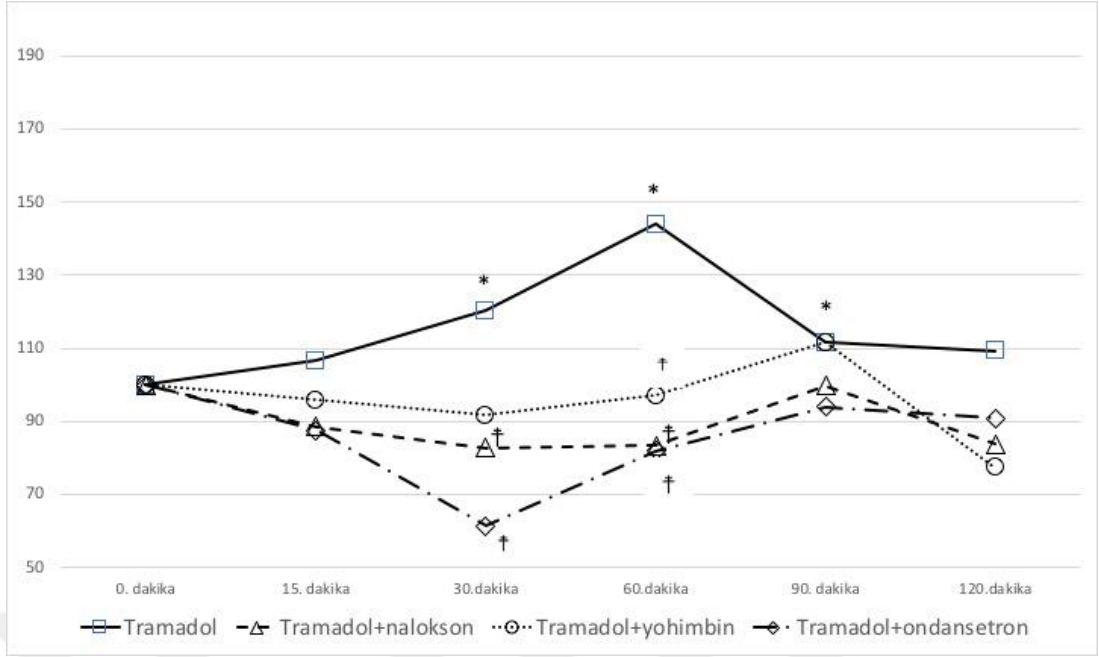
Şekil 5 incelendiğinde grupların zamana bağlı ölçümleri anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmektedir. Bulunan farklılaşmanın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Mann Withney U testi sonuçları Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. 1., 3., 5. ve 7. grupların ölçüm sonuçları karşılaştırmasına ilişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

	Anlamlılık düzeyi	Farklılaşma olan Gruplar
0-15. dakika ölçümleri	$<0,05$	1-5, 1-7
0-30. dakika ölçümleri	$<0,05$	1-3, 1-5, 1-7
0-60. dakika ölçümleri	$<0,05$	1-5, 1-7
0-90. dakika ölçümleri	$<0,05$	1-5, 1-7
0-120. dakika ölçümleri	$<0,05$	1-5

Not: 1. Grup=Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP, 2. Grup=Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP, 3. Grup=Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP + nalokson, 5. Grup=Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ yohimbin,7. Grup=Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ ondansetron.

Tablo 4 betimsel istatistiklerle beraber değerlendirildiğinde Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişimine kıyaslandığında, 15. dk 30. dk 60. dk ve 90. dk’da Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ ondansetron, tüm zamanlardaise Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ yohimbin uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Ayrıca Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP+ nalokson uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişiminin 30. dk’da Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.



Şekil6.Yüksek doz Tramadol uygulanan grupların zamana bağlı ölçümleri. Sonuçlar % değişim olarak verilmiştir. Tramadolün 0. dakika ölçümü %100 etki olarak kabul edilmiştir. * $p<0,05$ 0. dakikaya kıyasla. † $p<0,05$ Tramadol grubuna kıyasla.

Şekil 6 incelendiğinde grupların zamana bağlı ölçümleri anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmektedir. Bulunan farklılaşmanın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Mann Withney U testi sonuçları Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. 2., 4., 6. ve 8. grupların ölçüm sonuçları karşılaştırmasına ilişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

	Anlamlılık düzeyi	Farklılaşma olan Gruplar
0-15. dakika ölçümleri	<0,05	-
0-30. dakika ölçümleri	<0,05	2-4, 2-8
0-60. dakika ölçümleri	<0,05	2-4, 2-6, 2-8
0-90. dakika ölçümleri	<0,05	-
0-120. dakika ölçümleri	<0,05	-

Not: 2. Grup=Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP, 4. Grup=Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP +nalokson, 6. Grup=Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ yohimbin, 8. Grup=Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ ondansetron

Tablo 5 betimsel istatistiklerle beraber değerlendirildiğinde Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP + nalokson uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişimi 30.dk ve 60. dk'da Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak gerçekleşti. Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP uygulanan gruba kıyasla Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ ondansetron uygulanan grubun 30. Dk ve 60. dk ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Ayrıca Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP + yohimbin uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişimi 60. dk'da Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

4. TARTIŞMA

İnsanların en çok çekindiği, endişe duyduğu hislerden biri olan ağrı çok şiddetli ve farklı karakterlerde ortaya çıkabilmektedir(95). Bireyler arası farklılık olduğu için aynı uyaran farklı davranışlar ile ortaya çıkabilmektedir. Ağrı nedeni ile yaşanan hoş olmayan his bilim insanlarına ağrı kesici cerrahi tedaviler ve ilaçlar üzerinde çalışmasına neden olmuştur. Günümüzde bilimin ve teknolojinin ilerlemesine rağmen hala birçok olguda ağrı tedavisinde yetersiz kalılabilmektedir.

Çalışmamızda termal ağrı modeli ile tramadolün iki farklı dozunun analjezik etkinliğine opioderjik, serotonerjik ve adrenerjik reseptörlerin katkılarını incelemeyi amaçladık. Tramadolün akut ağrıya olan analjezik etkisine katkıda bulunan çeşitli yolların belirlenmesi amacıyla termal plantar test modeli seçildi.

Christoph ve ark'ı ratlarda nosiseptif ve nöropatik ağrı modeli oluşturarak morfin ile tramadolü karşılaştırmıştır. Morfinin, tramadolün 10mg/kg dozu ile karşılaştırıldığında daha fazla antinosiseptif etkisi olduğu bildirilmiştir(96). Bizim çalışmamızda 10 mg/kg tramadolün kontrol ölçümüne göre antinosiseptif etkinliği olduğunu gördük.

İntraperitoneal olarak Raffa ve arkadaşları ratlara 20mg/kg tramadol uyguladıkları çalışmalarında Hot Plate test sonuçlarının dozla bağımlı olarak baskılandığını bildirmişlerdir(61). Bizim çalışmamızda farklı yöntem olarak plantar termal test ile oluşturulan antinosisepsiyon modelinde 10mg/kg tramadol ile 20 mg/kg tramadol arasında 30. dakikada istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Tramadolün 25, 50, 75 mg/kg subkutan olarak uygulandığı Dhasmana ve Banerjee'nin (1989) çalışmasında Hot Plate testi ile oluşturulan antinosisepsiyon modelinde, 50mg/kg dozu için 20.dk'da ve 75mg/kg dozu için 40. dk'da Hot Plate testine maksimum yanıt almışlardır(97). Biz de yaptığımız bu çalışmada tramadol gruplarına termal plantar test ile oluşturulan antinosisepsiyon modelinde tramadolün maksimum yanıtını 10mg/kg dozu için 30.dk'da ve 20mg/kg dozu için 60.dk'da saptadık. Yüksek dozla en yüksek etkinin daha geç görülmesinin mekanizmasının açıklanması için ileri araştırma yapılması gerektiği görüşündeyiz.

Bradley ve ark serotoninin 5HT1A-D, 5HT2A-C, 5-HT3 ve 5HT4 gibi özelleşmiş reseptörler aracılığıyla antinosiseptif mekanizmada anahtar rol oynayan

bir mediatör olduğunu bildirmiştir(98). Serotonin reseptörleri merkezi ve periferik yerleşimli olmaları nedeni ile Peng ve ark'ları ondansetron ile spinal 5HT₃ reseptörlerini bloke ederek analjeziye neden olan periaquaduktal gri madde elektrostimülasyonunu engellediğini göstermişlerdir. Cherian ve ark.ları yaptıkları çalışmada, bir gruba hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemiyle morfin uygularken diğer gruba ilave olarak operasyon sonunda 4 mg ondansetron ve postoperatif ondansetron infüzyonu uygulamışlardır. Gruplar arası ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamış ve profilaktik ondansetronun HKA ile morfin uygulanan hastalarda hasta memnuniyetini artırmadığı sonucuna ulaşmışlardır(99). Biz çalışmamızda tramadolün 10mg/kg dozu ve 20 mg/kg dozu ile birlikte uygulanan 1 mg/kg ondansetronun antinosiseptif etkiyi baskıladığını bulduk.

Çalışmamızın hipotezi aynı anda intraperitoneal uygulanan 5-HT antagonisti olan ondansetronun antinosisepsiyonu antagonize edeceği idi. 5-HT'nin ağrı mekanizmasındaki etkileri karmaşıktır. (100). Selektif antagonist olan ondansetronun analjezik yollar üzerine etkisi komplekstir(101). Bravo-Hernández ve ark'ının yaptığı deneysel çalışmalarda ondansetronun ağrı üzerine etkilerinde nosiseptif yanıtlarda etkili olduğu gösterilmiştir(102). Alhaider ve ark 5-HT reseptörlerinin nosisepsiyon üzerine etkisinin reseptörün konumu ve pozisyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (100). Biz çalışmamızda tramadolün 10mg/kg dozu ile birlikte uygulanan 1 mg/kg ondansetronun antinosiseptif etkiyi 15., 30., 60. ve 90. dk.'larda da baskıladığını bulduk. Buna karşın tramadolün 20mg/kg dozu ile birlikte uygulanan 1 mg/kg ondansetronun antinosiseptif etkiyi 30. ve 60. dakikalarda baskıladığını saptadık.

Spaulding ve ark'ı morfin ve alfa-2 agonistlerin analjezik etkinliği güçlendirebileceklerini ilk olarak farelerde göstermişlerdir (103). Drasner ve Fields'in araştırmasında bir alfa-2 adrenoseptör agonisti ve bir opioid agonistinin sub-analjezik dozlarının, iki ilaç birlikte verildiğinde analjezik olabileceğini ve bu ilaçların sinerjistik bir şekilde etkileştiğini düşündürmektedir(104). Bohn ve ark tarafından yapılan çalışmada ise bu alfa-2 adrenoreseptör ilişkili sinerjistik etki yohimbin tarafından bloke edilmektedir (105). Diğer taraftan Gear ve ark tarafından yapılan bir çalışmada alfa reseptörlerin morfin analjezisini insanlarda güçlendirdiği bildirilmiştir(106). Biz çalışmamızda tramadolün 10mg/kg dozu ile birlikte uygulanan 1 mg/kg adrenoreseptör antagonisti yohimbinin antinosiseptif etkiyi

ölçüm yapılan tüm zamanlarda baskıladığını bulduk. Buna karşın tramadolün 20mg/kg dozu ile birlikte uygulanan 1 mg/kg yohimbinin antinosiseptif etkiyi yalnızca 60. dakikada anlamlı olarak baskıladığını bulduk. İki doz arasındaki bu farkın yüksek tramadol grubunda yohimbin dozunun daha yetersiz kalmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Raffa ve ark tarafından yapılan bir çalışmada tramadolün doz bağımlı olarak anti-nosiseptif etki gösterdiği ve naloksonun antinosiseptif etkiyi kısmen bloke ettiği gösterilmiştir(61). Tramadolün antinosiseptif etkisinin nalokson tarafından kısmi blokajı, opioid mekanizmanın yanı sıra diğer mekanizmaların da tramadol antinosisepsiyonuna katılabildiğini gösterir. Collart ve ark nalokson ile tramadol analjezinin ortalama azaltma oranının sadece %31 olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle tramadol analjezisinde parsiyel olarak mü opioid agonist etkinin aracılık ettiği sonucuna varmışlardır. Tramadol analjezinin bu nedenle mü alt tipi dışındaki opioid reseptörleri ve / veya opioid olmayan yollardan (monoaminerjik sistem) da kaynaklanan etki mekanizmalarına sahip olduğu bildirilmiştir(65). Bizde çalışmamızda Tramadolün analjezik etkisinin nalokson ile 10 mg/kg dozda 30. dakikada ve 20 mg/kg dozda 30. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde antagonize edildiğini test ettik. Naloksonun etkisinin tramadolden daha kısa süreli olması ve diğer etki mekanizmalarının bu sonuçta etkili olmuş olabileceği görüşündeyiz.

5. SONUÇ

Tramadolratlarda termal hiperaljezi plantar test yöntemi ile oluşturulannosisepsiyona karşı antinosiseptif (analjezik) etkiye sahiptir. Doza bağımlı olarak etki başlama ve maksimum etkiye ulaşma zamanı farklılık gösterebilmektedir. Tramadolün antinosiseptif etkinliğinde doza bağılı olarak farklı derecelerde opioderjik mekanizmanın yanı sıra serotonerjik ve adrenerjik yolaklar da rol almaktadır. Tramadolün karmaşık etki mekanizması ve çoklu reseptörler üzerinden meydana gelen etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileriçalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

- 1.Özveren H. Ağrı kontrolünde farmakolojik olmayan yöntemler. J Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2011;18:83-92.
- 2.Erdine SA. Nobel Tıp Kitabevleri. J Alemdar Ofset Savaş Ciltevi İstanbul 2000:37-40.
- 3.Ozveren H. Agri kontrolunde farmakolojik olmayan yontemler. J Hacettepe Universitesi Saglik Bilimleri Fakultesi Hemsirelik Dergisi 2011:83-92.
- 4.Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. J American Journal of Health-System Pharmacy 2002;59:2221-5.
- 5.Dubuisson D, Dennis SGJP. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. 1977;4:161-74.
- 6.Rehni AK, Singh I, Singh N, Bansal N, Bansal S, Kumar MJEjop. Pharmacological modulation of leukotriene D4 attenuates the development of opioid dependence in a mouse model of naloxone-induced opioid withdrawal syndrome. 2008;598:51-6.
- 7.Keskinbora K, Aydinli I. An atypical opioid analgesic: tramadol. J Agri-Istanbul 2006;18:5.
- 8.WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization © World Health Organization 2018.; 2018.
- 9.Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. Pain 2016;157:2420-3.
- 10.National Institute of Neurological D, National Institutes of H. Pain: Hope Through Research. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy 2009;23:307-22.
- 11.TI EoCH, Veith I. The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine; Chapters 1-34 Translated from the Chinese with an Introductory Study by Ilza Veith. New Ed: California University Press; 1966.
- 12.Zhu M. The medical classic of the yellow emperor: New Phoenix Intl Llc; 2001.
- 13.Roselyne R. The history of pain: Harvard University Press; 1995.
- 14.Melzack R, Katz J. The gate control theory: Reaching for the brain. J Pain:psychological perspectives 2004;13-34.
- 15.Steven P. Cohen SNR. Pain. 26 ed. Lee Goldman AIS, editor: Elsevier, Inc.; 2020. 128-37 p.
- 16.Argoff C. Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management. Curr Med Res Opin 2011;27:2019-31.
- 17.Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. Am J Hosp Pharm 1994;51:1539-54.
- 18.Martucci KT, Mackey SC. Neuroimaging of Pain: Human Evidence and Clinical Relevance of Central Nervous System Processes and Modulation. Anesthesiology 2018;128:1241-54.
- 19.Bruehl S. Complex regional pain syndrome. Bmj 2015;351:h2730.
- 20.Dubner R. Sessle BJ, and Storey AT. The Neural Basis of Oral and Facial Function. New York: Plenum; 1978.
- 21.Argoff CE. Pharmacologic management of chronic pain. J Am Osteopath Assoc 2002;102:S21-7.

22. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441-51.
23. Rubenstein E, Federman DD. *Scientific american medicine*: Scientific American Incorporated; 1978.
24. Jin X, Gereau RWt. Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* 2006;26:246-55.
25. Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2000;1:35-44.
26. Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. "Listening" and "talking" to neurons: implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Res Rev* 2007;56:148-69.
27. Koka P, He K, Zack JA, et al. Human immunodeficiency virus 1 envelope proteins induce interleukin 1, tumor necrosis factor α , and nitric oxide in glial cultures derived from fetal, neonatal, and adult human brain. *J Exp Med* 1995;182:941-51.
28. Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, et al. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:9385-90.
29. Budai D, Fields HL. Endogenous opioid peptides acting at μ -opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons. *J Neurophysiol* 1998;79:677-87.
30. Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, et al. The 5-HT₃ subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci* 2002;22:1010-9.
31. Pentland B. *Handbook of neurorehabilitation*: Edited by Good and Couch. Published 1994 by Dekker. ISBN 0 8247 8822 2, 684 pp.£ 130.00. *J Neuromuscular Disorders* 1996;6:83.
32. Council NR. Definition of pain and distress and reporting requirements for laboratory animals: proceedings of the workshop held June 22, 2000: National Academies Press; 2000.
33. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996;67:291-305.
34. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:703-28, v.
35. Ertekin CYİ. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. *J Ağrı ve Tedavisi* 1993.
36. Kutsal Y, Varlı K, Çeliker R, et al. Ağrıya multidisipliner yaklaşım. 2005;36:111-28.
37. Tuzuner F. Akut agri mekanizmalari. *J AGRI-ISTANBUL* 1999;11:39-42.
38. Stovitz SD, Johnson RJ. NSAIDs and musculoskeletal treatment: what is the clinical evidence? *Phys Sportsmed* 2003;31:35-52.
39. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2012;11:52-64.
40. Li S, Wang Y, Matsumura K, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM. The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2(-/-), but not in cyclooxygenase-1(-/-) mice. *Brain Res* 1999;825:86-94.
41. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13926-31.

42. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975;56:624-32.
43. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001;41:299-332.
44. Bonica JJ. Bonica's management of pain: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
45. Serturner F. Darstellung der reinen Mohnsaure (Opiumsaure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzuglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die darin gehorigen Bemerkungen. *J Trommsdorffs Journal der Pharmazie* 1805;14:47-98.
46. Nicolaou KC, Montagnon T. Molecules that changed the world: Wiley-VCH Weinheim; 2008.
47. Ebadi M. Pharmacodynamic basis of herbal medicine: CRC press; 2006.
48. Tyler V, Brady L, Robbers JIL, Fabiger P. Pharmacognosy. 9th edit. 1988.
49. Bentley KW. The chemistry of the morphine alkaloids: Clarendon Press; 1954.
50. Samuelsson G, Bohlin L. Drugs of natural origin. A textbook of pharmacognosy, 4 Eds. Swedish Pharmaceutical Press, Sweden; 1999.
51. Blakemore PR, White JDJc. Morphine, the Proteus of organic molecules. 2002;1159-68.
52. Cordell GA, Quinn Beattie ML, Farnsworth NRJPRAIJDtP, Derivatives TEO NP. The potential of alkaloids in drug discovery. 2001;15:183-205.
53. Bharate SS, Kumar V, Vishwakarma RA. Determining Partition Coefficient (Log P), Distribution Coefficient (Log D) and Ionization Constant (pKa) in Early Drug Discovery. *Comb Chem High Throughput Screen* 2016;19:461-9.
54. Sverrisdóttir E, Lund TM, Olesen AE, Drewes AM, Christrup LL, Kreilgaard M. A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain. *Eur J Pharm Sci* 2015;74:45-62.
55. Austrup ML, Korean GJSCoNA. Analgesic agents for the postoperative period: opioids. 1999;79:253-73.
56. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues* 2005;16:291-301.
57. Bouaziz H, Tong C, Yoon Y, Hood DD, Eisenach JC. Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in spinal cord dorsal horn. Systematic studies in sheep and an observation in a human. *Anesthesiology* 1996;84:143-54.
58. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd003726.
59. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd005522.
60. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
61. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267:331-40.
62. Goeringer KE, Logan BK, Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol* 1997;21:529-37.
63. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-40.

64. Dayer P, Desmeules J, Collart L. [Pharmacology of tramadol]. *Drugs* 1997;53 Suppl 2:18-24.
65. Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P. [Duality of the analgesic effect of tramadol in humans]. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:2241-3.
66. Bamigbade T, Langford RJPr. The clinical use of tramadol hydrochloride. 1998;5:155-82.
67. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:636-44.
68. Wilder-Smith CH, Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:71-5.
69. Cossman M, Wilsmann K. Effect and side effects of tramadol: an open phase IV study with 7198 patients. *J Therapiewoche* 1987;37:3475-85.
70. Fisher MM, Harle DG, Baldo BA. Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin Rev Allergy* 1991;9:309-18.
71. Ellmauer S, Dick W, Otto S, Müller H. [Different opioids in patients at cardiovascular risk. Comparison of central and peripheral hemodynamic adverse effects]. *Anaesthesist* 1994;43:743-9.
72. Gaynes BI, Barkin RL. Analgesics in ophthalmic practice: a review of the oral non-narcotic agent tramadol. *Optom Vis Sci* 1999;76:455-61.
73. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:361-4.
74. Jick H, Derby LE, Vasilakis C, Fife D. The risk of seizures associated with tramadol. *Pharmacotherapy* 1998;18:607-11.
75. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett* 1998;95:63-71.
76. Shipton EJA, care i. Tramadol—present and future. 2000;28:363-74.
77. Canepa G, Di Somma C, Ghia M, et al. Post-operative analgesia with tramadol: a controlled study compared with an analgesic combination. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993;13:43-51.
78. Jensen EM, Ginsberg F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis. *J Drug Investigation* 1994;8:211-8.
79. Van Den Berg A, Halliday EA. Attenuation of vasomotor responses to tracheal intubation. Comparison of tramadol, pethidine, nalbuphine and placebo. *J BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA* 1998;80:A. 65-A. .
80. Langford RM, Bakhshi KN, Moylan S, Foster JMJP. Hypoxaemia after lower abdominal surgery: Comparison of tramadol and morphine. 1998;1:7-12.
81. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:64-8.
82. Pluim MA, Wegener JT, Ruprecht J, Vulto AG. Tramadol suppositories are less suitable for post-operative pain relief than rectal acetaminophen/codeine. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:473-8.
83. Ruoff GE. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clin Ther* 1998;20:376-87; discussion 5.
84. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-16.
85. Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol* 1992;105:147-51.
86. Shannon M, Neuman MI. Yohimbine. *J Pediatric emergency care* 2000;16:49-50.

87. Gershon S, Holmberg G. Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. 1961.
88. Hardman J, Limbird L. Goodman and Gilman's (1996). The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill; 1995.
89. Ogon I, Takebayashi T, Miyakawa T, et al. Attenuation of pain behaviour by local administration of alpha-2 adrenoceptor antagonists to dorsal root ganglia in a rat radiculopathy model. *Eur J Pain* 2016;20:790-9.
90. Jiménez-Velázquez G, Fernández-Guasti A, López-Muñoz FJ. Influence of pharmacologically-induced experimental anxiety on nociception and antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;547:83-91.
91. Hunt TE, Wu W, Zbuzek VK. Ondansetron blocks nifedipine-induced analgesia in rats. *Anesth Analg* 1996;82:498-500.
92. Fleischmann T, Jirkof P, Henke J, Arras M, Cesarovic N. Injection anaesthesia with fentanyl-midazolam-medetomidine in adult female mice: importance of antagonization and perioperative care. *Lab Anim* 2016;50:264-74.
93. Kose AU, Bariskaner H, Taylan SB. The Analgesic Effects Of Tramadol And Dexketoprofen In Rats. *J International Journal of Mevlana Medical Sciences* 2015;2:23-6.
94. Austin PJ, Wu A, Moalem-Taylor G. Chronic constriction of the sciatic nerve and pain hypersensitivity testing in rats. *J Vis Exp* 2012.
95. Güleç G, Güleç S. [Pain and pain behavior]. *Agri* 2006;18:5-9.
96. Christoph T, Kögel B, Strassburger W, Schug SAJDİR. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. 2007;8:51-7.
97. Dhasmana K, Banerjee A, Erdmann WJZylxbAPS. Analgesic effect of tramadol in the rat. 1989;10:289-93.
98. Bradley P, Engel G, Feniuk W, et al. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. 1986;25:563-76.
99. Cherian V, Smith IJBJoA. Prophylactic ondansetron does not improve patient satisfaction in women using PCA after Caesarean section. 2001;87:502-4.
100. Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. Spinal 5-HT₃ receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. *J Neurosci* 1991;11:1881-8.
101. Kelsaka E, Bariş S, Kefeli H, Mehel A, Karakaya DJDvKTD. Rokuronyum Enjeksiyon Ağrısının Önlenmesinde Ondansetron Lidokainin Karşılaştırılması. 2010;19.
102. Bravo-Hernández M, Cervantes-Durán C, Pineda-Farias JB, et al. Role of peripheral and spinal 5-HT₃ receptors in development and maintenance of formalin-induced long-term secondary allodynia and hyperalgesia. 2012;101:246-57.
103. Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ, Lal H. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979;58:19-25.
104. Drasner K, Fields HL. Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat. *Pain* 1988;32:309-12.
105. Bohn LM, Xu F, Gainetdinov RR, Caron MG. Potentiated opioid analgesia in norepinephrine transporter knock-out mice. *J Neurosci* 2000;20:9040-5.
106. Gear RW, Gordon NC, Heller PH, Levine JD. Enhancement of morphine analgesia by the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine. *Neuroscience* 1995;66:5-8.

7. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DENEYSEL AKUT AĞRI MODELİNDE NORADRENERJİK, SEROTONERJİK VE OPIOİDERJİK RESEPTÖRLERİN TRAMADOLÜN ANALJEZİK ETKİNLİĞİNE KATKILARININ ARAŞTIRILMASI

Dr.Mehmet SARI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ/ Konya 2020

Amaç: Tramadol akut ve kronik ağrı tedavisinde sık kullanılan bir analjezik ajandırancak tramadolün analjezik etkisinde farklı reseptörlerin katkısı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile ratlarda termal hiperaljezi yöntemi kullanılarak oluşturulan ağrı modelinde, tramadolün iki farklı dozunun opioiderjik, noradrenerjik ve serotonerjik etkinliğinin adrenerjik antagonist olan yohimbin, 5-HT reseptör antagonisti ondansetron ve opiooid reseptör antagonisti nalokson kullanılarak bu mekanizmaların stimulus ile oluşturulan akut ağrıdaki analjezik etkisine katkısını göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Wistar Albino türü, 6 erkek rat olmak üzere toplam 48 rat rastgele 8 gruba ayrıldı. Grup I: Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP, Grup II: Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP, Grup III: Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP + nalokson (1.2 mg/kg), Grup IV: Tramadol yüksek doz (20mg/kg) İP +nalokson (1.2 mg/kg),Grup V: Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ yohimbin (1 mg/kg), Grup VI: Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ yohimbin (1 mg/kg), Grup VII: Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ ondansetron (1 mg/kg), Grup VIII: Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP+ ondansetron (1 mg/kg).İlaçlar (tramadol, nalokson,yohimbin ve ondansetron) ratlara intraperitonel olarak injekte edildi. İlaçlar 2 ml volüm içerisinde uygulandı.Herhangi bir ilaç veya serum fizyolojik verilmeden önce termal hiperaljezi plantar testi uygulanarak 0.dk kontrol değerleri kaydedildi. Cihaz, uyarının başlangıcından pençenin geri çekilmesine kadar geçen süreyi otomatik olarak kaydetti. Her grupta önce 0.dk ölçümü yapıldıktan sonra ilaçlar verilerek 15., 30., 60, 90. ve 120. dk'larda ağrı ölçüm testi yapıldı ve veriler kaydedildi.

Bulgular:Tramadol düşük doz (10mg/kg) İP uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişimine kıyaslandığında, 15. dk 30. dk 60. dk ve 90. dk'da Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ ondansetron, tüm zamanlarda ise Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP + yohimbin uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Ayrıca Tramadol düşük doz (10 mg/kg) İP+ nalokson uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişiminin 30. dk'da Tramadol düşük doz (10

mg/kg) İP uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.

Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP + nalokson uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişimi 30. dk ve 60. dk'da Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak gerçekleşti. Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP uygulanan gruba kıyasla Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP + ondansetron uygulanan grubun 30. Dk ve 60. dk ölçüm sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Ayrıca Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP + yohimbin uygulanan grubun plantar termal test süresi yüzde değişimi 60. dk'da Tramadol yüksek doz (20 mg/kg) İP uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

Sonuç: Tramadol ratlarda termal hiperaljezi plantar test yöntemi ile oluşturulan nosisepsiyona karşı antinoseptif (analjezik) etkiye sahiptir. Doza bağımlı olarak etki başlama ve maksimum etkiye ulaşma zamanı farklılık gösterebilmektedir. Tramadolün antinoseptif etkinliğinde doza bağlı olarak farklı derecelerde opioderjik mekanizmanın yanı sıra serotonerjik ve adrenerjik yollar da rol almaktadır. Tramadolün karmaşık etki mekanizması ve çoklu reseptörler üzerinden meydana gelen etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tramadol, Ondansetron , Nalokson, Yohimbin, Analjezi

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF NORADRENERGIC, SEROTONERGIC AND OPIOIDERGIC RECEPTORS ON THE ANALGESIC EFFICACY OF TRAMADOL IN AN EXPERIMENTAL ACUTE PAIN MODEL

Aim: Tramadol is an analgesic agent commonly used in the treatment of acute and chronic pain. The contribution of different receptors in the analgesic effect of tramadol is not fully known. In this study, a model of pain was created by using thermal hyperalgesia method in rats. Adrenergic antagonist yohimbine, 5-HT receptor antagonist ondansetron, and opioid receptor antagonist naloxone were used with two different doses of tramadol. We aimed to demonstrate the contribution of opioidergic, noradrenergic and serotonergic mechanisms in acute pain created by stimulus to the analgesic effect.

Methods: Wistar Albino species, 48 male rats were randomly divided into 8 groups. Group I: Tramadol low dose (10mg / kg) IP, Group II: Tramadol high dose (20mg / kg) IP, Group III: Tramadol low dose (10mg / kg) IP + naloxone (1.2 mg / kg), Group IV: Tramadol high dose (20mg / kg) IP + naloxone (1.2 mg / kg), Group V: Tramadol low dose (10 mg / kg) IP + yohimbine (1 mg / kg), Group VI: Tramadol high dose (20 mg / kg) IP + yohimbine (1 mg / kg), Group VII: Tramadol low dose (10 mg / kg) IP + ondansetron (1 mg / kg), Group VIII: Tramadol high dose (20 mg / kg) IP + ondansetron (1 mg / kg). Drugs (tramadol, naloxone, yohimbine and ondansetron) were injected intraperitoneally in 2 ml volume in rats. Thermal hyperalgesia was applied as a plantar test and recorded as 0 min control values before any administration of medication or saline. The device automatically recorded the elapsed time from the start of the stimulus to the paw withdrawal movement. In each group, after 0 min of the control measurement was recorded, the drugs were administered and the pain measurement test was performed at 15th, 30th, 60th, 90th and 120th min and the data were recorded.

Results: Tramadol low dose (10mg / kg) IP group compared to Tramadol low dose (10mg / kg) IP + ondansetron group plantar thermal test time (percentile change), at 15th, 30th, 60th and 90th min statistically found significant. In comparison of the Tramadol low dose (10 mg / kg) IP group and the Tramadol low dose (10 mg / kg) IP + yohimbine group, the Tramadol low dose (10 mg / kg) IP + yohimbine groups were significantly lower. In addition, it was found that the Tramadol low dose (10 mg / kg) IP + naloxone group was compared with the plantar thermal test time (percentile change) at 30thmin that there was a statistically significant low.

Tramadol high dose (20 mg / kg) IP group compared to Tramadol high dose (20 mg / kg) IP + naloxone group plantar thermal test time (percentile change) was statistically significantly lower at 30th and 60th min. Tramadol high dose (20 mg / kg) IP group compared to Tramadol high dose (20 mg / kg) IP + ondansetron group plantar thermal test time (percentile change) was statistically significantly lower at 30th and 60th min.

In addition, in comparison of Tramadol high dose (20 mg / kg) IP group and Tramadol high dose (20 mg / kg) IP + yohimbine group, plantar thermal test time (percentile change) was statistically significantly lower at 60th min.

Conclusion: Tramadol has an antinociceptive (analgesic) effect in nociception created by thermal hyperalgesia plantar test method in rats. Depending on the dose, the onset of action and the maximum duration of action can vary. Different opiodergic mechanisms, depending on the dose, are effective in the antinociceptive activity of Tramadol. Besides, serotonergic and adrenergic pathways also play a role. Further studies are needed to better understand the complex action mechanism of tramadol and its effect on multiple receptors.

Keywords: Tramadol, Ondansetron , Nalokson, Yohimbin, Analgesia



8. EKLER

EK A: ETİK KURUL RAPORU

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Karar Sayısı: 2020-19	Toplantı Tarihi: 27.03.2020
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ateş Duman ve Mehmet Sarı, Hakkari Üniversitesi /Sağlık Hizmetleri MYO Şengül Bağı Taylan, N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi İpek Duman tarafından sunulan "Deneyisel Akut Ağrı Modelinde Noradrenerjik, Serotonerjik ve Opioiderjik Reseptörlerin Tramadolün Analjezik Etkinliğine Katkılarının Araştırılması" başlıklı uzmanlık tezi projesi kurul tarafından değerlendirildi. Projede belirtilen anesteziik maddenin (Tramadol 10-20 mg/kg.) kullanımı uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (48 adet sıçan) hayvan sayısı uygun görülmüştür. Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönünün Selçuk Üniversitesi Deneyisel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Etik Kurallar" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir. Selçuk Üniversitesi Deneyisel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen "Hayvan Deneyleri ile ilgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneyisel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.	
Prof. Dr. İhan ÇİFTÇİ Başkan (Katıldı)	
Doç. Dr. Behadır ÖZTÜRK Başkan v. (Katıldı)	Prof. Dr. Sibel YILDIRIM Üye (Katıldı)
Prof. Dr. Yavuz KOKSAL Üye (Katıldı)	Prof. Dr. Aysegül BAYIR Üye (Katıldı)
Doç. Dr. İhan ECE Üye (Katıldı)	Doç. Dr. Mehmet SARGIN Üye (Katıldı)
Vel. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK Üye (Katıldı)	Burhan YILMAZ Üye (Katıldı)
	Prof. Dr. Kamil ÖNEY Üye (Katıldı)
	Doç. Dr. Zafer SAYIN Üye (Katıldı)
	Dr. Öğr. Üyesi Nejat ONLUKAL Üye (Katıldı)
	İlham ALDOĞRA Üye (Katıldı)

9. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Kadınhanı/Konya’da doğdu. İlköğretim okulunu Eşrefoğlu İlköğretim Okulu’nda, Liseyi Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi’nde okudu. 2006 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladı ve 2012 yılında mezun oldu. Şırnak ili Cizre ilçesi Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi Acil Serviste çalıştı. 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladı. Halen bu görevi sürdürüyor.

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Mehmet SARI

Medeni Hali: Evli

E-posta: mhmtsari@gmail.com

Adresi: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Yabancı Dil: İngilizce