

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

**NÖROPATİK AĞRI MODELİ OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA TRAMADOL ve KETAMİN
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ**

Dr. HATİCE TUBA GÜNGÖR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2009

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

**NÖROPATİK AĞRI MODELİ OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA TRAMADOL ve KETAMİN
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE TUBA GÜNGÖR

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Sermin Öztekin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
RESİM LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
I. AĞRI TANIMI	7
II. AĞRI TEORİLERİ.....	7
III. AĞRI SINIFLAMASI	9
III.1. Başlama Süresine Göre	9
III.2. Kaynaklandığı Bölgeye Göre	9
III.3. Mekanizmalarına Göre	9
III.3.1. Nosisepatif Ağrı.....	9
III.3.2. Nöropatik Ağrı	12
IV. TRAMADOL HİDROKLORÜR.....	19
V. KETAMİN HİDROKLORÜR.....	19
VI. NÖROPATİK AĞRI VE HAYVAN MODELLERİ.....	21
VII. NÖROPATİK AĞRI MODELİ OLUŞTURULAN HAYVANDA AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22

GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
Deney Hayvanı ve Barındırılma Koşulları.....	23
Birinci Aşama;	
Lökomotor Aktivite Değerlendirilmesi	23
İkinci Aşama;	
Nöropatik Ağrı Modelinin Oluşturulması	26
Fonksiyonel Ağrı Testinin Uygulanması	27
BULGULAR	31
TARTIŞMA	36
ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR.....	42
EK 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ.....	50

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e, eğitimime katkıda bulunan bölümümüzün tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Uzmanlık tezimin her aşamasında; gece-gündüz demeden, gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, bana bir araştırmanın projesinden son cümlesinin yazımına kadar tüm noktalarını titizlikle ve sabırla öğreten, danışman hocam Doç. Dr. Sermin Öztekin'e ve bu dönemde gösterdikleri hoşgörülerinden ötürü değerli ailesine,

Tezimin gerek deneysel uygulamasında, gerekse yazım aşamasında; bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan Doç. Dr. Aytül Önal'a, Doç. Dr. Ensari Güneli'ye, Doç. Dr. Meltem Çiçeklioğlu'na, Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar'a, Yrd. Doç. Dr. Yüksel Erkin'e, bu çalışmaya verdiği sonsuz destek ve emeğiyle Uz. Dr. Elif Orhan ve sevgili dostlarım Uzm. Dr. Sibel Büyükçoban, Dr. Ebru Polat, Dr. Merih Eğlen ve Dr. Hakan Baydar'a,

Tezimin deneysel aşamasını gerçekleştirdiğim Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına,

Dört yıl altı ay boyunca birlikte çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda acısıyla tatlısıyla hayatın her yönünü paylaştığım, bende iz bırakan; tüm öğretim üyelerime, asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikeri dostlarıma, ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına, diğer bölümlerde görev alan ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm dostlarıma,

Hayatım boyunca desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme,

Hayatımın tüm zorlu aşamalarında gösterdiği benzersiz özveri ve anlayışıyla bana güç veren, eşim Özkan'a,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nöropatik ağrı nedenleri.....	17
Tablo 2. Gruplardaki lökomotor aktivite değerleri.....	31

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kapı kontrol teorisi	8
Şekil 2. Nosiseptif çıkıcı sistemler	12
Şekil 3. Antinosiseptif inisi sistemler	12
Şekil 4. Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları.....	15
Şekil 5. İkinci aşamada uygulanan deney protokolü ve uygulama yerleri	29
Şekil 6. Sağ ve sol pençe bazal ve cerrahi girişim sonrası ağrı eşik değerleri.....	32
Şekil 7. Grup 5K ve Grup 10K'nın Kontrol Grubu'na kıyasla ağrı eşiği değişimi	34
Şekil 8. Grup 10T'nin Kontrol Grubu'na kıyasla ağrı eşiği değişimi	34
Şekil 9. Grup 5K + 10T ve Grup 10K + 10T'nin Kontrol Grubu'na kıyasla ağrı eşiği değişimi	35
Şekil 10. Grup 10K, Grup 10T ve Grup 10K + 10T'de ağrı eşiği değişiminin karşılaştırılması.....	35

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** Aktivite kafesi ile lökomotor aktivite ölçümü 25
- Resim 2.** Sağ siyatik sinir ligasyonu 26
- Resim 3.** Sol tarafa uygulanan *sham* operasyonu 26
- Resim 4.** Dinamik Plantar Esteziometre cihazı ile ağrı eşik değerlerinin ölçümü 28

KISALTMALAR

TCA:	Trisiklik antidepresanlar
SNRI:	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri
NA:	Noradrenalin
NMDA:	N-Metil-D-Aspartat
WDR:	<i>Wide dynamic range</i>
CGRP:	<i>Calcitonin gene related peptide</i> Kalsitonin genine bağlı nöropeptid
NGF:	<i>Nerve growth factor</i> Beyin kökenli sinir büyüme faktörü
IASP:	<i>International Association for the Study of Pain</i> (Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği)
ARAS:	Assendan retiküler aktive edici sistem
ED:	Endorfin
EK:	Enkefalinerjik
5-HT:	5-Hidroksitriptamin
GABA:	Gamma-aminobutirik asit
HKA:	Hasta kontrollü analjezi
SF:	Serum fizyolojik
IP:	İntraperitoneal

ÖZET

Nöropatik Ağrı Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Ketamin ve Tramadol Kombinasyonunun Etkinliği

Dr. H. Tuba Güngör, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Kronik nöropatik ağrı sağaltımı karışık bir durumdur ve güncel ilaçlar ağrı giderilmesinde sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Bu randomize deneysel çalışmanın amacı, nöropatik ağrı oluşturulan sıçanlarda ayrı ayrı veya kombine verilen ketamin ve tramadolün olası antiallodinik etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda 60 adet Wistar sıçan (190-240 g) kullanıldı. Öncelikle, sağlıklı olan 24 sıçan 6 gruba ayrıldı (n=4). Ketamin ve tramadolün (tek başına veya kombine kullanımı) dozla ilişkili olarak sedasyona yol açıp açmadıklarını araştırmak üzere sağlıklı sıçanlarda stereotipik ve ambulatuvar hareket sayıları değerlendirilerek, bu ilaçların lökomotor aktivite üzerine olan etkileri araştırıldı.

İkinci aşamada, nöropatik ağrı oluşturulmuş 36 sıçan fonksiyonel ağrı değerlerini belirlemek üzere 6 gruba ayrıldı (n=6). Nöropati eter anestezisi altında ana siyatik sinirin gevşek bağlanması ile oluşturuldu. İntraperitoneal yolla verilen ketamin (5 mg/kg veya 10 mg/kg), tramadol (10 mg/kg) ve ketamin-tramadol kombinasyonunun (5 mg/kg +10 mg/kg veya 10 mg/kg+10 mg/kg sırasıyla) siyatik sinir ligasyonu ile oluşturulan nöropatik ağrı üzerine etkileri bir dinamik plantar test ile kontrol edildi ve sonuçlar kontrol grubu (SF) ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için varyans analizi ve *Student's t* testi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Ketamin ve/veya tramadol verilen sağlıklı sıçanlarda gruplar arasında stereotipik ve ambulatuvar hareket sayılarının toplamalarında anlamlı bir fark gözlenmedi. 10 mg/kg ketaminin (60. ve 90. dk), 10 mg/kg tramadolün (30., 60. ve 90. dk) ve kombine kullanımının

(30., 60. ve 90. dk) kontrol grubuna kıyasla anlamlı antiallodinik etki oluşturduğu bulundu. Buna karşın, çalışma ilaçlarının tek başına kullanımı veya kombine kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak, tramadol, ketamin ve kombinasyonlarının nöropatik ağrı oluşturulmuş sıçanlarda analjezik etkisi olduğu gözlemlendi. Ancak, nöropatik ağrı oluşturulmuş sıçanlarda bu ilaçların kombine verilmesinin tek başına kullanımlarına kıyasla analjezik etkide bir üstünlük sağlamadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Tramadol, ketamin, ağrı, siyatik nöropati, sıçan.

SUMMARY

The Effect of the Combination of Ketamine and Tramadol in Neuropathic Pain Induced Rats

Dr. H. Tuba Gungor, Dokuz Eylul University, School of Medicine,
Department of Anesthesiology and Reanimation, IZMIR.

Treatment of chronic neuropathic pain is complex and the current drugs are often inadequate in the pain relief. The aim of this randomized experimental study was to investigate the possible antiallodynic effect of tramadol and ketamine when administered separately or in combination in neuropathic pain induced rats.

60 male Wistar rats (190-240 g) were used in our study. Firstly, 24 healthy rats were divided into 6 groups (n=4) and the effects of ketamine and tramadol (alone or in combination) on the locomotor activity including the stereotypic and ambulatory activity of healthy rats were investigated to search whether study drugs might cause dose-related sedation or not.

Secondly, 36 rats with neuropathic pain were separated into 6 study groups (n=6) to determine the functional pain values. The neuropathy was produced by loosely tied ligatures of the common sciatic nerve under ether anaesthesia. The effects of intraperitoneal administration of ketamine (5mg/kg or 10 mg/kg), tramadol (10 mg/kg) and ketamine and tramadol combination (5 mg/kg +10 mg/kg or 10 mg/kg+10 mg/kg respectively) to the sciatic nerve ligation-induced neuropathic pain was tested by using a dynamic plantar test and the results were compared to the control group (SF). Variance analysis and Student's t test were performed for statistical analysis and a value of $p < 0.05$ was considered significant.

No significant changes were observed in the stereotypic and ambulatory activity in the healthy rats given ketamin and/or tramadol between the groups. The antiallodynic effects of ketamine 10 mg/kg (60. and 90. min.), tramadol 10 mg/kg (30., 60. and 90. min.) and,

combination of these drugs (30., 60. and 90. min) were significantly different when compared to control group. Contrary, no statistically significant difference was found between the combined and alone groups.

In conclusion, it is observed that tramadol, ketamine and combination of these drugs have analgesic effect on neuropathic pain in rats. But, it is determined that the combined administration of these drugs don't have favorable effect when compared with the administration of either of these drugs alone in neuropathic pain induced rats.

Keywords: Tramadol, ketamine, pain, sciatic neurophaty, rat.

GİRİŞ VE AMAC

Nöropatik ağrı; Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği [*International Association for the Study of Pain (IASP)*] tarafından sinir sistemindeki birincil bir lezyonun ya da işlev bozukluğunun başlattığı ya da yol açtığı ağrı olarak tanımlanmıştır (1). Ancak, daha sonra bu tanımda yer alan işlev kaybı teriminin anlam kargaşasına yol açtığını öne süren araştırmacılar, nöropatik ağrının periferik veya merkezi sinir sistemindeki ya da her ikisindeki lezyondan kaynaklanan duyuşal semptom ve bulgulara yol açan ağrı olarak tanımlanmasını önermişlerdir (2). Nöropatik ağrının epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada, kronik ağrı bildiren beş erişkinin ortalama birisinde nöropatik ağrı olduğu saptanmış ve bu oranın popülasyonun % 3'ünü içerdiğine işaret edilmiştir (3).

Nöropatik ağrıda tedavi algoritmini araştıran *Dworkin* ve ark.'nın 1997 ve 2007 yılları arasındaki nöropatik ağrı yönetimi konusundaki tüm makaleleri tarayarak ve çalışmacı deneyimlerinden de yararlanarak oluşturdukları bildiride; nöropatik ağrı tedavisinde üç basamaktan oluşan bir yaklaşım önerilmektedir. Birinci basamak tedavisinde; trisiklik antidepressanlar (TCA), serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), kalsiyum kanallarının $\alpha 2$ ligandı, topikal lidokain, ikinci basamak tedavisinde; opioid agonistler ve üçüncü basamak tedavisinde ise, antiepileptikler ve antidepressanlar yer almaktadır (4).

Nöropatik ağrıda etkili olduğu bilinen opioid grubu ilaçların (5,6) bağımlılık yapma ve kognitif fonksiyonlarda bozukluğa yol açma potansiyelleri, tolerans gelişebilme olasılığı gibi çekincelerle 1. kuşak ilaçlar arasında yer almaları önerilmemektedir (7). Santral etkili sentetik bir analjezik olan tramadol hidroklorür [(1RS,2RS)-2-(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl] zayıf opioid özelliğinde olup, hem opioid hem nonopioid etki mekanizmasına sahip bir ilaçtır. Nonopioid etki mekanizması; noradrenalin (NA) ve serotoninin presinaptik geri alınımının inhibisyonuna ve aynı zamanda serotonin salınımına dayandırılmaktadır (8). Böylece tramadol hidroklorür endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizması ile hem de monoaminerjik etkisiyle potansiyalize etmektedir. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan 1. kuşak oral monoterapi ilaçlarının (TCA, pregabalin, gabapentin, SNRI gibi) efektif olmadığı ya da iyi tolere edilemediği durumda tramadol ile monoterapiye başlanması önerilmektedir (9). Klinik çalışmalarda nöropatik ağrı sağaltımında etkin olduğu

ortaya konan tramadolün, siyatik sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı modeli oluşturulan sıçan çalışmalarında da önemli derecede antinosiseptif etkinliği olduğu gözlenmiştir (10,11).

Peroperatif süreçte kullanılan ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) antagonisti olan ketaminin postoperatif analjeziye olumlu katkıları olduğunu ileri süren çalışmalar sonucu, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hem akut hem de kronik ağrı tedavisinde bu ilacın kullanımını giderek artmaktadır (12-15). Ayrıca kompleks rejyonel ağrı sendromu (16), fantom ağrısı (17), santral ve periferik nöropatik ağrı (18-20) gibi kronik ağrı çeşitlerinde ketamin kullanımıyla ilgili veriler de literatürde yer almaktadır. Ayrıca nöropati oluşturulan sıçan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda da ketaminin antinosiseptif etkinliğinin olduğu sonucuna varılmıştır (21,22).

Yapılan çalışmalarda, tramadol ve ketamin kombinasyonunun postoperatif ağrı üzerine etkin olduğunun bildirilmesine karşın (23,24), literatürde nöropatik ağrı üzerine etkinliğini araştıran klinik ve deneysel herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu deneysel çalışmada siyatik sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı modeli oluşturulan sıçanlarda, tramadol ve ketamin kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. AĞRI TANIMI

Ağrı latince *poena* (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen ve tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği ağrıyı vücudun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşal, emosyonel, hoş olmayan bir duyuş deneyimi ve davranış şekli olarak tanımlamıştır (25-27).

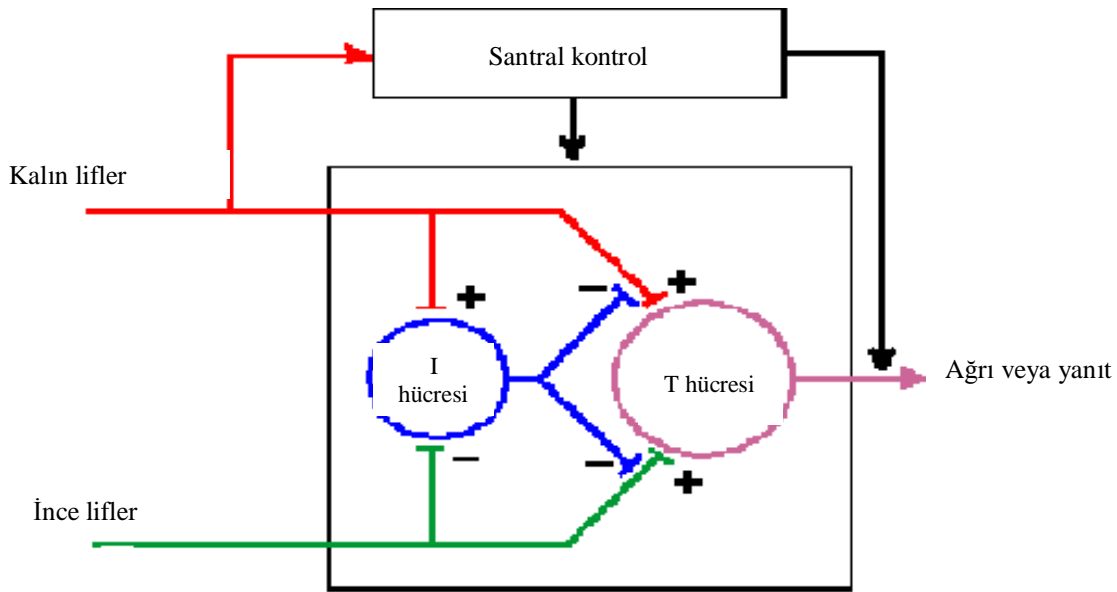
Nörofizyolojideki son 20-30 yıl içindeki büyük gelişmelere karşın, ağrı oluşumu halen gizemini korumaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre, zararlı uyarının varlığında ağrı hissini oluşumu için periferik ve santral sinir sisteminde bir seri elektriksel ve kimyasal süreçler yaşanmaktadır. Hasarlanmış bölgenin duyuşal nöronları aktive olur (transdüksiyon) ve hasar bilgisi nosiseptif sistem ile kortekse doğru duyuşal olarak taşınırken (transmisyon- ağrı bilgisinin iletimi), aynı zamanda inhibe edilmekte (modulasyon) ve bu bilgilerin sentezi ile oluşan sonuç bilgi kortekste değerlendirilip algılanmakta (persepsiyon) ve hasar bölgesine projekte edildiğinde ise, kişi tarafından bir ağrı davranışı sergilenmektedir (ekspresyon). Uyarının alınması ile başlayan aktivasyon ilk andan itibaren tüm süreçlerde moleküler, hücreşel, genetik ve nörobiyolojik olarak değişimlere neden olabilmektedir. Bu değişimler özellikle kronik ağrının oluşumunda önem kazanmaktadır (25).

II. AĞRI TEORİLERİ

Ağrı konusunda uzun süre hakim olan iki teoriden birincisi *Von Frey* (28) tarafından ileri sürülen *spesifite* teorisidir. *Von Frey* derinin ağrı, basınç, sıcak, soğuk gibi farklı duyuşları algıladığını ve her bir duyuş için deride ayrı bir son-organın var olduğunu ileri sürmektedir. *Goldscheider'e* (29) ait diğer teoriye göre ise, ağrı duyuşu cilde uygulanan basınç veya ısı uyarıları tarafından oluşturulan impulşların toplamının sonucudur. Bu teoriye özgün olarak *intensitive* teorisi adı verilmiş; ancak daha sonraları ise *pattern* veya *sumasyon* teorisi olarak adlandırılmıştır (27).

1965 yılında *Ronald Melzack* ve *Patrick Wall* tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisi ağrı konusunda bir devrim olarak tanımlanmıştır (30). Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirken, bu teoriye göre, ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engelle karşılaştığı ortaya konmuştur.

Melzack ve *Wall*, kalın miyelinli liflerin periferik uyarılmasının negatif arka kök potansiyeli oluşturduğunu ve ince C liflerinin uyarılmasının ise pozitif arka kök potansiyeli oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Presinaptik inhibisyon ve eksitasyonun bir yansıması olan bu potansiyellerin, arka boynuzdaki sekonder transmitter nöronların (T hücreleri) aktivitesini düzenlediğini ve inhibitör hücrelerin bu düzenlemeye aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu teorinin temelinde öncelikle kalın liflerin inhibitör hücreleri uyarması ve T hücrelerinin presinaptik inhibisyonuna yol açması yer almaktadır. Buna karşılık, ince ağrı afferentleri inhibitör hücreleri inhibe ederken, T hücrelerini uyarmaktadır. Kapı kontrol teorisi Şekil 1’de şematize edilmiştir (27).



Şekil 1. Kapı kontrol teorisi (27)

III. AĞRI SINIFLAMASI

1. Başlama Süresine Göre;

Akut ve kronik olarak yapılan bu sınıflamada oluşan ağrının daima nosiseptif nitelikte olduğu ve postoperatif ağrının akut ağrı için en iyi örnek teşkil ettiği bilinmektedir. Kronik ağrının ise kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı karmaşık bir tablo olması en belirgin özelliğidir (26,31).

2. Kaynakladığı Bölgeye Göre;

Somatik, viseral, sempatik ve periferik olarak tanımlanan bu ağrı tipleri farklı özellikler taşımakta ve farklı yollarla taşınmaktadırlar (26,31).

3. Mekanizmalarına Göre:

Mekanizmalarına göre ağrı sınıflamasının başında yer alan nosiseptif ve nöropatik ağrıyı deaferantasyon ağrısı, reaktif ağrı ve psikosomatik ağrı izlemektedir (26,31).

a. Nosiseptif Ağrı

Nösiseptif ağrı oluşumunda yer alan **nosiseptif sistem**; periferden kortekse kadar zararlı uyaran bilgisini birbirlerine sinaplarla ileten primer afferent duyuşal nöron (I. nöron grubu), spinal nöron (II. nöron grubu) ve talamo-kortikal projeksiyon nöron grubu (III. nöron grubu) olmak üzere üç ana duyuşal nöron grubunu kapsamaktadır (25,32,33).

Mekanik ya da termal ağrı uyaranları ile oluşan ağrı sinyalleri periferik sinirler içinde hızı 6-30 m/sn olan ince A δ tipi liflerle medulla spinalise taşınmakta ve ağrının başlangıcında duyduğumuz keskin, iğneliyici ve iyi lokalize edilebilen duyudan sorumlu olmaktadır (31,33).

Şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk gibi termal uyaranlarla aktive olabilen ve hızı 0,5-2 m/sn olan C lifleri ise yaygın, inatçı ve yanıcı bir ağrı duyusunda rol almaktadır. Medulla spinalise girişte bu afferent lifler, ağrı sinyallerini neospinotalamik yol ve paleospinotalamik yol olmak üzere iki yol ile kortekse iletmektedirler (25,33).

Bu ağrı lifleri arka spinal kökler içinde omuriliğe girerek medulla spinalis arka boynuz hücrelerinde sonlanmaktadır. Hızlı tip Aδ ağrı lifleri (neospinotalamik yol) arka boynuzdaki lamina I'de (lamina marjinalis) sonlanmakta iken C lifleri (paleospinotalamik yol) arka boynuzdaki lamina II ve III'de (*substantia gelatinosa*) sonlanmaktadır. Lamina V'de ise tüm afferent nöronların direkt veya internöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı *wide dynamic range* (WDR) projeksiyon nöronları bulunmaktadır. Bu projeksiyon nöronları nosiseptif aktivitede depolarize olarak uyarıyı, çıkan sistem ile üst merkezlere iletip supraspinal yanıtı oluşturmaktadırlar (25,31,33).

Aδ tipi hızlı ağrı liflerinin olası nörotransmitterinin santral sinir sistemindeki eksitatör nörotransmitter olan glutamat olduğu ifade edilmektedir. C tipi yavaş ağrı liflerinin nörotransmitterinin ise hem P maddesi hemde glutamat olduğu ifade edilmekle birlikte, bunlardan başka kalsitonin genine bağlı nöropeptid (CGRP), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (NGF), nörokinin I ve somatostatin gibi nöropeptidler de olduğu bilinmektedir (25,33).

Substantia gelatinosa'da birinci nöron ucu ve ikinci nöronun başka ağrı ile ilgili olan üçüncü bir yapı enkefalinerjik ara-nöronlardır. Ara-nöronlardan salıverilen enkefalin pentapeptidler hem presinaptik inhibisyon hem de postsinaptik inhibisyon yaparak birinci ağrı nöronundan ikinciye ağırlı impuls girişini baskı altında tutmaktadırlar (27,31,34).

Nosiseptif Çıkıcı Sistemler:

Dorsal gangliondaki ikinci nöronların aksonları, omuriliğin ön beyaz komissüründe çaprazlaşarak spinal kordun anterolateral kadranında yükselirler. Bu sistemde görülen ve dorsal boynuzdan talamusun lateral ve mediyal çekirdeklerine uzanan spino-talamik yol; ağrının yer, şiddet ve zaman gibi ayırdedici boyutları ile algılanmasını sağlar. Spino-retiküler

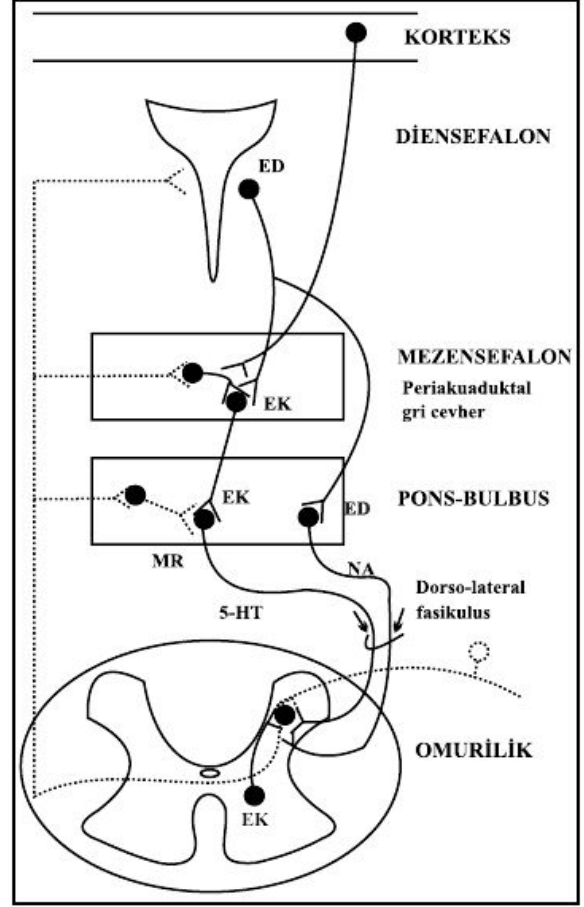
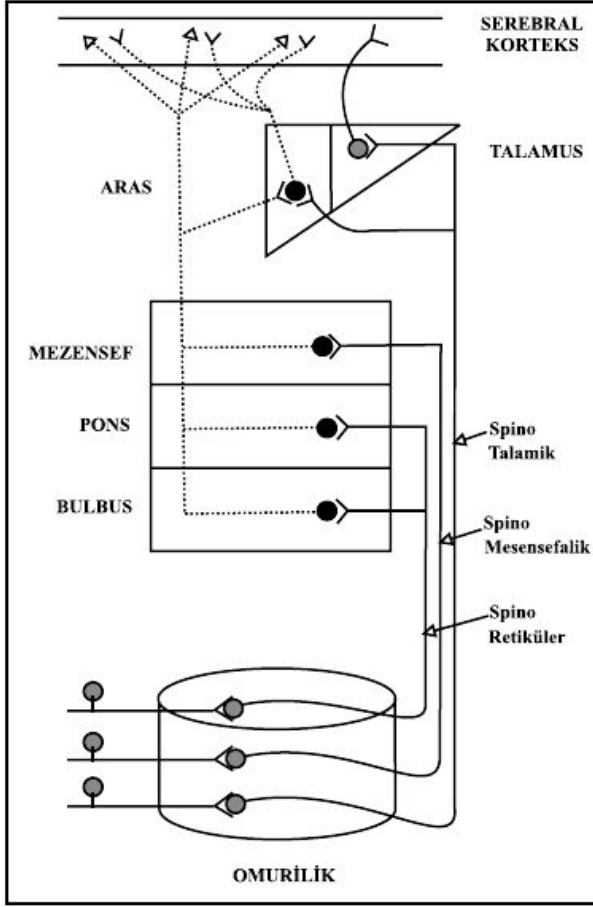
sistem ise, korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm durumu yaratmakla görevlidir (31,34).

Yükselen ağrı yolunun üçüncü sıra nöronları talamustan başlar ve kortekse uzantı verirler. Lateral talamik çekirdeklerden çıkan nöronlar primer sensoriyel kortekse uzanır ve ağrılı uyarıların özellikleri ve yerleşimlerinin bilinmesini sağlarlar. İntralaminar ve medyal nükleer sahalardan çıkan nöronlar ise, anterior singulat girusa uzantı verirler ve bu nöronların ağrıdaki ızdırabın ve ağrının emosyonel reaksiyonun anlaşılması ile ilgili oldukları düşünülmektedir. Bazı araştırmalarda ön singulat girusda değişik opioid reseptörlerinin de bulunduğu bildirilmiştir (35). Nosisseptif çıkıcı sistemler Şekil 2’de şematize edilmiştir.

Antinosiseptif İnici Sistemler:

İnsanların ağrıya karşı gösterdikleri reaksiyonun değişik derecelerde olması, kısmen beynin kendisinin analjezi sistemi denilen bir ağrı kontrol sistemini aktive ederek sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırabilmesine bağlanmaktadır (31).

Nosisseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir (endojen analjezi sistemi). Nosisseptif sistem aktive olduğunda sürekli olarak inhibe edici sistemin kontrolündedir. Çünkü afferent impuls eksitasyona paralel olarak spinal ve supraspinal seviyede inhibisyonu başlatmaktadır. Bu sistem üç temel bileşenden oluşmaktadır (25,33). Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronları (31), pons ve bulbusta yer alan *nucleus reticularis gigantocellularis* ve *nucleus reticularis paragigantocellularis*’ten başlayan noradrenerjik nitelikteki nöronları (31,34) ve spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronları (31) içeren bu sistem presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon yapmaktadır. Antinosiseptif inici sistemler Şekil 3’de şematize edilmiştir.



Şekil 2. Nosiseptif çıkıcı sistemler (31)

Şekil 3. Antinosiseptif inisi sistemler (31)

ARAS: Assendan retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalinergic, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin

b. Nöropatik Ağrı:

Nöropatik ağrı, *IASP* tarafından sinir sistemindeki birincil bir lezyonun ya da işlev bozukluğunun başlattığı ya da yol açtığı ağrı olarak tanımlanmıştır (1). Ancak bu tanımda yer alan işlev kaybı teriminin anlam kargaşasına yol açıyor olması üzerine nöropatik ağrının, periferik veya merkezi sinir sistemindeki ya da her ikisindeki lezyondan kaynaklanan duyuşal semptom ve bulgulara yol açan ağrı olarak tanımlanması önerilmektedir (2).

Bir nöral disfonksiyon bulgusu olduğu kabul edilen nöropatik ağrı, sağlıklı normal primer afferentlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan, organizmayı tehdit eden tehlikeleri haber vererek onu korumaya yönelik nosiseptif ağrıdan farklıdır.

Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizmaları:

Nöropatik ağrının ortaya çıkışında periferik sensitizasyon, ektopik deşarjlar, santral sensitizasyon ve inhibitör kontrollerin kaybı olmak üzere dört mekanizma söz konusudur (26,36).

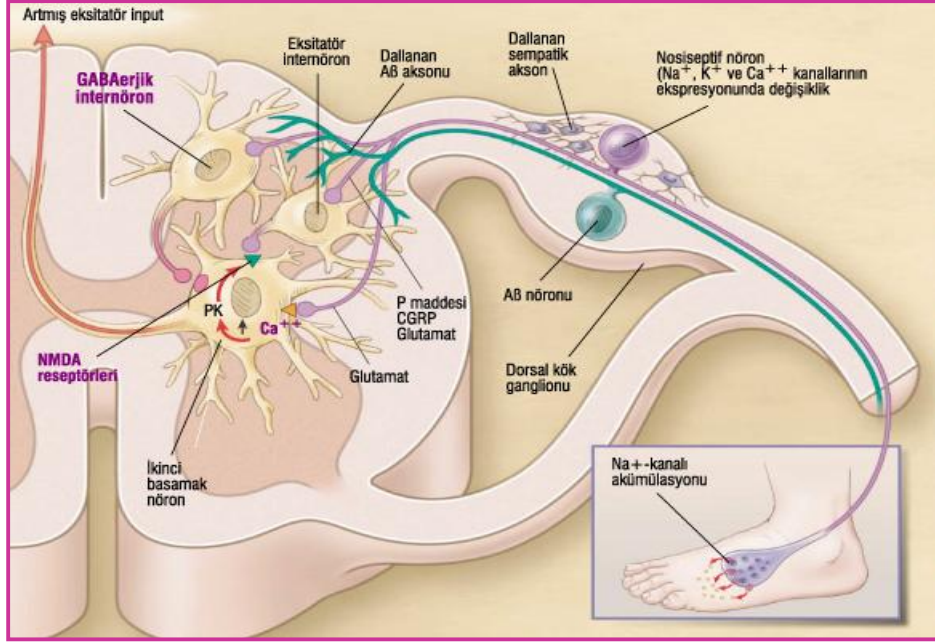
a. Periferik Sensitizasyon: Periferik siniri etkileyen hastalıklar, demiyelinizasyon ve/veya aksonal kayıp şeklinde histolojik değişikliklere yol açmaktadır. Demiyelinizasyon ve aksonal hasar bölgelerine makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immün sistem hücrelerinin gelmesi yanı sıra, nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon yanıtı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, CGRP, bradikinin, NA ve histamin salgılanmasına yol açmaktadır. Bu peptidlerin salgılanması duyuşal ve sempatik sinir liflerin uyarılmasında değişikliğe, damarlarda genişlemeye, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediyatörler salgılanmasına ve sonuçta periferik sensitizasyona yol açmaktadır (37,38).

b. Ektopik Deşarjlar: Sinir hasarı sonrası ortaya çıkan demiyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca yayılan ektopik uyarılar voltaja-duyarlı Na⁺ kanal proteinlerinin bölgesel birikimine bağlıdır. Sodyum kanal proteinlerinin birikimi ile aksiyon potansiyel eşiği düşer, akson membranında yaralanma sonucu yeniden yapılanma gerçekleşir ve sonuçta aksonun zedelendiği yerde membran hipereksitabilitesi meydana gelir. Bu bölgelerde termal, mekanik, kimyasal uyarılara duyarlılık artar (36,39).

c. Santral Sensitizasyon: Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktardaki duyuşal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler sonucu aşırı duyarlı hale gelen nöronlar spontan aksiyon potansiyeli oluştururlar ve oluşan bu anormal yüksek frekanslı aktivite ağrıya katkıda bulunur (37-39).

C liflerini uyaracak seviyede bir ağırlı uyaran arka boynuz nöronları dışında, ilerleyici bir şekilde bütün nöronal aktiviteyi de artırmaktadır. Burada nöronları diğer inputlara karşı daha hassas hale getiren ve santral sensitizasyonun önemli bir komponenti olan *wind-up* fenomeni karşımıza çıkmaktadır (27). Deneysel kanıtlar *wind-up* olayında NMDA reseptörlerinin aktivasyonlarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir (37). Söz konusu bu reseptör üzerine primer etkili endojen eksitatör nörotransmitter glutamatin (31,40) NMDA reseptörünü uyarması sonucu magnezyum blokajının ortadan kalkması, kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesiyle sonuçlanır ve böylece santral sensitizasyonun devam etmesi sağlanır (27,37). Santral sensitizasyon sırasında arka boynuzda oluşan değişiklikler ile algılama alanındaki genişleme sonucu, spinal nöron sadece kendi alanında değil diğer alanlarda da etkili olur, ayrıca yanıtın şiddet ve süresinde uzama ve eşik değerde de düşme söz konusudur (27).

d. İnhibitör Kontrollerin Kaybı: Ağrı kontrol sistemlerinde bozulma, spinal kord seviyesinde segmenter, supraspinal oluşumlar seviyesinde supraspinal veya desendan inhibitör kontrolün kaybı şeklinde görülmektedir. Ayrıca, WDR nöronlarının miyelinli afferentlerle postsinaptik inhibisyonunun azalması yine segmenter ağrı kontrol sisteminde bozulmaya yol açmaktadır. Supraspinal inhibisyon azalması desendan inhibitör sistemde gelişmekte; devamlı akan nosiseptif uyarı beyin sapı nöronlarının aktivitesinde uzun süren değişikliklere yol açarak, ağrının fasilitasyonuna ve nöropatik ağrının devamına yardım etmektedir. Burada desendan liflerin inhibisyon yerine ortaya koyduğu fasilitasyonun beyin sapı kolesistokin tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. Supraspinal oluşumlarda çeşitli şekilde ortaya çıkan değişikliklerin nöropatik ağrının oluşum ve gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (36,38). Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları Şekil 4'de şematize edilmiştir (41).



Şekil 4. Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları (41)

Nöropatik Ağrı Semptomları:

Nöropatik ağrının oluşumunda ve devamlılığında rol oynayan fizyopatolojik değişiklikler nöropatik ağrıya özgün özellikler kazandırmıştır (26,27,36).

- a. *Spontan Ağrı:* Bir uyarı olmadan oluşan zonklayıcı, yanıcı, keskin ağrıdır.
- b. *Parestezi:* Kendiliğinden veya bir uyarı ile meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duylardır (uyuşukluk gibi). Bu duruma duyu kaybı eşlik edebilmektedir.
- c. *Dizestezi:* Kendiliğinden veya bir uyarı ile meydana gelen anormal ağrıyı tanımlamaktadır (hoş olmayan yanma ve karıncalanma gibi).
- d. *Hiperestezi:* Özel duylar haricinde herhangi bir uyarıya karşı duyarlılığın artmasıdır.
- e. *Allodini:* Ağrısız uyarılara verilen ağrı cevabıdır. Allodini mekanik ve termal uyarılarla ortaya çıkmaktadır. Mekanik uyarılar sonucu gelişen allodiniden Aβ lifleri veya yüksek eşikli mekanoreseptörler sorumludur.

f. Hiperalezi: Periferik reseptörlerin sensitizasyonuna bağlı olup ağrılı uyarana verilen yanıtın artışıdır ve lezyon bölgesinde gelişir. Hiperalezinin aynı bölgede daha geniş alanlara yayılması ile tanımlanan sekonder hiperalezi ise santral sensitizasyon sonucudur.

Nöropatik Ağrı Nedenleri:

Nöropatik ağrı periferik ya da santral sinir sistemindeki primer bir hasarlanmaya bağlı olabilir. Bu nedenle, klinik sınıflandırma yaparken hasarlanma bölgesine göre, “santral nöropatik” ve “periferik nöropatik” olarak adlandırılabilir (42). Nöropatik ağrı nedenleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Nöropatik ağrı nedenleri (42).

Nöropatik Ağrı Nedenleri	
Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri	Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri
*Akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı poliradikülönöropati	*Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati
*Alkolizme bağlı polinöropati	*HIV miyelopatisi
*Kemoterapiye bağlı polinöropati	*Multipl skleroza bağlı ağrı
*Kompleks bölgesel ağrı sendromu	*Parkinson hastalığına bağlı ağrı
*Tuzak nöropati	*İskemi sonrası miyelopati
*HIV enfeksiyonuna bağlı nöropati	*Radyasyon sonrası miyelopati
*İyatrojenik nöralji	*İnme sonrası ağrı
*Sebebi bilinmeyen duyuşal nöropati	*Travmatik medulla spinalis hasarı ağrısı
*Sinir basısı veya tümör infiltrasyonu	*Siringomiyeli
*Nutrisyonel yetmezliğe bağlı nöropati	
*Ağrılı diyabetik nöropati	
*Ekstremitenin fantom ağrısı	
*Postherpetik nöralji	
*Postradyasyon pleksopatisi	
*Radikülopati	
*Toksik maruziyete bağlı nöropati	
*Trigeminal nöralji	
*Posttravmatik nöralji	

Nöropatik Ağrı Tedavisi:

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan farmakoterapötik stratejiler deneysel kanıtlar ve bazı klinik çalışmalara dayandırılmıştır. *Dworkin* ve ark.'nın 1997 ve 2007 yılları arasındaki nöropatik ağrı yönetimi konusundaki tüm makaleleri tarayarak ve çalışmacı deneyimlerinden

de yararlanarak oluşturdukları bildiride nöropatik ağrı tedavisi üç basamaktan oluşmaktadır (4):

a. Birinci Basamak Tedavisi:

1. Trisiklik antidepresanlar (TCA): sekonder amin TCA; desipramin, nortriptilin
2. Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI); venlofaksin, duloksetin
3. Kalsiyum kallarının $\alpha 2$ ligandı; gabapentin, pregabalin
4. Topikal lidokain

b. İkinci Basamak Tedavisi:

1. Opioid agonistler; morfin, oksikodon, metadon, levorfanol
2. Tramadol hidroklorür

c. Üçüncü Basamak Tedavisi:

1. Antiepileptikler; karbamezepin, lamotrijin, okskarbazepin, topiramet, valproik asit
2. Antidepresanlar; bupropion, sitolopram, paroksetin
3. Meksiletin, NMDA antagonisti, topikal kapseisin

Nöropatik ağrının yönetiminde primer amaç tek ajanla ağrının hafifletilmesi olmasına karşın (43), monoterapi ile nöropatik ağrılı hastaların yalnızca % 70'inde yanıt alınmaktadır (44). Nöropatik ağrı birçok ağrı sendromuyla birlikte olabilir ve konvansiyonel analjezik tedavilere zor yanıt verdiği için (4,45), iki ya da daha fazla sinerjistik mekanizmalı ajanın kombine kullanımına gereksinim duyulabilir. Bu hastalarda farklı etkili iki ya da daha fazla ajanla suboptimal dozların kullanılması aditif etki sağlar ve her ajanla ortaya çıkabilecek yan etkiler olmaksızın yeterli ağrı rahatlaması sağlanır (43).

IV. TRAMADOL HİDROKLORÜR

Santral etkili sentetik bir analjezik olan tramadol hidroklorür [(1RS,2RS)-2-(dimetilamino)metil)-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl] zayıf opioid özellikte olup, hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip bir ilaçtır. Nonopioid etki mekanizması; NA ve serotoninin presinaptik geri alınımının inhibisyonuna ve aynı zamanda serotonin salınımına dayandırılmaktadır (8,43,46). Böylece tramadol hidroklorür endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizması ile hem de monoaminerjik etkisiyle potansiyalize etmektedir. Bu iki mekanizma ile elde edilen aditif etkinin antinosisepsiyonda belirgin, yan etkide daha az olması, tramadol hidroklorürün orta-şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanılmasına yol açmıştır (47).

Yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada opioid analjezikler ile tramadol hidroklorürün, nöropatik ağrıda etkinliği bildirilmiş olmasına karşın (4-6), bağımlılık yapma ve kognitif fonksiyonlarda bozukluğa yol açma potansiyelleri, tolerans gelişebilme olasılığı (4,7), uzun süre kullanımı sonucu hipogonadizm ve immünolojik değişiklikler oluşturma riski ve opioide bağlı hiperaljezi oluşturabilmesi nedeniyle, nöropatik ağrının 2. basamak tedavisinde kullanılması önerilmektedir (4,45).

Nöropatik ağrı sağaltımında yer alan 1. basamak tedavisindeki ilaçların efektif olmadığı ya da iyi tolere edilemediği durumda, tramadol hidroklorür ile monoterapiye başlanması (9) ya da ciddi nöropatik ağrı ataklarında ve kansere bağlı nöropati sağaltımında kullanılması önerilmektedir (4). Tramadol hidroklorürün nöropatik ağrı üzerine etkinliği siyatik sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı modeli oluşturulan sıçanlarda da kanıtlanmıştır (10,11).

V. KETAMİN HİDROKLORÜR

Ketamin hidroklorür 1965'te tanımlanan ve 1970'de intravenöz anestezi olarak klinik kullanıma giren bir fensiklidin derivesidir. Diğer anestezi ajanlarının kullanımı sırasında ortaya çıkan respiratuvar ve kardiyovasküler depresyona neden olmaması ve iyi bir anestezi sağlaması nedeniyle ilk zamanlarda yaygın kullanılmasına karşın, uyanma sürecinde hallüsinasyonlara neden olması nedeniyle kullanımı zamanla sınırlanmıştır (48).

Ketaminin etki mekanizması oldukça komplekstir ancak esas olarak santral sinir sisteminde NMDA reseptör antagonisti olarak etki gösterdiği bilinmektedir. N-Metil-D-Aspartat reseptörü üzerine etkili primer endojen nörotransmitter olan glutamatın NMDA reseptörü üzerine etkisi ile spinal nöronların sensitizasyonu ve opioid aracılı hiperaljeziyi de kapsayan nosiseptif semptomların progresyonu meydana gelmektedir. Ketamin glutamatın NMDA reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek kuvvetli adjuvan analjezik özellik göstermektedir (49).

Ketamin NMDA reseptörü yanında muskarinik, kolinerjik reseptörler, gamma-aminobutirik asit (GABA) reseptörleri, Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanalları üzerine de etki etmektedir (50). Ketamin S(+) ketamin ve R(-) ketamin olmak üzere iki enantiyomerden oluşmaktadır. S(+) ketamin, R(-) ketamine göre NMDA reseptörüne dört kez daha fazla affinite göstermekte ve ayrıca μ ve κ opioid reseptörlerine de bağlanmaktadır (12,51). Ketaminin beyinde ve spinal kordda bulunan opioid reseptörlerini bağlamasına bağlı analjezik etki oluşturduğunu söyleyen kaynaklar olmasına karşın (48,50), ketaminin opioid reseptörler üzerine etkisinin tartışmalı olduğunu söyleyen kaynaklar da bulunmaktadır (40).

Ketaminin düşük dozlarda preemptif yöntemle kullanımının postoperatif analjeziye olumlu katkıları olduğunu bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır (13,14). Ayrıca intraoperatif verilen ketaminin postoperatif morfin ihtiyacını azalttığı da saptanmıştır (15). Ketaminin postoperatif kullanımını sınırlayan hallüsinasyon gibi yan etkiler düşük doz ketamin kullanımı, ketaminin midazolamla birlikte kullanımı, dozun yavaş olarak artırılması ve hastaya sessiz bir ortam oluşturulması ile azaltılabilmektedir (12,50).

Ketaminin kompleks rejyonel ağrı sendromu (16), fantom ağrısı (17), santral ve periferik nöropatik ağrı (18-20) gibi kronik ağrı çeşitlerinde kullanımıyla ilgili çalışmalarda artmaktadır. Birinci basamak tedavinin başarısız olduğu nöropatik ağrı durumlarında ketaminin tedaviye eklenebileceği ileri sürülmüştür (12).

Ketaminin yarılanma ömrü 3 saattir. Oral verildiğinde % 80'i sitokrom p 450 sistemiyle hepatik metabolizmaya uğrayarak norketamini oluşturmaktadır. Norketamin ketaminin analjezik potensinin yaklaşık olarak % 30'una sahiptir (12,40).

Yan etki profilinde artmış kan basıncı, taşikardi ve nörolojik yan etki olarak intrakraniyal basınç artışı ve artmış kas tonusu söz konusudur. Psikomimetik tarzda kendini gösteren kognitif komplikasyonlar sıktır. Vücut imajında ve duyu durumunda değişiklikler, canlı rüyalar, hallüsinasyonlar deliryum ve uyku hali diğer yan etkiler arasında yer almaktadır (12,40,51).

Postoperatif ağrı tedavisine yönelik tramadol ve ketamini birlikte kullanan Ünlügenç ve ark.'ı (23) major abdominal cerrahi geçiren 66 hastada yaptıkları çalışmada, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazına tramadole ek olarak konulan ketaminin tramadol hidroklorür ihtiyacını azalttığını saptamışlardır. Aydın ve ark.'nın (52) tonsillektomi operasyonu geçiren 90 çocukta yaptıkları bir diğer çalışmada ise, *preventif* olarak verilen ketaminin postoperatif tramadol hidroklorür ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca peroperatif verilen ketaminin postoperatif tramadol hidroklorür gereksinimini azalttığını gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır (24,53).

VI. NÖROPATİK AĞRI VE HAYVAN MODELLERİ

Nöropatik ağrı ve olası nedenleri ile ilgili olarak günümüze değin çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu patolojide yer alan bazı mekanizmaların anlaşılabilmesi, sinir hasarına bağlı ağrıyla ilgili deneysel modellerin ortaya konması sonucudur (54).

Sinir hasarı ile ilişkili deneysel ağrı modelleri;

1. model: Klinikte karşılaşılan amputasyon durumlarını taklit eden total sinir transeksiyonu (kesilmesi) ve ligasyon modelidir (55).

2. model: Sinir fasiküllerinin bir kısmının etrafına sıkı bağlama metodu ile kısmi sinir lezyonu oluşturulması, kaza ile oluşan sinir ezilmesinin veya silah yaralanması ile oluşan sinir hasarını modellemektedir (56).

3. model: Nöropatik ağrı ile ilgili olarak en yaygın şekilde kullanılan ilk hayvan modeli, sıçan siyatik sinirinin kronik konstriksiyon hasar modelidir. İlk kez *Bennett ve Xie* (57) tarafından tanımlanan bu model, sinir etrafına sinir çapından daha az boşluk kalacak şekilde krome katkı ile 1 mm aralıklarla 4 adet gevşek ligasyon yapılması ile oluşmaktadır. Bu düğümler sadece siyatik siniri sıkıştırıp, sinirin dolaşımını sağlayan vasa nervozumları sıkıştırmamaktadır. Böylece ligasyon kan akımını azaltır ancak durdurmaz. Nöropatik ağrının kardinal bulguları olan hiperaljezi, allodini ile spontan ağrıyı çok iyi bir şekilde meydana getirmektedir (58).

Uygulama sonucunda deneklerde gelişen ağrı duyusu belirtileri ödem ve atrofik değişiklikler, hasarı takiben 2 ila 7 gün içinde gözlenmeye başlar; 10-14 gün içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Kronik konstriksiyon hasar modeli oluşturulan sıçanlar arka pençeyi sallama ve sık yalama gibi spontan ağrıyı işaret eden davranışlar, beraberinde cinsel istekte azalma ve kilo kaybı gibi sistemik belirtiler gösterirler (54).

4. model: Spinal sinirin sıkı bağlanması veya bir ya da daha fazla arka kökün kesilmesi modelidir. Bu model bir ya da birkaç segmentte tam deafferantasyona neden olarak sinir pleksusu ve arka kök hasarını taklit etmektedir (59).

VII. NÖROAPTİK AĞRI MODELİ OLUŞTURULAN HAYVANDA AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hayvanlarda ağrı eşiğinin ve analjezisinin değerlendirilmesi oldukça zordur. Sözlü olarak kendini ifade edemeyen hayvan, benzer ağrı durumlarında benzer motor davranışlarla kendini ifade edecektir. Yanıt çoğu kez basit bir refleks, bazen vokalizasyon veya kaçma olabilir. Önemli olan bu davranışları doğru değerlendirerek hayvanın ağrıyı ne zaman algıladığını tespit edebilmektir. Ağrı çalışmalarında insandan sonra en sık kullanılan sıçan ve farelerdir (54).

GEREC ve YÖNTEM

Deney Hayvanı ve Barındırılma Koşulları

Bu deneysel çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada ağrılı yanıtla en uygun davranışı sergileyen ve deneysel ağrı çalışmalarında en sık kullanılan hayvanlardan biri olan sıçan seçildi (54). Çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan, ağırlıkları 190-240 g arasında değişen 60 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı.

Çalışma 2 aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada seçilen dozlarda ketamin ve tramadolün sedasyona neden olup olmadıklarını belirlemek üzere 24 adet sıçan, 6 eşit gruba (n=4) ayrıldı ve lökomotor aktivite değerlendirilmesi yapıldı. İkinci aşamada 36 adet sıçan fonksiyonel ağrı değerlendirilmesi yapılmak üzere 6 eşit gruba (n=6) ayrıldı.

Tüm denekler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda 12 saat aydınlık – 12 saat karanlık ortamda barındırıldı ve ısısı standardize edilmiş şartlarda bakıldı. Hayvanlara sınırlama yapılmadan standart sıçan yemi ve musluk suyu verildi.

Birinci Aşama;

Lökomotor Aktivite Değerlendirilmesi; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan tramadol ve ketamin dozlarının, nöropatik ağrı oluşturulmamış sıçanlar üzerinde sedasyona yol açıp açmadığını belirlemek üzere 24 adet sıçan 6 gruba ayrıldı.

Grup Kontrol' deki sıçanlara (n=4); intraperitoneal 2 ml serum fizyolojik (SF)

Grup 5K' daki sıçanlara (n=4); intraperitoneal 5 mg/kg ketamin hidroklorür

Grup 10K' daki sıçanlara (n=4); intraperitoneal 10 mg/kg ketamin hidroklorür

Grup 10T' deki sıçanlara (n=4); intraperitoneal 10 mg/kg tramadol hidroklorür

Grup 5K + 10T' deki sıçanlara (n=4); intraperitoneal 5 mg/kg ketamin hidroklorür ile 10 mg/kg tramadol hidroklorür kombine şekilde

Grup 10K + 10T' deki sıçanlara (n=4); intraperitoneal 10 mg/kg ketamin hidroklorür ile 10 mg/kg tramadol hidroklorür kombine şekilde uygulandı.

Tüm gruplardaki ilaç volümleri 2 ml olacak şekilde SF eklenerek enjekte edildi.

Lökomotor aktivite değerlendirilmesi amacıyla bilgisayar donanımlı, manyetik sahali bir aktivite kafesi (50x50x30 cm) kullanıldı (MAY 9803 *Commat* İletişim Ltd, Ankara, Türkiye) (Resim 1) (11). Bu sistem, infrared ışık kaynağını ve bir aktivite ölçeri olarak X ve Y koordinatları üzerindeki dedektörü kullanmaktadır ve başarılı ışık kırılmaları bir aktivite sayısı olarak skorlanmaktadır. Kaşınma, tırmalama ve kazma aktiviteleri gibi tek bir ışık demetini kesen aktiviteler stereotipik aktivite sayısı olarak kaydedilmektedir. Hayvanların aktivite kafesini terk etme çabaları ise ambulatuvar hareket sayısı olarak kaydedilmektedir.

Laboratuvar şartlarına alıştırmak amacıyla sıçanlar deney odasına 1 saat önce getirildi. İlaç injeksiyonundan hemen sonra aktivite kafesine konulan sıçanların stereotipik ve ambulatuvar hareket sayılarının toplamı 2 saat boyunca kaydedildi. İşlem sonunda sıçanlar eter anestezisi ile sakrifiye edildi.



Resim 1. Aktivite kafesi ile lökomotor aktivite  l c m 

 kinci AŞama;

Deney Protokolü; çalışmaya dahil edilen sıÇanlar 6 gruba ayrıldı.

Grup Kontrol' deki sıÇanlara (n=6); intraperitoneal 2 ml SF

Grup 5K' daki sıÇanlara (n=6); intraperitoneal 5 mg/kg ketamin hidroklorür

Grup 10K' daki sıÇanlara (n=6); intraperitoneal 10 mg/kg ketamin hidroklorür

Grup 10T' deki sıÇanlara (n=6); intraperitoneal 10 mg/kg tramadol hidroklorür

Grup 5K + 10T' deki sıÇanlara (n=6); intraperitoneal 5 mg/kg ketamin hidroklorür ile 10 mg/kg tramadol hidroklorür kombine Şekilde

Grup 10K + 10T' deki sıÇanlara (n=6); intraperitoneal 10 mg/kg ketamin hidroklorür ile 10 mg/kg tramadol hidroklorür kombine Şekilde uygulandı.

Tüm gruplardaki ilaç volümleri 2 ml olacak Şekilde SF eklenerek enjekte edildi.

Nöropatik Ağrı Modelinin Oluşturulması

Siyatik sinir ligasyonu uygulaması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Bennett ve Xie tarafından daha önce tanımlandığı üzere sıçanlarda unilateral periferik mononöropati oluşturuldu (57). Açık damla yöntemi ile eter anestezisi uygulanan sıçanların sağ orta uyluk seviyelerinde *m.biceps femoris*, küt diseksiyon ile açılarak ana siyatik sinir 7 mm kadar açığa çıkarıldı ve daha sonra sinir 1 mm aralıklarla 4 yerden gevşek olarak (4.0 krome katgüt ile) bağlandı (Resim 2). Her sıçanda atılan sütürlerin siyatik siniri, epinöral vasküler yapıları sıkıştırmadan sardığı ışık mikroskopunda (*Carl Zeiss*, OPMI-9FC, West Germany) 40'lık büyütmeyle kontrol edildi. Benzer cerrahi girişim, siyatik sinir bağlanmaksızın sıçanların karşı (sol) tarafına da uygulandı (*sham* operasyonu) (Resim 3). Bu işlem sonrasında kas tabakası ve deri kapatıldı. Cerrahi girişim sonrası sıçanlar gruplarına göre ayrı kafeslere bırakıldı ve 15 gün nöropatik ağrı gelişmesi için beklendi.



Resim 2. Sağ siyatik sinir ligasyonu



Resim 3. Sol tarafa uygulanan *sham* operasyonu

Fonksiyonel Ağrı Testinin Uygulanması

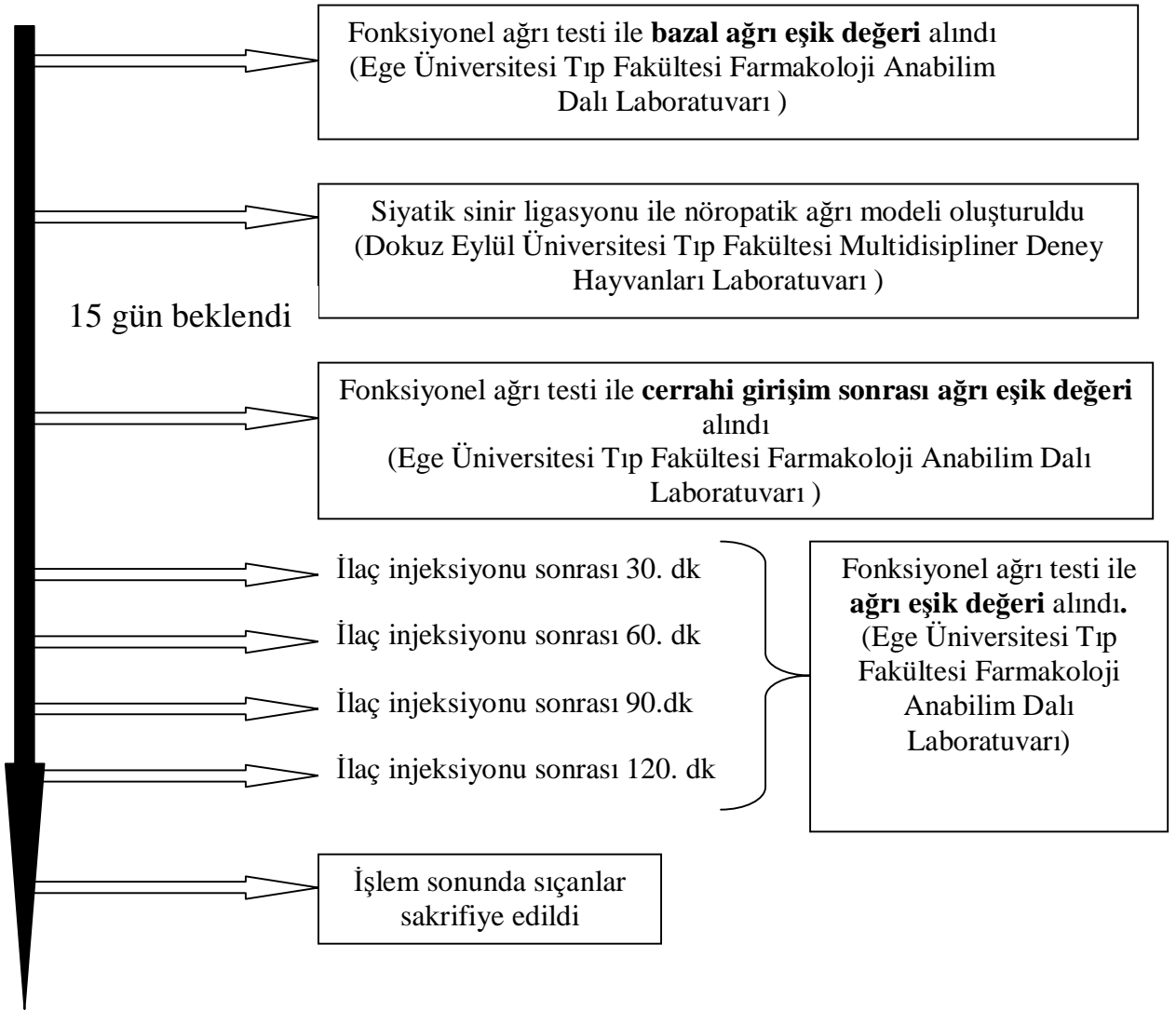
İkinci aşamada fonksiyonel ağrı testinin uygulanması Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Nöropatik ağrı mekanik allodini araştırılarak değerlendirildi. Bu amaç için Dinamik Plantar Esteziometre cihazı (*Ugo Basile, Italy*) kullanıldı. Cihaz aracılığı ile sıçan ayağını çekene dek sağ ve sol pençeye 10 sn süre içinde 0,1 g artışlarla 0 dan 50 g'a kadar basınç uygulandı (60). Sıçanın ayağını çektiği esnada uygulanan basınç (g) kaydedildi (Resim 4).

Sıçanlar ortama adaptasyonları amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD Laboratuvarı'nda araştırmadan önce 2 gün süreyle barındırıldı. Benzer şekilde sıçanlar test yapılacak ortama alışmaları için, yem ve suları ile birlikte test ortamına yaklaşık 1 saat süre ile bırakıldı. Sessiz bir ortamda aynı zaman diliminde (saat 09.⁰⁰) uygulanan test ile 36 adet sıçanın sağ ve sol pençe ağrı eşik değerleri ardışık olarak 3 kez alındı ve ortalamaları bazal ağrı eşik değeri olarak kaydedildi. Bazal ağrı eşik değerleri alındıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'na getirilen sıçanlarda önceden tanımlandığı şekilde siyatik sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı modeli oluşturuldu. Cerrahi girişimi izleyen 15. günde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD Laboratuvarı'nda 2 gün barındırılan ve ortama alışmaları için, yem ve suları ile birlikte test ortamına yaklaşık 1 saat süre ile bırakılan sıçanlarda ilaçlar verilmeden önce ölçümler tekrarlandı ve cerrahi girişim sonrası ağrı eşik değeri olarak kaydedildi. Daha sonra önceden belirlenmiş gruplarda ilaç injeksiyonundan sonraki 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda aynı çalışmacı tarafından fonksiyonel ağrı testi tekrarlandı. İşlem sonunda hayvanlar eter anestezisi ile sakrifiye edildi. İkinci aşamada uygulanan deney protokolü ve uygulama yerleri Şekil 5'de şematize edilmiştir.



Resim 4. Dinamik Plantar Esteziometre cihazı ile ağrı eşik değerlerinin ölçümü



Şekil 5. İkinci aşamada uygulanan deney protokolü ve uygulama yerleri

Kullanılan İlaçlar

Ketamin hidroklorür (*Ketalar®*, Pfizer Pharma GMBH, Germany) 5 mg/kg, 10 mg/kg, tramadol hidroklorür (*Contramal®*, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye) 10 mg/kg dozlarında tek başlarına ve kombine şekilde kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Birinci Aşamadaki Sonuçlar İçin;

İki saat boyunca sayı olarak kaydedilen stereotipik ve ambulatuvar hareket sayılarının toplamının değerlendirilmesinde, gruplar arası karşılaştırma varyans analizi (*one way ANOVA*) ile yapıldı.

İkinci Aşamadaki Sonuçlar İçin;

Cerrahi girişimin pençeler üzerindeki etkisini görmek üzere aynı pençedeki cerrahi girişim öncesi (bazal) ve sonrası (ilaç öncesi) ağrı eşik değerlerinin karşılaştırılmasında *student-t* test kullanıldı. İlaçların ağrı eşiği üzerine etkisini tespit etmek için 'ağrı eşiği değişim yüzdesi' aşağıdaki formüle göre hesaplandı (11).

$$\text{Ağrı eşiği değişim yüzdesi} = \frac{\text{ilaç verildikten sonra ağrı eşik değeri}}{\text{cerrahi girişim sonrası (ilaç öncesi) ağrı eşik değeri}} \times 100$$

Her bir zaman noktasında gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (*one way ANOVA*) yapıldı. Varyansların homojenliği *levence* testiyle değerlendirildi ve dağılımın homojen olduğu tespit edildikten sonra *Post Hoc* testlerden *Bonferroni* testi uygulandı.

Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata (ort. \pm SH) olarak kaydedildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Birinci Aşama Bulguları;

Nöropatik ağrı oluşturulmamış sıçanlarda (n= 24) 2 saat içinde saptanan stereotipik ve ambulatuvar hareket sayılarının toplamının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0.327$). Tüm grupların lökomotor aktivite değerleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Gruplardaki lökomotor aktivite değerleri

Gruplar (n=4)	Stereotipik ve Ambulatuvar Hareket Sayılarının Toplamı
Kontrol	3879,75 ± 700,37
5K	6024,75 ± 722,93
10K	6525,25 ± 570,59
10T	5202,25 ± 1168,52
5K + 10T	6393,75 ± 1177,86
10K + 10T	5612,50 ± 704,47

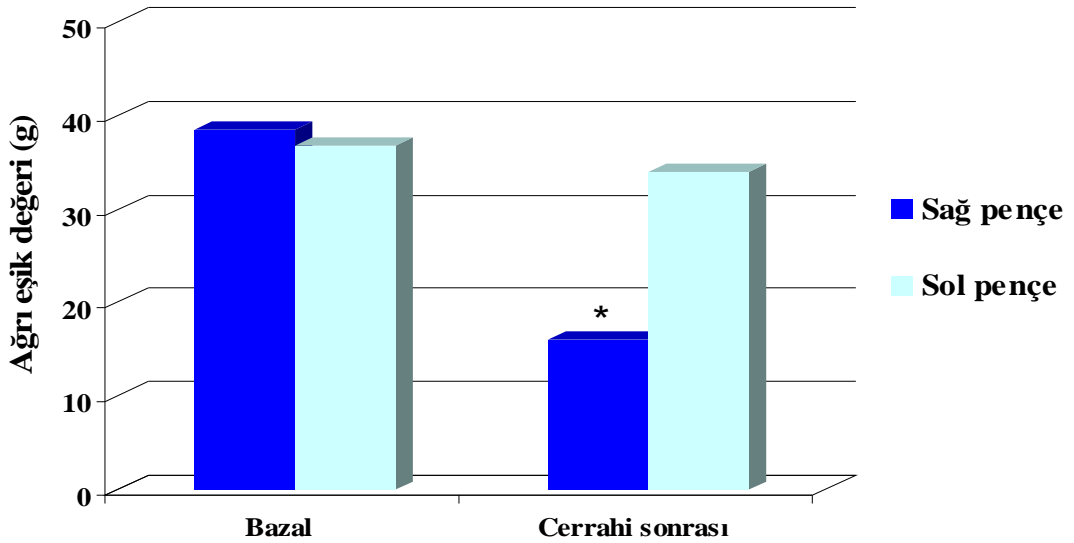
İkinci Aşama Bulguları;

Fonksiyonel ağrı testi değerlendirilmesinde çalışmaya toplam 36 sıçan alındı. Kontrol grubundaki sıçanların bir tanesi pençesinde gelişen enfeksiyon nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve istatistiksel değerlendirmede 35 sıçanın verileri kullanıldı.

İkinci aşamada yer alan tüm sıçanlara ilişkin bazal ağrı eşik değeri sağ pençe için ortalama 38.62 ± 1.10 g ve sol pençe için 36.81 ± 1.05 g olarak belirlendi ve her iki pençenin ortalama bazal ağrı eşik değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.148$) (Şekil 6).

Sağ pençenin cerrahi girişim sonrası 15. günde ve ilaç uygulanmadan önce belirlenen ağrı eşik değeri 16.09 ± 0.67 g olarak saptandı ve bu bulgu sağ pençenin bazal ağrı eşik değeri (38.62 ± 1.10 g) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p= 0.000$) (Şekil 6).

Sol pençenin cerrahi girişim sonrası 15. günde ve ilaç uygulamadan önceki ağrı eşik değeri 34.01 ± 1.04 g olarak saptandı ve bu değer sol pençenin bazal ağrı eşik değeri (36.81 ± 1.05 g) ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.63$) (Şekil 6). Bu veriler doğrultusunda hedeflendiği şekilde sağ pençede nöropati olduğu sonucuna varıldı.



Şekil 6. Sağ ve sol pençe bazal ve cerrahi girişim sonrası ağrı eşik değerleri
(* $p = 0.000$ bazal değere kıyasla).

Sağ pençe üzerine ketamin, tramadol ve ketamin + tramadol kombinasyonlarının etkisi

Tüm çalışma gruplarında ilaç verildikten 30., 60., 90. ve 120. dk sonra antiallodinik etkiye ilişkin verilerin değerlendirilmesi sonucunda;

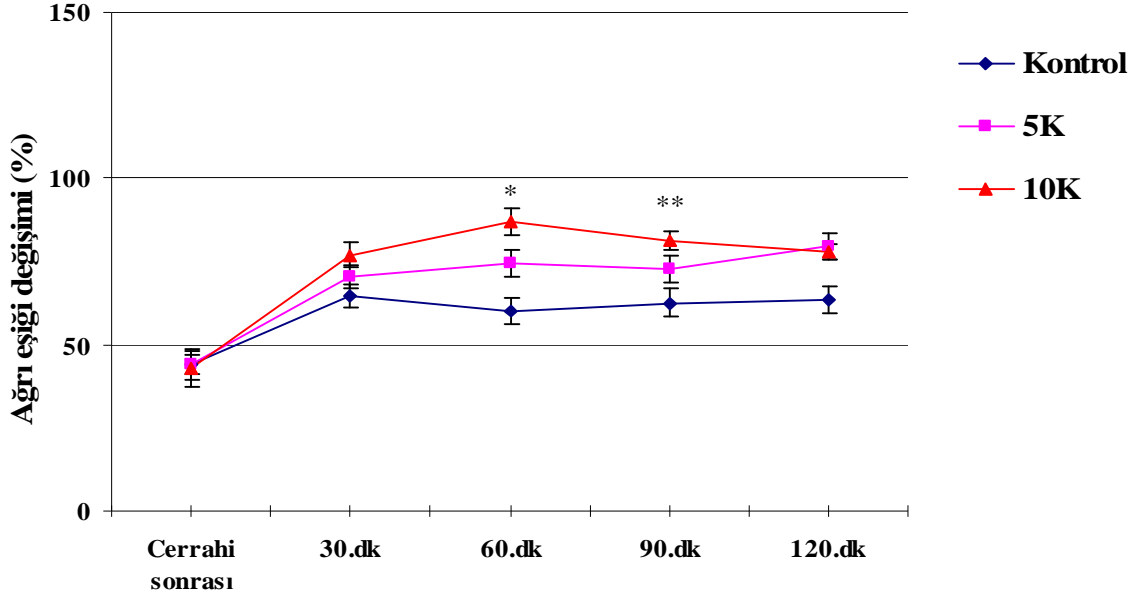
Grup 5K, Kontrol Grubu ile kıyaslandığında, değerlendirilen zaman birimlerinde antiallodinik etkide istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmez iken, Grup 10K'nın verileri Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında 60. ve 90. dk'da gözlenen antiallodinik etki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p = 0.009$, $p = 0.035$) (Şekil 7).

Grup 10T, Kontrol Grubu ile kıyaslandığında 30., 60. ve 90. dk'da antiallodinik etki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.006$, $p=0.001$) (Şekil 8).

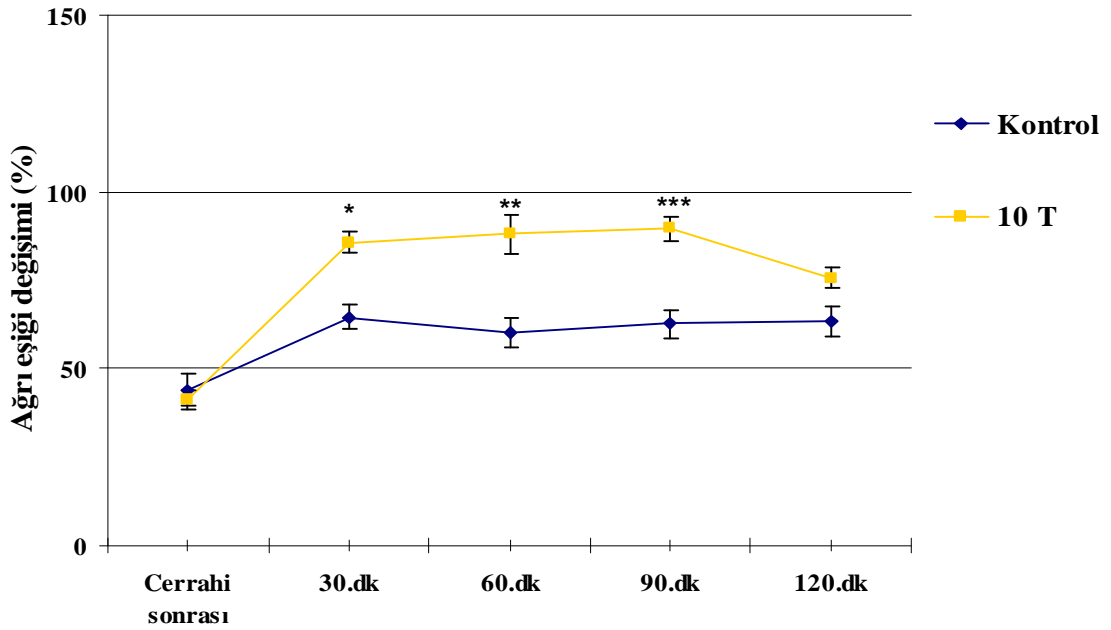
Grup 10K ve Grup10T'de tek tek elde edilen anlamlı antiallodinik etki, gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Grup 5K + 10T'nin verileri Kontrol Grubu ile kıyaslandığında, değerlendirilen zaman birimlerinde anlamlı antiallodinik etki elde edilemez iken, Grup 10K + 10T Kontrol Grubu ile kıyaslandığında 30., 60. ve 90. dk'larda anlamlı antiallodinik etki saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.011$, $p= 0.006$) (Şekil 9).

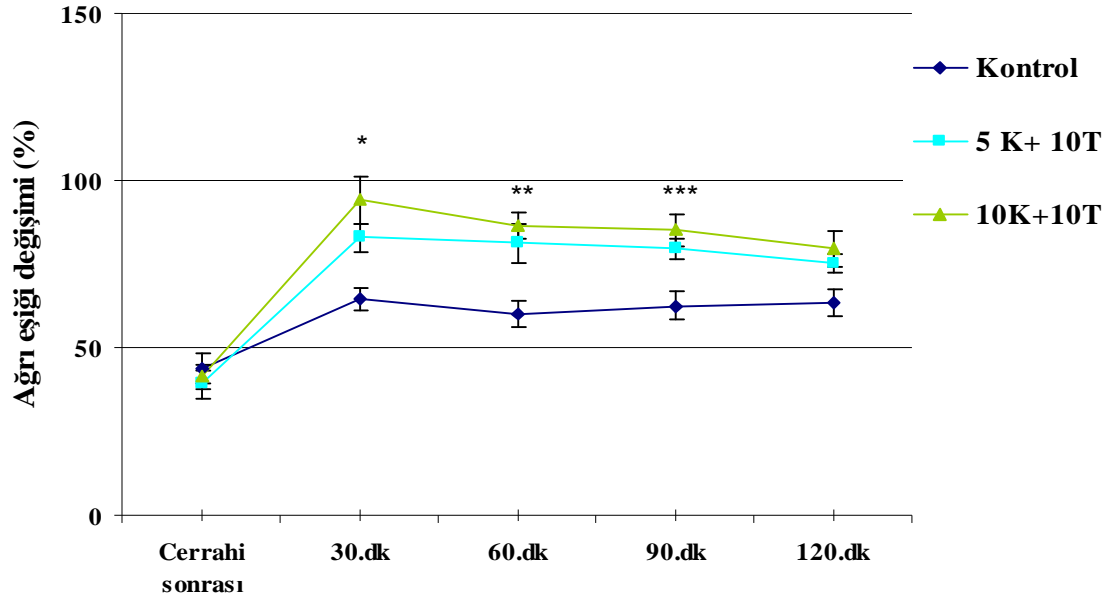
Grup 10K + 10T de 30., 60. ve 90. dk'larda elde edilen antiallodinik etki, Grup 10K veya Grup 10T ile elde edilen verilerle karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 10).



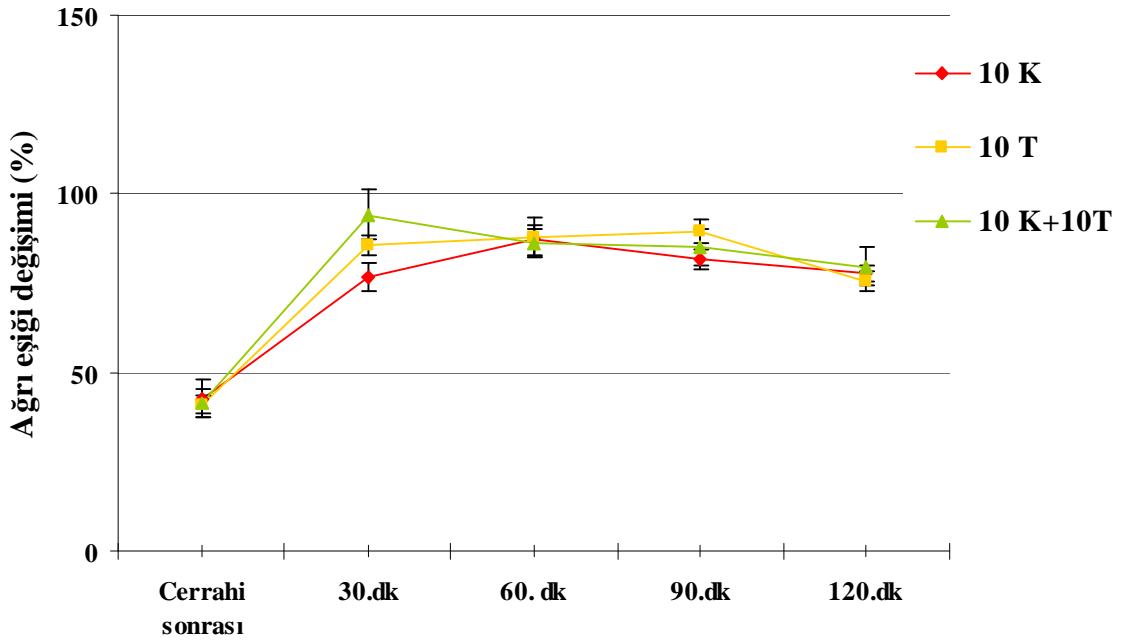
Şekil 7. Grup 5K ve Grup 10K'nın Kontrol Grubu'na kıyasla ağrı eşiği değişimi (* $p=0.009$, ** $p=0.035$)



Şekil 8. Grup 10T'nin Kontrol Grubu'na kıyasla ağrı eşiği değişimi (* $p=0.046$, ** $p=0.006$, *** $p=0.001$)



Şekil 9. Grup 5K + 10T ve Grup 10K + 10T'nin Kontrol Grubu'na kıyasla ağrı eşiği değişimi (* $p=0.001$, ** $p=0.011$, *** $p=0.006$)



Şekil 10. Grup 10K, Grup 10T ve Grup 10K + 10T'de ağrı eşiği değişiminin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bu çalışmada uyguladığımız deneysel nöropatik ağrı modeli *Bennett ve Xie (57)* tarafından tanımlanan sıçanlarda siyatik sinirin kronik konstriksiyon hasar modeli örnek alınarak gerçekleştirilmiştir. Ağrı çalışmalarında insandan sonra en sık kullanılan denekler olan sıçan ve farelerde, ağrı eşiği ve analjezinin değerlendirilmesi zor olmakla birlikte, sözlü olarak kendini ifade edemeyen deneğin, benzer ağrı durumlarında çoğu kez basit bir refleks veya kaçma gibi benzer motor davranışlarla kendini ifade ettiğinden yola çıkan çalışmacılar, sıçanlarda allodini ve hiperaljezi gibi nöropatik ağrının davranışsal belirtilerinin ortaya çıktığını birçok kez göstermişlerdir (10,11,22,61,62). Mekanik ve termal uyarana karşı oluşan allodini, hiperaljezi ve spontan ağrı ilişkili davranışsal göstergelerin cerrahi girişim sonrası iki haftada maksimum düzeye eriştiği ve spontan iyileşmenin 2-3 aya dek sürdüğü ortaya konmuştur (10,11,61). Biz de çalışmamızda nöropatik ağrının değerlendirilme zamanı olarak ağrının maksimum düzeye ulaştığı cerrahi sonrası 2. haftayı belirledik ve fonksiyonel ağrı testini literatürde yer alan çalışmalara benzer şekilde “dinamik plantar esteziometre” ile değerlendirdik (60,63). Bu değerlendirmeyi yaparken öncelikle, cerrahi prosedür uygulanmayan sıçanlarda, seçilen ilaç ve dozlarda lökomotor aktivitenin etkilenip etkilenmediği sorgulandı ve sedasyon oluşmadığı saptanarak seçilen dozların nöropatik ağrı modelinde kullanılması uygun görüldü.

Yapılan literatür araştırmasında sıçanlarda nöropatik ağrı modelinde tramadolün antinosiseptif etkisini değerlendiren çeşitli araştırmalarda, seçilen dozların 2.5 mg/kg'dan başlamak üzere 5, 10, 20, 40 ve 60 mg/kg olarak yer aldığı dikkati çekmektedir (10,11,61,62,64-66). Söz konusu bu çalışmalar içinde yer alan ve kullanılan tramadol dozları ile lökomotor aktivite arasındaki ilişkiyi araştıran Güneli ve ark.'ı (61) 30-40 mg/kg dozda tek başına verilen tramadol ile oluşan sedasyonun motor aktiviteyi olumsuz etkilediğini, 10 µg/kg deksmedetomidin ile kombine kullanılan 10 mg/kg tramadolün motor koordinasyon bozukluğuna yol açtığını; deksmedetomidin dozunun 5 µg/kg olması halinde ise, bu etkilenmenin olmadığını saptamışlardır. Buna karşılık, sıçanlarda nöropatik ağrı modelinde milnasipram ile kombine edilen tramadolün antihiperaljezik etkisini araştıran Önal ve ark.'ı (11), bu amaçla kullandıkları 20-40 mg/kg tramadolün milnasipram ile olası kombine etkiye karşın motor aktiviteyi etkilemediğini ileri sürmüşlerdir. Lökomotor aktiviteyi

sorgulamaksızın, benzer ağrı modelinde tramadolün antihiperalezik etkisini araştıran Apaydın ve ark.'ı (10), 2.5, 5 ve 10 mg/kg tramadol ile anlamlı antinosiseptif etki olduğu sonucuna varmışlardır.

Bizde alışmamızda, Apaydın ve ark.'ı (10) tarafından mekanik hiperaleji testine göre etkin olduğu bildirilen 10 mg/kg tramadol dozunu, yukarıda söz ettiğimiz şekilde, lökomotor etkilenmenin olmadığını ortaya koyduktan sonra aynı dozda kullanmaya karar verdik. Çalışmanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, tek başına 10 mg/kg tramadol verilen grupta kontrol grubuna kıyasla 30., 60. ve 90. dk da anlamlı antiallodinik etki oluştuğu gözlendi. Aldığımız sonuç, benzer nöropatik ağrı modelinde aynı dozda tramadol veren Okuducu (67) ve ark.'nın sonuçları ile de rtuşmektedir.

Akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanımı giderek artan ve düşük dozlarda preemtif yöntemle kullanımının postoperatif analjeziye olumlu katkıları olduğu bildirilen ketaminin (13,14), kronik ağrı tedavisinde yararlılığına ilişkin bildiriler olduğu gibi (18-20), nöropatik ağrı sağaltımında birinci basamak tedaviye eklenmesine yönelik öneriler de yer almaktadır (12).

Spinal sinir ligasyonu ile nöropati oluşturulan sıçanlarda ketaminin düşük ve yüksek dozlarının antihiperalezik ve antiallodinik etkilerini araştıran *Qian* ve ark.'ı (21) 0.01 mg/kg ve 1 mg/kg dozlarda intraperitoneal yolla verilen ketaminin kısa süreli de olsa antihiperalezik ve antiallodinik etki sağladığını saptamışlardır. Yüksek dozlarda ise, 25 mg/kg ve 50 mg/kg, motor koordinasyon bozukluğu nedeniyle, nosiseptif etkinin ancak 30-45 dk sonra saptanabildiği ve düşük dozlara kıyasla antinosiseptif etkinin daha uzun süre devam ettiği bildirilmiştir. Buna karşılık, *Visser* ve ark.'ı (62) siyatik sinir ligasyonu yapılan sıçanlarda soğuk allodiniye ketaminin etkisini araştırdıkları çalışmalarında; 0.63, 2.5, 10 ve 40 mg/kg dozlarında ketamin kullanmışlar ve sadece 40 mg/kg dozda anlamlı sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca, aynı deneysel modeli kullandığımız *Vry* ve ark.'ı (68) sıçanlarda mekanik allodini ve termal hiperalejiye ketaminin etkisini araştırmışlar ve 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarda ketamin ile anlamlı sonuç elde edemediklerini bildirmişlerdir. Ketamini farklı doz ve yöntemle vermeyi seçen alışmacılardan (22,69) *Huang* ve ark.'ı (22) spinal sinir ligasyonu oluşturulan deneklerde 0.3, 1, 3 ve 10 mg/kg dozlarda ketamini 4 hafta boyunca haftada 1 kez

intraperitoneal olarak vermişler ve 2. haftadan sonra 3 mg/kg ve 10 mg/kg ketamin ile anlamlı antiallodinik etki oluştuğunu saptamışlardır. *Holtman* ve ark.'ı da (69) tekrarlayan düşük dozlarda verilen ketaminin güçlü antihiperalezik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. Literatürde yapılan araştırmalara göre, düşük doz kullanılmasına karşın anlamlı sonuç elde edilmesi ve yüksek doz verilmesi durumunda da etki elde edilememesi gibi sonuçlar dışında, tekrarlayan dozların kullanıldığı çalışmalara ilişkin verilerin de farklı olması nedeniyle, biz çalışmamızda ketamini 5 mg/kg ve 10 mg/kg olmak üzere iki farklı dozda ve bir kez kullanmayı uygun gördük.

Pelissier ve ark.'ı (70) mononöropati oluşturdukları sıçanlarda morfin veya metadon ile kombine ketamin verdikleri deneklerde oluşan antinosiseptif etkiyi araştırmışlar ve doz bağımlı (12.5, 25, 50 ve 100 mg/kg ketamin) olarak antinosiseptif etkinin arttığını bulmuşlardır. Çalışmacılar kombinasyonda yer alan ilaçların tek başına kullanılmaları halinde ise, elde edilen antinosiseptif etkinin daha az olduğunu bildirmişler ve bu sonucun alınmasında kombine moleküllerin opioid ve NMDA reseptör agonistler gibi anatomik ve/veya fonksiyonel olarak farklı nöronal yapılar üzerine olan etkisinden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise, 10 mg/kg ketaminin tek başına veya 10 mg/kg tramadol ile kombine kullanılması halinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı antinosiseptif etkinin oluştuğu; ancak kombine kullanımın tek başına kullanıma kıyasla antinosiseptif etkide anlamlı bir artış sağlamadığı saptandı. Ketaminin 5 mg/kg dozda tek başına veya tramadol ile birlikte kullanımı da anlamlı bir antinosiseptif etki sağlamadı. Buna karşı, daha düşük doz kullanan ve 0.01mg/kg ve 1 mg/kg dozda ketamini farklı model ile spinal sinir ligasyonu oluşturarak sıçanlara intraperitoneal yolla veren *Qian* ve ark.'ı (21), antinosiseptif etkinin dozla uyumlu olarak arttığını saptamışlardır. Yüksek dozlarda (25 mg/kg, 50 mg/kg) ketamini de değerlendiren aynı çalışmacılar, bu dozlarda başlangıçta lökomotor aktivitenin bozulduğunu ve bu durumun düzelmesi ile, antinosiseptif etkinin varlığını ortaya koymuşlar ve aldıkları bu sonuç ile, nöropatik ağrı oluşumunda NMDA reseptörlerinin kompleks bir rol oynadığına işaret etmişlerdir. Buna karşılık, spinal sinir ligasyonu yapılmış sıçanlarda, ketamini tek başına 5, 10 ve 20 mg/kg veya 0.63, 2.5 ve 10 mg/kg dozlarda kullanan bazı çalışmacılar (62,68) antihiperalezik ve antiallodinik etkinin oluşmadığını bildirmişlerdir.

Nöropatik ağrı sağaltımında çeşitli grup ilaçların kombine kullanılmasını öneren çalışmaların başında tramadol ile milnasipram (11), antikonvülzan ajanlar (65), deksmedetomidin (61) kullanımı yer almaktadır. Dört farklı antikonvülzan ile tramadol kombinasyonunun nöropatik ağrı modelinde etkinliğini araştıran *Codd* ve ark.'ı (65), çalışılan antikonvülzanların her birinin doz-bağımlı antiallodinik etki göstermekle birlikte, sadece iki antikonvülzan ile yapılan kombinasyonun antiallodinik sinerji gösterdiğini saptamışlar ve bu kombinasyon araştırmalarında elde edilen sonuçların niçin sinerjistik, aditif veya *sub*-aditif olduğu konusunda açık bir yanıt olmadığını ileri sürmüşlerdir. Sıçanlarda nosiseptif ve nöropatik ağrı modelinde bir opioid prototipi olan morfin ile tramadolün etkisini karşılaştıran *Christoph* ve ark.'ı (64), tramadole kıyasla morfinin nosiseptif ağrı üzerine daha güçlü etkisi olduğunu saptamışlar; ancak, nöropatik ağrıda her iki ilacın benzer etkiye sahip olduğuna işaret etmişlerdir. Tramadolün ve diğer monoaminerjik ilaçların nöropatik ağrı üzerine klinik olarak etkin olması, nöropatik ağrı sağaltımında tramadolün monoaminerjik mekanizmasının katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir. Biz de çalışmamızda tek başına verilen tramadolün nöropatik ağrıda etkin olduğunu gözledik.

Ketaminin subanestezik doz olarak kabul edilebilecek 5 mg/kg dozunda tek başına kullanımı ile antiallodinik etki alınamaması, kullanılan bu dozun düşük olduğunu telkin etmektedir. Buna karşın, bu dozun 10 mg/kg tramadol ile kombine kullanımında, tramadolün etkisinin azalıyor olmasının, ketaminin NMDA reseptörünü bloke ederken diğer nöronal sistemi aktive ettiğini ve sonuçta hiperaktiviteye neden olduğunu ileri süren görüşlerle (71) açıklanabileceği kanısındayız. Bu görüşümüz lokomotor aktiviteyi araştırmak üzere 5 mg/kg ketamin kullandığımız gruplarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasada artan bir aktivite olduğu gözlemine dayanmaktadır. Sıçanlarda ketaminin lokomotor aktivite üzerine etkisini araştıran *İmre* ve ark.'ı (72) 4 mg/kg ve 12 mg/kg ile, sırasıyla 0. ve 20. dk'da anlamlı sonuç elde etmişler ve bu süre sonunda aktivitenin kontrol grubuna benzer olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda lokomotor aktivite sayısının iki saatlik total bir sürecin ortalaması olarak alınması, karşılaştırmamızı engellemekte ve zaman bağımlı olarak bir veri ortaya konmasını güçleştirmektedir.

Öte yandan, yaptıkları klinik araştırmada abdominal cerrahi sonrası hasta kontrollü analjezide morfine ilave edilen düşük doz ketaminin yararlı olacağı hipotezinden yola çıkan araştırmacılar (73-75) çalışma sonuçlarının bu hipotezi desteklemediğini ve düşük doz ketamin ilavesi ile ek bir yarar elde etmediklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, biz de çalışmamızda 10 mg/kg ketamin ile yapılan kombinasyonun tek başına kullanımına kıyasla daha etkin bulunmaması nedeniyle, aditif bir etki beklentisine dayanan hipotezimizin desteklenmediği düşüncesindeyiz. Bu sonuçlara yol açabilecek nedenler irdelendiğinde ve ilaç etkileşmesinin olası rolüne ilişkin literatür araştırıldığında, ketamin metabolizmasından sorumlu enzimlerin başında majör enzim olarak CYP3A4'ün yer aldığı, CYP2B6 ve CYP2C9'un ise minör katkıda bulunduğu dikkati çekmektedir (76). Ketamin metabolizmasında yer alan CYP3A4, CYP2B6, ve CYP2C9'un birçok olası farmakokinetik ilaç etkileşmelerinin temelini oluşturabileceğini ileri süren çalışmacılar (77,78), ilaçların CYP3A4 için inhibitör ve/veya indükleyici olarak etkileme yeteneği sonucunda birlikte verilmeleri ile ilaç dispozisyonu, etki ve toksisiteye yol açabileceğini ileri sürmektedirler (77). Tramadolün majör 2 metabolitinden biri olan O-desmetiltramadol'e metabolize olması CYP2D6 enzimi aracılığı ile gerçekleşirken, diğer metaboliti N-desmethyl-tramadol'e metabolizasyonunda CYP3A4 ve CYP2B6 mikrozomal enzimleri rol oynamaktadır (78,79). Metabolitlerinin ortaya çıkma aşamasında ortak enzim yolağını kullanma olasılığı olan tramadol ve ketaminin enzim tüketiminde bir etkilenme ve sonuçta bir ilaç etkileşmesi olasılığı olup olmadığı bugün için bilinmemektedir.

Sonuç olarak, nöropatik ağrı tedavisinde tramadole eklenen düşük doz ketaminin sinerjik etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda, uygulanan nöropatik ağrı modelinde tramadol ve ketaminin tek başına kullanılmaları halinde anlamlı antinosisseptif etki sağlanmış; ancak, kombine kullanımları ile beklenen sinerjik etki elde edilememiştir.

ÖNERİLER

Uygulanan nöropatik ağrı modelinde tek başına kullanılmaları halinde anlamlı antinosisseptif etki sağlayan tramadol ve ketaminin, kombine kullanımları ile beklenen sinerjik etkinin alınmamasına neden olabilecek faktörlerin açığa kavuşturulması amacıyla, denek sayısını artırarak ve sadece sedasyon oluşumu değil, hiperaktivite varlığını da sorgulayarak

düzenlenecek farklı ilaç dozlarında ileri çalışmaların planlanması ve bu aşamada ilaç etkileşmesi olasılığında dikkate alınmasına gereksinim olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Max MB. Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain* 2002; 96: 406-7.
2. Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003; 97: 785-90.
3. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An Evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed* 2007; 9(2): 36.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(3): 237-251.
5. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.
6. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324–1334.
7. Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, Fuara CC, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 379–380.
8. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 275-285.
9. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175(3): 265-75.
10. Apaydin S, Uyar M, Karabay NU, Erhan E, et al. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci* 2000; 66(17): 1627-37.

11. Onal A, Parlar A, Ulker S. Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 88(2): 171-8.
12. Crave R, Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62 (Suppl. 1): 48–53.
13. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111–25.
14. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482–95.
15. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou, Georgiou M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery. With intravenous S+ ketamine. *Anesth Analg* 2004; 98: 1413–8.
16. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, et al. Subanaesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004; 5: 263–75.
17. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, et al. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67: 69–77.
18. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral Ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 60-65.
19. Joruma E, Warncke T, Stubhaug A. Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine– a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain* 2003; 101(3): 229–35.

20. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, et al. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine. *Pain* 1994; 56: 51–7.
21. Qian J, Stephen D. Systemic ketamine attenuates nociceptive behaviors in rat model of peripheral neuropathy. *Brain Res* 1996; 715 (1-2); 51-62.
22. Huang C, Lib H, Shia Y, Hana J, et al. Ketamine potentiates the effect of electroacupuncture on mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2004; 368; 327–31.
23. Unlügenç H, Gündüz M, Ozalevli M, Akman H. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(8): 1025-30.
24. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70(10): 727-34.
25. Aydınlı I. Ağrının patofizyolojisi. *Ağrı* 2005; (özel ek B), 8-13.
26. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. *Bonica's management of pain*, third edition. Philadelphia, Lippincot willams amp; wilkins, 2001; 373-75.
27. Erdine S. Ağrı. Baskı 2. İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2002; 20-29.
28. Pearce M S. Von Frey's pain spots. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77;1317.
29. Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G: Sensory determinants of thermal pain. *Brain* 2002; 125(3), 501-510.
30. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(699): 971-9.

31. Yegül İ, Ağrı ve Tedavisi. İstanbul, Yapım matbaacılık, 1993; 1-27.
32. Dickenson A.H. Mechanisms of central hypersensitivity. The Pharmacology of Pain 1997; 167-210.
33. Guyton CA, Hall JE. Somatik duyular: Ağrı, baş ağrısı ve termal duyular, İn: Çavuşoğlu H, Çağlayan B (çeviren), Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji, 11. basım. İstanbul, Nobel matbaacılık, 2006; 598-609.
34. Kayaalp O. Santral sinir sisteminin temelleri, İn: Kayaalp O, editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2.Cilt, 7. Baskı. İstanbul, Hacettepe taş, 1995; 1617-1680.
35. Cross S.A. Pathophysiology of pain. Mayo Clin Proc 1994; 69: 375-383.
36. Berker E. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 51 (Özel Ek A): 1-5.
37. Siddall P.J, Cousins M.J. Spine update: spinal pain mechanisms. Spine 1997; 104: 22-98.
38. Dworkin R, Backonja M, Rowbotham M, Allen R et al. Advances in Neuropathic Pain Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. Arch of Neurol 2003; 60: 1524-1534.
39. Willis WD. Hyperalgesia and allodynia. Raven Press 1992; 5: 14-18.
40. Okon T. Ketamine: An Introduction for the Pain and Palliative Medicine Physician, Pain Physician 2007; 10: 493-500.
41. Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice, painful sensory neuropathy. N Engl J Med. 2003; 348(13): 1243-55
42. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001; 429: 23-37.

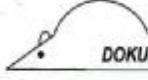
43. Uyar M, Eyigör C. Nöropatik ağrı tedavisinde non-opioid ve opioid ajan kullanımı. *Ağrı* 2008; 20(4); 6-16.
44. Namaka M, Gramlich C, Ruhlen D, Melanson M, et al. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004; 26(7); 951-979.
45. Rice ASC, Hill RG. New treatment for neuropathic pain. *Annu Rev Med* 2006; 7: 535–551.
46. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Ağrı* 2006; 18(1); 5-19.
47. Bamigbade TA, Langford RM: The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5: 155-182.
48. Miller RD. *Miller's Anesthesia*, 6th edition. Philadelphia, Elsevier, 2005; 815-825.
49. Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 1997; 386: 721-724.
50. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* 2008; (182): 313-33.
51. Saraçoğlu A. Ketamin: Popüler Bir Keyif Verici İlaç. *Türkiye klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 429-435.
52. Aydın ON, Ugur B, Özgün S, Eyigör H, et al. Pain prevention with intraoperative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or tonsillectomy and adenotomy. *J Clin Anesth* 2007; 19: 115– 119.
53. Webb AR, Skinner BS, Leong S, Kolawole H, et al. The addition of a small-dose ketamine infusion to tramadol for postoperative analgesia: a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial after abdominal surgery. *Anesth Analg* 2007; 104(4): 912-7

54. Arıcıoğlu F. Ağrı araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. Klinik gelişim dergisi 2007; 20(3): 28-35.
55. Kauppila T. Correlation between autotomy-behavior and current theories of neuropathic pain. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 23: 111–129.
56. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205–218.
57. Bennett GJ, Xie Y. Peripheral mononeuropathie in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87–107.
58. Bennett G.J. An animal model of neuropathic pain: A review. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1040-1048.
59. Carlton SM, Lekan H.A, Kim SH. Behavioral manifestations of an experimental model for peripheral neuropathy produced by spinal nerve ligation in the primate. *Pain* 1994; 56: 155–166.
60. Ozsoylar O, Akçali D, Cizmeci P, Babacan A et al. Percutaneous pulsed radiofrequency reduces mechanical allodynia in a neuropathic pain model. *Anesth Analg* 2008; 107(4): 1406-11.
61. Guneli E, Yavasoglu NÜK, Apaydin S, Uyar M et al. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 88(1): 9–17.
62. Vissers KC, Geenen F, Biermans R, Meert TF. Pharmacological correlation between the formalin test and the neuropathic pain behavior in different species with chronic constriction injury. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 84(3): 479-86.

63. Anderson KD, Gunawan A, Steward O. Quantitative assessment of forelimb motor function after cervical spinal cord injury in rats: relationship to the corticospinal tract. *Exp Neurol* 2005; 194(1): 161-74
64. Christoph T, Kögel B, Strassburger W, Schug SA. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. *Drugs R D*. 2007; 8(1): 51-7.
65. Codd EE, Martinez RP, Molino L, Rogers KE, et al. Tramadol and several anticonvulsants synergize in attenuating nerve injury-induced allodynia. *Pain* 2008; 134(3): 254-62.
66. Berrocoso E, De Benito MD, Mico JA. Role of serotonin 5-HT_{1A} and opioid receptors in the antiallodynic effect of tramadol in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193(1): 97-105.
67. Okuducu H, Onal SA. Is nitric oxide involved in the antinociceptive activity of tramadol? Findings in a rat model of neuropathic pain. *Agri* 2005; 17(4): 31-40.
68. De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G. Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2004; 491(2-3): 137-48.
69. Holtman JR, Crooks PA, Johnson-Hardy J, Wala EP. Interaction between morphine and norketamine enantiomers in rodent models of nociception. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90(4): 769-77.
70. Pelissier T, Laurido C, Kramer V, Hernandez A, et al . Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 477(1): 23-8.

71. Wilson C, Kercher M, Quinn B, Murphy A, Fiegel C, McLaurin A Effects of age and sex on ketamine-induced hyperactivity in rats. *Physiol Behav* 2007; 91(2-3): 202-7.
72. Imre G, Fokkema DS, Den Boer JA, Ter Horst GJ. Dose-response characteristics of ketamine effect on locomotion, cognitive function and central neuronal activity. *Brain Res Bull* 2006; 69(3): 338-45.
73. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2001; 93(1): 116-20.
74. Murdoch CJ, Crooks BA, Miller CD. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2002; 57(5): 484-8.
75. Burstal R, Danjoux G, Hayes C, Lantry G. PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29(3): 246-51.
76. Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP 3A4, CYP 2B6 and CYP 2C9 Isoforms To N-Demethylation of Ketamine In Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(7); 854-58.
77. Zhou S, Xue CC, Yu XQ, Li C, et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 687-710.
78. Hersh EV, Moore PA. Drug interactions in dentistry the importance of knowing your CYPs. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 298-311.
79. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 879-923.

EK 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU


35340, İnciraltı, İzmir-232 4122254
<http://deu.edu.tr/tip/fakultesi/etik/deneyetik/>

Sayı : 51
Tarih : 28/04/2008
Toplantı No : 10/09/2008
Toplantı Tarihi : 25/04/2008

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

39/2008 Protokol No'lu; Anesteziyoloji Anabilim Dalı Doktorlarından Hatice Tuba GÜNGÖR'ün sorumlu olduğu "Sıçanlarda oluşturulan nöropatik ağrı modelinde tramadol ve ketamin kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması" isimli projede gönderilen evraklar incelenerek uygun bulunarak, projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Mustafa ÖLÇÜNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı