

Tramadolun Periferik Sinirlerdeki Etkisi: Sıçan Sural ve Tibial Sinirlerinde İn Vitro Elektrofizyolojik Çalışma

Effect of Tramadol on Peripheral Nerves: An In Vitro Electrophysiological Study on the Sural and Tibial Nerves of Rats

Dr. Mustafa GÜVEN,^a
Dr. İbrahim KAHRAMAN,^a
Dr. Yasemin GÜNEŞ,^b
Dr. İsmail GÜNAY^a

^aBiyofizik AD,

^bAnestezi ve Reanimasyon AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mustafa GÜVEN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyofizik AD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
musguven@gmail.com

ÖZET Amaç: Tramadol hidroklorid, analjezik etkisini esas olarak santral sinir sisteminde gösterdiği bilinen ve şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Tramadolun sıçan siyatik sinirlerindeki lokal anestezi etkisi önceki in vitro araştırmalarımızda gösterilmişti. Bu çalışmamızda, sıçan sural ve tibial sinirlerdeki bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) iletimine tramadolun etkisini araştırdık. **Gereç ve Yöntemler:** Tramadolun 0.1, 0.5 ve 1.0 mM konsantrasyonlarının, sıçan sural ve tibial sinirlerindeki BAP üzerindeki etkisi, ekstraselüler bir kayıt tekniği olan modifiye sukroz-gap yöntemi ile tonik (tek) ve fazık (100Hz) supramaksimal uyarılar kullanılarak incelendi. **Bulgular:** Tramadol, sural ve tibial sinirlerde konsantrasyona ve uyarı frekansına bağlı anlamlı tonik ve fazık bloklara neden oldu. Sural sinirlerdeki tonik ve fazık iletim blokları tibial sinirlere göre daha büyüktü. 0.1 ve 1.0 mM tramadol konsantrasyonlarında, sural ve tibial sinirde sırasıyla %14.3 ± 2.5, %66.5 ± 4.6 ve %11.4 ± 0.8, %39.1 ± 1.6 fazık blok ölçüldü. Tramadol, sural sinirdeki BAP yükselme ve yarı-düşme süresini tibial sinire göre daha çok uzattı. **Sonuç:** Çalışmadan elde edilen bulgular, tramadolun sural sinirlerde, tibial sinirlere göre yaklaşık iki kat daha fazla tonik ve fazık iletim bloğuna neden olduğunu gösterdi. Araştırma sonuçlarının, ağrı tedavisi için tramadol alan hastalardaki muhtemel periferik etkilerinin veya lokal uygulamalardaki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına da yararlı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tramadol; sural sinir; tibial sinir; ağrı; aksiyon potansiyelleri

ABSTRACT Objective: Tramadol hydrochloride is a centrally acting analgesic drug, used mainly as an analgesic for the treatment of moderate to severe pain. The local anaesthetic effect of tramadol in the rat sciatic nerves was demonstrated in our previous in vitro studies. In the present study, we investigated the effects of tramadol on the conduction of the compound action potentials (CAPs) in the rat sural and tibial nerves. **Material and Methods:** The effects of tramadol at concentrations of 0.1, 0.5 and 1.0 mM on CAPs in isolated rat sural and tibial nerves were examined with use of the modified sucrose-gap method, an extracellular recording technique, and with tonic (single) and phasic (100Hz) supramaximal stimulation. **Results:** Tramadol produced significant tonic and phasic conduction blocks in a concentration- and stimulation frequency-dependent manner in the sural and the tibial nerves. Tonic and phasic conduction blocks of the sural nerves were greater than that of the tibial nerves. At 0.1 and 1.0 mM tramadol concentrations, the phasic blocks in the sural and tibial nerves were measured as 14.3 ± 2.5%, 66.5 ± 4.6% and 11.4 ± 0.8%, 39.1 ± 1.6%, respectively. Tramadol extended the peak time and the half-falling time of CAPs obtained from the sural nerves, more than that obtained from the tibial nerves. **Conclusions:** The findings of this study showed that in the sural nerves, tramadol produces stronger tonic and phasic blocks, approximately twice more than the tibial nerves. The results may have the potential significance with regard to an improved understanding of possible peripheral effects of tramadol in patients taking for treatment of pain or local applications.

Key Words: Tramadol; sural nerve; tibial nerve; pain; action potentials

doi:10.5336/medsci.2009-13841

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(1):30-8

Tramadol HCL ağrı tedavisinde kullanılan, asıl etkisini santral sinir sisteminde opioid reseptörler üzerinde gösterdiği bilinen, aminosikloheksanol grubundan sentetik bir analjeziktir. Tramadolun analjezik etki mekanizmasının zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisiyle birlikte noradrenalin ve serotoninin presinaptik geri alınımını da inhibe ederek oluşturduğu bilinmektedir.^{1,2} Tramadol, cerrahi kliniklerde sıklıkla kullanılan bir analjezik olmasının yanı sıra güçlü analjezik etkinliği nedeniyle özellikle şiddetli kanser ağrıları ve diğer nöropatik kökenli ağrıların tedavisinde de kullanılabilir.^{3,4}

Tramadolun santral etkisi yanında diğer önemli bir etkisi de periferik sinirlerde önemli iletim bloklarına neden olabilmesidir. Önceki çalışmalarımızda, tramadolun periferik sinirlerdeki iletim bloğu etkisi sıçan deney hayvanların siyatik sinirlerinde gösterilmişti.^{5,6} Bu çalışmalarda tramadolun, bileşik sinir aksiyon potansiyelinin (BAP) iletimini engelleyerek lokal anestezi madde gibi davrandığı ve iletim bloğuna neden olduğu bildirilerek, buna voltaj kapılı Na^+ kanallarının neden olabileceği ileri sürülmüştü. Bunlara ilaveten tramadolun bir lokal anestezi madde olan lidokainle karşılaştırıldığında yaklaşık 1/4 oranında lokal anestezi potansiyeli olduğu ve frekansa bağlı blok etki deseninin lidokain ile benzerliği de rapor edilmişti.^{5,6} İn vitro koşullarda gösterilen bu lokal anestezi benzeri etki, in vivo çalışmalar ile de desteklenmektedir.⁷⁻⁹

Tramadolun periferik sinirlerdeki iletimi engellemesi, ağrı tedavisi açısından ilgi çekici güncel bir araştırma konusudur.² Özellikle nöropatik ağrılarda, duyuşal aksonlar tarafından santral sinir sistemine iletilen ağrı sinyallerini taşıyan aksiyon potansiyellerinin tramadol tarafından bloke edilmesi, bu durumun bu durumun tramadolun opioid mekanizma ile oluşturduğu analjezik etkisini artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak, tramadolun aksiyon potansiyellerinin iletimini hem duyuşal hem de motor sinir aksonlarında bloke edeceği açıktır. Böyle bir durum motor aksonlardaki AP'lerinin hedef kas veya diğer dokulara ulaşmasını engelleyecek ve sistemik kullanılan bir ilaç motor yan etkilere de neden olabilecektir. Önceki

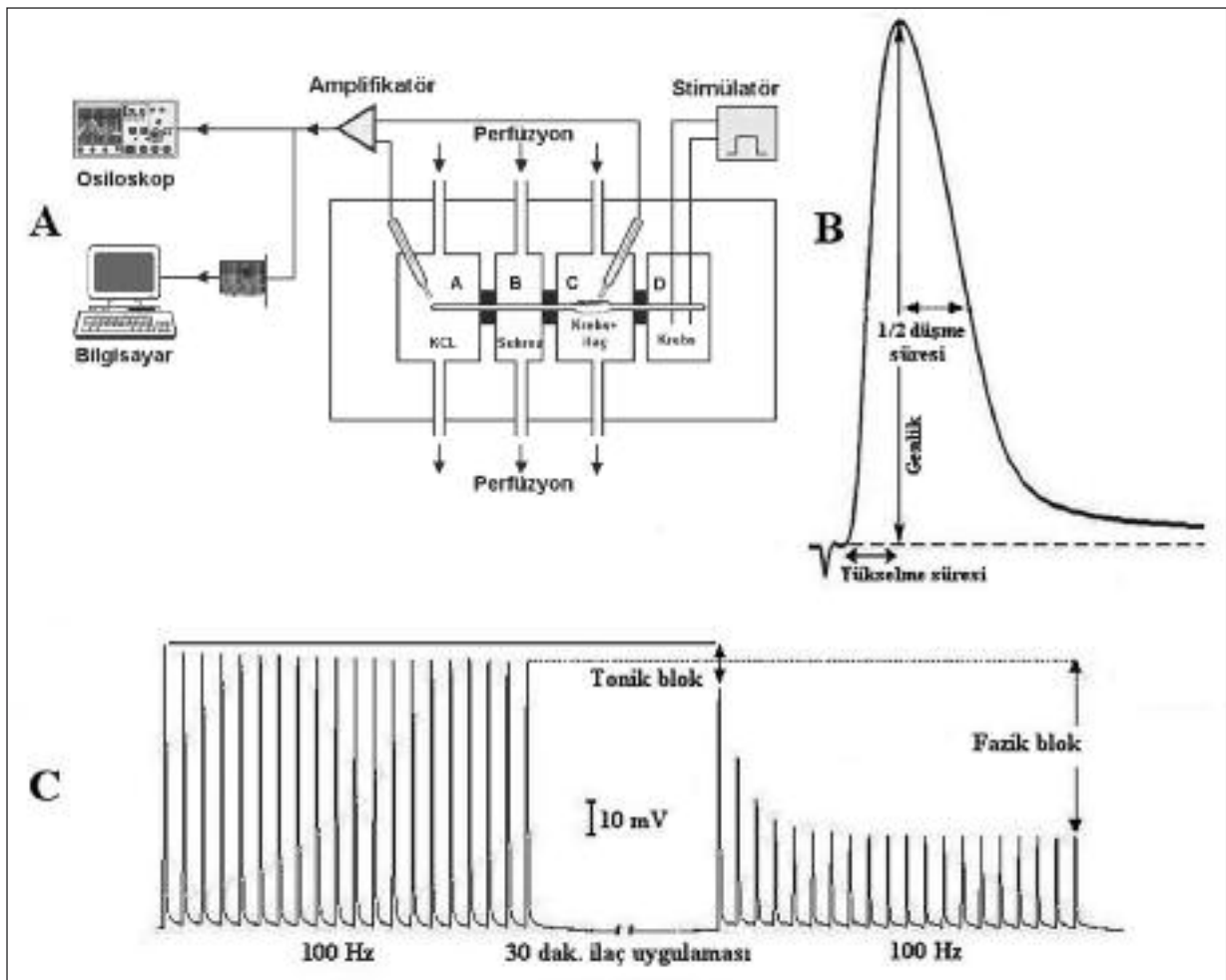
çalışmalarımızda sıçan siyatik sinir demetlerinde tramadolun AP iletimindeki blok etkisi gösterilmiş olmasına rağmen duyuşal ve motor aksonlardaki AP iletimine etki farkı belirlenmemişti.^{5,6} Bilimsel literatürde tramadolun duyuşal ve motor akson ağırlıklı sinir demetlerindeki AP iletimine etkisi ile ilgili bir araştırma bulunamamıştır. Duyuşal sinirler, özellikle nöropatik ağrı sinyallerinin iletiminde anahtar rol oynadıklarından, tramadolun duyuşal ve motor sinirlerde hangi oranlarda sinyal engellemesi yaptığının bilinmesi, sistemik uygulamalardaki yan etkilerin ve lokal etkilerin anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenlerle, çalışmamızda tramadolun duyuşal ve motor yoğunluklu sinirlerdeki BAP iletimine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Sural sinirlerin duyuşal, tibial sinirlerin ise motor akson yoğunluklu olduğu ve farklı elektrofizyolojik özellikler taşıdığı bilindiğinden, çalışmamız için sıçan sural ve tibial sinir demetleri kullanıldı.^{10,11} Araştırmalar, in vitro koşullarda elektrofizyolojik bir yöntem olan sukroz-gap yöntemi ile yürütüldü ve farklı tramadol konsantrasyonlarının sıçan sural ve tibial sinir demetlerindeki BAP iletimine etkileri incelendi. Araştırma sonuçlarının tramadolun motor ve duyuşal yoğunluklu periferik sinirlerdeki BAP iletimine etkilerinin daha iyi anlaşılması açısından önemli olabileceğini düşünüyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmalarda, 220-250 gram ağırlıklarında olan Wistar türü sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar servikal dislokasyonla öldürüldükten sonra hızlıca tibial ve sural sinirleri alınarak %95 O_2 +%5 CO_2 gaz karışımı ile gazlandırılan Krebs çözeltisinde sinirlerin dış kılıfları alındı. Elektrofizyolojik ölçümler için daha önceki çalışmalarımızda ayrıntıları verilen Şekil 1A'da gösterilen modifiye sukroz-gap yöntemi kullanıldı.^{5,6} Tibial ve sural sinir demetleri sukroz-gap aparatına konduktan sonra kararlı dengeye ulaşması için 30-40 dakika beklendi. Ardından *tonik* (tek uyarı) ve *fazik* (100 Hz) elektriksel uyarılar kullanılarak kontrol bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) kayıtları alındı ve 30 dakika süresince tramadol uygulaması yapıldı. Tramadol uygulaması sonrasında tonik ve fazik uyarılar ile BAP kayıtları tekrar alın-

dı. Uyarılarda 0.05 ms süreli tek ya da 20 pulsdan oluşan supramaksimal elektriksel pulslar kullanıldı. Deneylerde, Grass S-48 stimülatör ve stimülatör programlayıcı, stimulus izolasyon ünitesi (SIU5), DAM 80 (WPI) fark amplifikatörü, Kikusui 5529U dijital storage osiloskop ve MP150 veri kaydetme sistemi kullanıldı. Deney verilerinin analizinde Acqnowledge 3.8.1 yazılımı kullanılarak BAP'ların genlikleri, yükselme süreleri ve $\frac{1}{2}$ düşme süreleri ölçüldü (Şekil 1B). Tramadol uygulamasından sonra, tonik uyarılar ile ölçülen BAP genliklerindeki kontrole göre yüzde azalma oranı *tonik blok*, fazik uyarılar sonrasında ise *fazik blok* olarak tanımlandı (Şekil 1C). Hayvan çalışmaları için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındı ve hayvanla ilgili bütün işlemlerde "Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals" kurallarına uyuldu.

Deneyler için tramadol HCL'nin (Abdi İbrahim-Cotramal) 0.1, 0.5 ve 1.0 mM konsantrasyonları, Krebs içinde hazırlandı ve yukarıda belirtilen deney protokolu süresince sinir demetlerinden perfüze edildi. Ayrıca sukroz-gap sisteminde kullanılan diğer çözeltiler şunlardır (mMol olarak): İzotonik sukroz 320 mM çözeltisi; Krebs çözeltisi 124.0 NaCl, 3.0 KCl, 1.3 NaH_2PO_4 , 2.0 MgCl_2 , 2.0



ŞEKİL 1: A) Sukroz-gap sistemi. Sukroz-gap aparatında, perfüzyon yapılabilen dört havuzcuk bulunmaktadır. Sinir demeti, sukroz-gap aparatının A, B, C ve D havuzcuklarından geçecek şekilde yerleştirilmektedir. D bölümünde normal krebs içinde bir çift platin uyarı elektrodu; C bölümünde Krebs veya test çözeltisi; B bölümünde izotonik sukroz, A bölümünde ise izotonik KCl çözeltisi bulunmaktadır. Silikon-vazelin yağ karışımıyla bölmeler birbirinden izole edilmektedir ve çözeltiler dakikada 1-2 ml hızla perfüze edilmektedir. A ve C havuzcukları arasındaki potansiyel farkı agar-jel köprülü Ag-AgCl elektrotlarla ölçülmekte ve potansiyeller bilgisayara aktarılmaktadır. **B)** Bileşik aksiyon potansiyellerinin (BAP) genlik, yükselme süresi ve $\frac{1}{2}$ düşme süresinin ölçüm yerleri. **C)** İlaç uygulaması sonrası tek puls supramaksimal uyarılar sonrasında genliklerin kontrole göre yüzde oranı *tonik blok* ve ardışık uyarımlar (100Hz) sonrasında genliklerdeki ek düşme ise *fazik blok* olarak tanımlandı.

CaCl₂, 26.0 NaHCO₃, 10,0 dekstroz; KCl çözeltisi; 120.0 KCl, 7.0 NaCl, 1.3 NaH₂PO₄, 2.0 MgCl₂, 26.0 NaHCO₃, 10,0 dekstroz. Çözeltilerin hazırlanmasında, deiyonize-bidistile su kullanıldı ve gerektiğinde pH 7.4 olacak şekilde ayarlandı. Ayrıca çözeltiler 95% O₂+ 5% CO₂ karışımı ile gazlandırılarak sukroz-gap sisteminden 1-2 ml/dak hızla perfüze edildi. Deneyler 22-25 °C sıcaklıkta yürütüldü. Deney sonuçları ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Parametrelerin karşılaştırılmasında Student-t test kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak p< 0.05 seçildi.

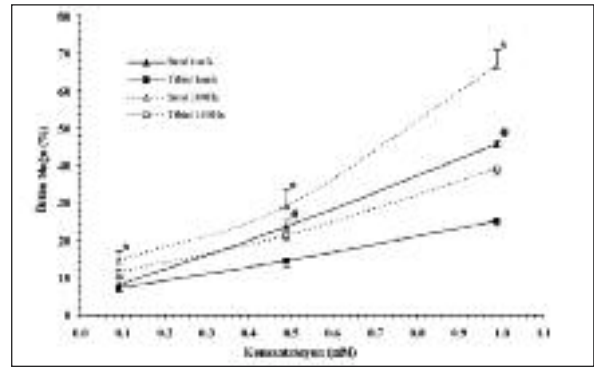
BULGULAR

TRAMADOLUN SURAL VE TİBİAL SİNİRLERDE BAP GENLİĞİNE ETKİLERİ

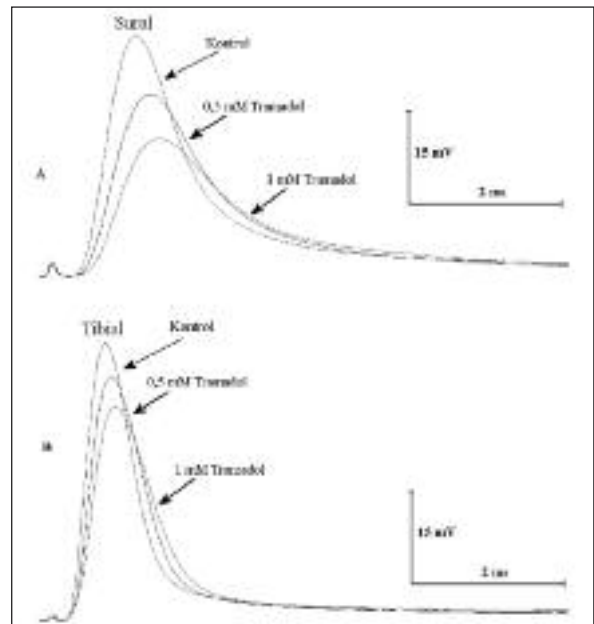
Sukroz-gap sisteminden kayıtlanan sural sinirlerin kontrol BAP genlikleri 29.8 ± 5.9 mV (n= 10) iken, tibial sinirlerin genlikleri daha yüksekti ve 54.2 ± 8.6 mV (n= 10) olarak ölçüldü. 0.1, 0.5 ve 1.0 mM tramadol uygulaması sonrasında, sural sinirlerden kayıtlanan BAP genliği kontrol değerlerine göre azaldı ve anlamlı tonik iletim blokları gelişti (p< 0.001). Tonik bloklar sırasıyla; 0.1 mM'da; %8.0 ± 1.8 (n= 6), 0.5 mM'da; %23.5 ± 1.9 (n= 6) ve 1 mM'da; %45.8 ± 0.9 (n= 6) olarak ölçüldü (Şekil 2).

Tramadol, tibial sinirlerde kontrole göre anlamlı (p< 0.001) tonik blok oluşturmakla beraber sural sinirler ile kıyaslandığında daha az iletim bloğuna neden oldu. Tramadolun tibial sinirde oluşturduğu tonik bloklar sırasıyla; 0.1 mM'da; %7.2 ± 0.9 (n= 6), 0.5 mM'da; %14.3 ± 1.7 (n= 6) ve 1.0 mM'da; %25.8 ± 1.2 (n= 6) olarak ölçüldü (Şekil 2). Sural ve tibial sinirlerin tonik blokları karşılaştırıldığında, 0.1 mM tramadol konsantrasyonu hariç (p> 0.05), tüm bloklar anlamlıydı (p< 0.001). Şekil 3'te tramadol uygulanmış ve uygulanmamış tibial ve sural sinirlere ait tek uyarı ile kayıtlanmış BAP şekilleri verilmektedir.

Sural ve tibial sinirlerdeki iletim bloklarına ait dikkate değer farklar 100 Hz uyarılarda kayıtlanan BAP genliklerinde ortaya çıktı. Sural sinirde 0,1 mM tramadol konsantrasyonunda %14.3 ± 2.5 olan fazik blok, 1.0 mM da %66.5 ± 4.6'ya yükseldi (Şekil 2). Tibial sinirde ise 0.1 mM tramadol kon-



ŞEKİL 2: Tramadolun 0.1, 0.5 ve 1.0 mM konsantrasyonlarının, sural ve tibial sinirlerde oluşturduğu tonik ve fazik iletim blokları. # Sural sinirin (▲) tibial sinire (■) göre tonik bloğu için p< 0.001 (n= 6), *0,1 mM (p< 0.05) ve 0.5 ve 1.0 mM tramadol konsantrasyonlarında (p< 0.001) sural sinirin (Δ) tibial sinire (□) göre fazik bloğu (n= 6). Değerler lineer skalada gösterildi ve her nokta ortalama ± standart hata'yı temsil etmektedir.



ŞEKİL 3: A) Sural ve **B)** tibial sinirlerden supramaksimal tonik uyarılar ile kayıtlanmış bileşik aksiyon potansiyelleri (BAP). 0.5 ve 1.0 mM konsantrasyonlarındaki tramadol her iki sinir demetinde bileşik aksiyon potansiyeli genliğini düşürerek, yükselme süresini ve 1/2 düşme süresini uzattı. Grafiklerde her iki sinir demeti için zaman ve genlik skalası aynı gösterilmiştir.

santrasyonunda %11,4±0,8 olan fazik blok, 1 mM'da %39.1 ± 1.6 ya çıktı ve sural sinirin fazik bloklarına göre düşük kaldı. Tramadol, sural sinirde tüm konsantrasyonlarda tibial sinire göre yaklaşık iki kat fazla ve anlamlı fazik blok oluşturdu (0,1 mM tramadol: p< 0.05, 0.5 ve 1.0 mM tramadol: p<0,001). Ayrıca, 100 Hz 20 puls ardışık uyarılarla

kayıtlanan fazik blok desenleri incelendiğinde her iki sinirin de fazik blok desenlerinin birbirine benzediği, ilk 6-7 pulsta hızlı, daha sonra yavaş artan kümülatif bloklar geliştiği belirlendi (Şekil 4).

TRAMADOLUN SURAL VE TİBİAL SİNİRLERDE BAP YÜKSELME SÜRESİNE ETKİLERİ

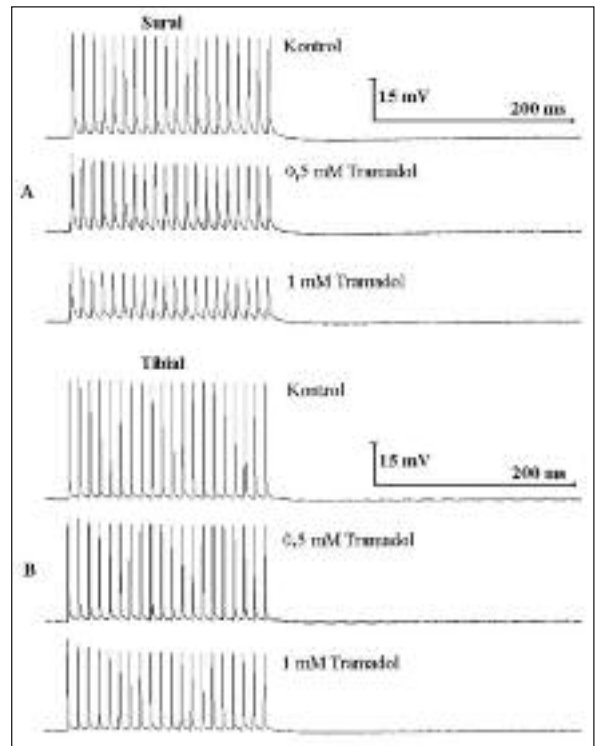
BAP yükselme süresi, demeti oluşturan bireysel aksonlarda oluşan AP depolarizasyon sürelerindeki değişimi yansıtmaktadır. Ancak, sukroz-gap yöntemi ile gözlemlenen BAP büyük oranda iletim hızı yüksek aksonların katılımı ile oluşmakta, bu nedenle ölçtüğümüz yükselme süresi ve ½ düşme süresi değerleri de bu tip aksonların aktivitesini göstermektedir.

Tonik uyarılarda BAP yükselme süresi, kontrol sural sinirinde; 872 ± 81 ms (n= 6), tibial sinirde ise 495 ± 12 ms (n= 6) olarak ölçüldü. Her iki sinirin kontrol BAP yükselme süreleri birbirlerinden anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.001$). Tramadol tüm konsantrasyonlarda her iki sinirde de BAP yükselme sürelerini kontrollerine göre anlamlı uzattı ($p < 0.001$). BAP yükselme süresi 0.5 mM ve 1.0 mM tramadol konsantrasyonlarında sırasıyla, sural sinirde $\%17.0 \pm 2.2$ ve $\%42.9 \pm 3.1$ 'e, tibial sinirde ise $\%12.5 \pm 1.2$ ve $\%29.5 \pm 1.8$ oranlarında uzadı (Şekil 5). Tibial ve sural sinirler karşılaştırıldığında tüm konsantrasyonlardaki BAP yükselme süresindeki uzamalar, kontrollerine göre ve aynı tramadol konsantrasyonlarında birbirlerine göre anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

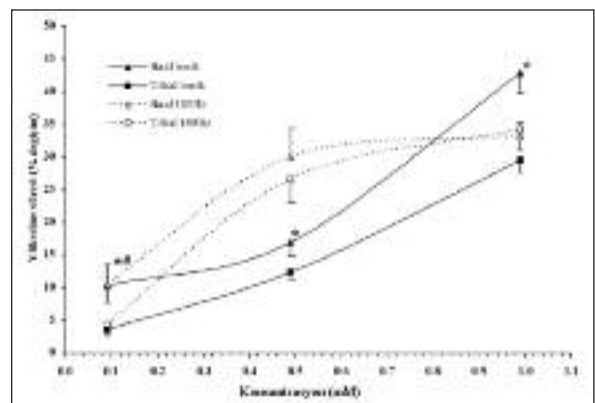
Fazik uyarılarda ise Şekil 5'te görüleceği gibi hem sural hem de tibial sinirde BAP yükselme süresi kendi kontrollerine göre anlamlı ($p < 0.001$) olarak uzamakla beraber aynı konsantrasyonlarda birbirleri ile karşılaştırıldığında BAP yükselme süreleri arasında anlamlı fark belirlenemedi ($p > 0.05$).

TRAMADOLUN SURAL VE TİBİAL SİNİRLERDE BAP ½ DÜŞME SÜRESİNE ETKİLERİ

BAP yarı-düşme süresi (½ düşme süresi), sinir demetini oluşturan bireysel aksonların AP ½ repolarizasyon sürelerindeki değişimleri yansıtmaktadır. BAP ½ düşme süresinin kontrol değerleri, sural sinirde; 876.5 ± 48.5 ms (n= 6), tibial sinirde ise 496 ± 18.5 ms (n= 6) olarak belirlendi. İki sinir deme-



ŞEKİL 4: A) Sural ve B) tibial sinirden 100 Hz'lik 20 pulsdan oluşan (fazik) supramaksimal uyarılar ile kayıtlanmış bileşik aksiyon potansiyelleri. Tramadolun 0.5 ve 1.0 mM konsantrasyonları her iki sinir demetinde de ilk 6-7 pulsta artan kümülatif genlik bloklarına neden oldu. Kümülatif blok sural sinirde tibial sinire göre daha yüksek oranda ölçüldü.



ŞEKİL 5: Tramadolun 0,1, 0,5 ve 1,0 mM konsantrasyonlarının sural ve tibial sinirlerde bileşik aksiyon potansiyeli yükselme sürelerine etkisi. *Tonik uyarılarda, sural sinir (▲) yükselme süresinin tibial sinire (■) göre değişimi ($p < 0.001$) (n= 6). #0,1 mM ($p < 0.001$) ve diğer konsantrasyonlar için ($p > 0.05$) fazik uyarılarda sural sinir (Δ) yükselme süresinin tibial sinire (□) göre değişimi; (n= 6). Ordinat: Değişimler, kontrol bileşik aksiyon potansiyeli yükselme süresinin % oranı olarak gösterildi. Absis: Konsantrasyon (mM); 0.1, 0.5 ve 1.0 mM. Değerler lineer skalada gösterildi ve her nokta ortalama \pm standart hatayı temsil etmektedir.

tinde kontrol BAP ½ düşme süreleri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Tramadolun 0.1, 0.5

ve 1.0 mM konsantrasyonları, tonik ve fazik uyarılarda her iki sinirde de BAP $\frac{1}{2}$ düşme süresini kontrollerine göre anlamlı derecede uzattı ($p < 0.001$) (Şekil 6). Örneğin 1.0 mM tramadol, sural sinirde BAP $\frac{1}{2}$ düşme süresini $\%57.6 \pm 2.6$ (tonik) $\%36.9 \pm 2.1$ (fazik) uzatırken, tibial sinirdeki uzama $\%40.1 \pm 5.3$ (tonik) ve $\%16.8 \pm 3.1$ (fazik) oldu. Sural ve tibial sinirler karşılaştırıldığında ise BAP $\frac{1}{2}$ düşme süresindeki uzama, 0.1 mM tramadol konsantrasyonu ($p > 0.05$) dışındaki fazik uyarılarda birbirlerine göre anlamlıydı ($p < 0.001$). Tonik uyarılarda ise sadece 1.0 mM tramadol etkisiyle olan BAP $\frac{1}{2}$ düşme süresindeki uzama anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

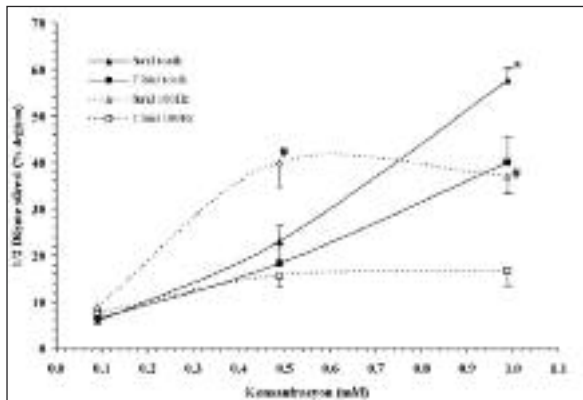
TARTIŞMA

Tramadol özellikle nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılan opioid grubundan, esas olarak santral etkili sentetik bir analjezik olup, hem opioid hem de non opioid mekanizma ile analjezik etki oluşturmaktadır.^{1,2,12} Diğer yandan bu özelliklerinin yanı sıra periferik sinirlerde aksiyon potansiyeli iletimini inhibe ederek iletim bloklarına neden olabileceği de in vivo ve in vitro araştırmalarda gösterilmiştir.⁵⁻⁹ Tramadolun aksonlarda oluşturduğu iletim bloğu yüksek frekanslı aksiyon potansiyeli iletiminde artmakta ve lokal anestezi gibi ardışık

uyarılarda uyarı frekansıyla artan kümülatif blok etkisi oluşmaktadır.⁶ Tramadol muhtemelen voltaj kapılı Na^+ kanallarını bloke ederek periferik sinir aksonlarında iletim bloğuna neden olmaktadır.^{1,2} Bilindiği üzere lokal anestezi de iletim bloklarını voltaj kapılı Na^+ kanalları üzerinden gerçekleştirmektedir.¹³ Lokal anestezi, özellikle yüksek frekanslı iletim sırasında inaktif olmuş voltaj kapılı Na^+ kanallarının sayısını artırmakta ve böylece güçlü iletim bloklarına neden olmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı lokal anestezi ağrı tedavisi amacıyla periferik sinir anesteziinde sıkça tercih edilmektedir.^{13,14}

Çalışmamızda kullandığımız sural ve tibial sinir demetleri siyatik sinirin dalları olup aralarında önemli yapısal ve işlevsel farklar bulunmaktadır. Bilgilerimize göre sural sinirin ~ 97 'si duyuşal ve ~ 3 kadarı ise motor aksonlardan oluşmaktadır.¹⁰ Tibial sinirde, sural sinire göre yaklaşık 14 kat fazla motor akson vardır ve tibial sinirdeki miyelinli akson oranı sural sinirin yaklaşık 4.5 katıdır.^{10,15} Bu nedenle sural sinirden kaydedilen BAP yüksek oranda duyuşal sinirlerin (miyelinli ve miyelinli) özelliklerini yansıtmaktadır. Ayrıca tibial ve sural sinir arasındaki önemli bir diğer fark akson çap dağılımları ile ilgilidir. Tibial sinirde 1.5-12.5 μm çapındaki aksonlar 8 μm 'de tepe yapıp bimodal dağılım gösterirken, sural sinirde 6 μm 'de tepe yapıktan sonra daha küçük akson çapları doğrultusunda unimodal dağılım göstermektedir.¹⁵ Böylece sural sinirdeki aksonların ortalama çaplarının tibial sinire göre daha küçük olduğu anlaşılmaktadır.

Sukroz-gap sistemi ile yaptığımız ölçümler çok büyük oranda miyelinli sinirlerin aktivitesini yansıtmaktadır. Miyelinli sinirlerin iletim hızları çok düşük olduğu için, kayıtladığımız BAP aktivitesi içindeki etkileri çok azdır. İntakt sural sinirden ölçtüğümüz BAP genlikleri ve BAP yükselme süreleri, önceki yıllarda aynı yöntem ile yapılmış çalışmalarda ölçümler ile uyumludur.¹⁶ Ancak literatürde kıyaslama yapabileceğimiz benzer yöntemle kaydedilmiş tibial sinir değerleri bulunamadı. Ölçümlerimizde intakt sural sinirden ölçülen BAP yükselme süresinin tibial sinire göre daha uzun olduğu görülmektedir. Bu durum yukarıda belirtildiği gibi sural sinirin içeriğindeki ince



ŞEKİL 6: 0.1, 0.5 ve 1.0 mM konsantrasyonlarındaki tramadolun sural ve tibial sinirlerde bileşik aksiyon potansiyelinin $\frac{1}{2}$ düşme süresine etkisi. *Tonik uyarılarda, sural sinir (▲) $\frac{1}{2}$ düşme süresinin tibial sinire (■) göre değişimi ($p < 0.001$) ($n = 6$). #Fazik uyarılarda sural sinir $\frac{1}{2}$ (Δ) düşme süresinin tibial sinire göre (□) değişimi ($p < 0.001$) ($n = 6$). Ordinat: Değişimler, kontrol bileşik aksiyon potansiyeli yükselme süresinin % oranı olarak gösterildi. Absis: Konsantrasyon (mM); 0.1, 0.5 ve 1.0 mM. Değerler lineer skalada gösterildi ve her nokta ortalama \pm standart hata'yı temsil etmektedir.

çaplı miyelinli aksonların tibial sinire göre daha fazla oranda olmasından kaynaklanabilir. Çünkü sinirlerdeki iletim hızının, aksonun miyelinizasyonu, aksonun çapı ve akson zarındaki Na⁺ kanal yoğunluğu ile yakından ilişkisi bulunmaktadır.¹⁷

Farklı konsantrasyonlardaki tramadol etkisinden bırakılan sural ve tibial sinirlerde tramadol konsantrasyonunun artırılması, her iki sinirde de iletim bloklarını artırmaktadır. Tramadolun neden olduğu tonik ve fazik iletim bloğu, sural sinirlerde tibial sinire göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Özellikle 100 Hz uyarılarda, tramadolun sural sinirlerdeki iletim bloğu etkisi çok daha güçlü ortaya çıkmaktadır. Siyatik sinirde yapılan daha önceki çalışmamızda da gösterildiği gibi, tramadolun etkisiyle oluşan iletim blokları ardışık uyarılarda birikerek daha yüksek kümülatif bloğa neden olmaktadır.⁶ Tramadolun neden olduğu lokal anestezi benzeri bu iletim bloğunun da lokal anesteziyelerdeki gibi her uyarı sonrasında inaktif durumda kalan voltaj kapılı Na⁺ kanallarının sayısının artmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Bilindiği gibi lokal anesteziyeler için kullanılan bir model olan Hille'nin modüle edilmiş reseptör hipotezi, Na⁺ kanalının "açık veya inaktif" durumunda bir lokal anestezi maddenin kanala bağlanarak kanalı "inaktif" durumda tuttuğunu ve her uyarıda inaktif kanal sayısının artarak iletim bloğuna neden olduğunu öne sürmektedir.^{13,14} Burada cevaplanması gereken soru şudur. Neden sural sinirde tibial sinire göre iki kat fazla blok gelişmektedir? Bu sorunun cevabı muhtemelen sural ve tibial sinirdeki aksonların lif çapları ile ilgilidir. Tüm sinir lifleri lokal anestezi maddelerden etkilenmekle beraber, bu etki ince liflerde kalınlardan, miyelinli liflerde ise miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülürken, önce küçük miyelinli lifler, sonra miyelinliler ve sonra da her kalınlıktaki lifler tutulmaktadır.¹⁸⁻²⁰ Sural sinirin, tibial sinire göre çoğunlukla daha ince aksonlardan oluşması tramadolun blok etkisinin neden sural sinirde daha yüksek olduğunu anlaşılır kılmaktadır.

Diğer yandan, tramadol etkisiyle akson zarında inaktif kalan Na⁺ kanallarının artması, akson zarındaki AP oluşumuna katılan toplam Na⁺ kanal

sayısının azalmasına, böylece tek aksondaki depolarizasyon sürelerinin toplamını yansıtan BAP yükselme süresinin uzamasına neden olmaktadır. Deneysel sonuçları, tramadolun sural sinirlerde BAP yükselme süresini, tibial sinirlere göre daha çok uzattığını göstermektedir. Bu durum, tramadolun sural sinirdeki akson zarlarındaki Na⁺ kanallarına tibial sinire göre daha fazla bağlanarak inaktif durumdaki Na⁺ kanal sayısını artırmasından kaynaklanabilir. Özellikle miyelinli akson zarlarında tramadol ile karşılaşabilecek yüzey alanı miyelinli aksonlara göre daha fazladır. Ayrıca miyelinli ince aksonların nodlardaki toplam Na⁺ kanal sayısı kalın olanlara göre görece daha az olduğundan, inaktif durumdaki Na⁺ kanal sayısını daha yüksek oranlara çıkarabilir. Bu, sural sinirlerdeki BAP süresinin daha uzun olmasının nedeni olarak gösterilebilir.

BAP yükselme süresindeki uzamaya benzer bir bulgu da BAP ½ düşme süresinde görülmekte, tramadol her iki sinir demetinde de BAP ½ düşme süresini uzatmaktadır. Ancak, sural sinirlerdeki uzama oranı tibial sinirden daha fazladır. Klasik literatür bilgilerimize göre akson zarlarındaki voltaj kapılı K⁺ kanalları depolarizasyonun sonlarına doğru açılmakta ve AP repolarizasyon fazı süresince açık kalarak repolarizasyon süresini kısaltmaktadır. Ancak bu kanalların kısmen bloke olması durumunda repolarizasyonun süresi de uzamaktadır. Tramadolun aksonlardaki voltaj kapılı K⁺ kanallarını kısmen bloke ettiği daha önceki çalışmalardan bilinmektedir ve deneysel sonuçları önceki çalışmalar ile uyumludur.^{1,5,6} BAP ½ düşme süresi sural sinirde tibial sinire göre neden daha fazla oranda uzamaktadır? Aynı konsantrasyondaki tramadol etkisiyle sural sinirdeki BAP ½ düşme süresinin tibial sinire göre daha fazla uzaması, sural sinirde bulunan aksonlardaki voltaj kapılı K⁺ kanallarının daha fazla bloke edildiği anlamına gelmektedir. Üst paragrafta BAP yükselme süresinin niçin sural sinirde daha fazla uzadığına dair yapılan yaklaşımın bir benzeri de sural sinirdeki miyelinli aksonlarında bulunan voltaj kapılı K⁺ kanalları için de yapılabilir. Muhtemelen sural ve tibial sinirdeki akson zarlarında bulunan voltaj kapılı K⁺ kanallarına ortamda bulunan tramadol

molekülleri bağlanarak AP oluşumuna katılan K⁺ kanallarının sayısını azaltmaktadır. Ancak sural sinirdeki aksonlar daha ince olduğu için tibial sinire göre daha yüksek oranda K⁺ kanalı bloke olarak AP sırasında devre dışı kalmaktadır.

Periferik sinirlerde duyuşal ya da motor sinyal iletimi frekans modülasyonlu ardışık aksiyon potansiyelleri şeklinde olduğu için tramadolun frekansa bağlı blok etkisi yanında ardışık uyarılardaki sinir iletiminde oluşturduğu desen de incelendi. Tramadol, 100 Hz ve 20 puls ardışık uyarı kullanılarak yapılan BAP kayıtlarında, sural ve tibial sinirlerde lidokain benzeri bir desen oluşturdu (Şekil 4). Daha önce tüm sıçan siyatik siniri kullanarak yaptığımız çalışmada da tramadolun, lidokain benzeri fazik blok deseni oluşturduğu gösterilmişti.⁶ Bilindiği gibi lidokain önce akson zarından hücre içine girmekte ve Na⁺ kanalı "açık veya inaktif" durumda iken lokal anestezi reseptörüne bağlanmaktadır.¹³ Dolayısıyla ardışık depolarizasyonlar sırasında açılan Na⁺ kanallarına daha çok lokal anestezi madde bağlanarak inaktif durumdaki Na⁺ kanal sayısını artırmakta ve böylece iletim bloğunu şiddetlendirmektedir. Benzokain gibi lokal anestezikler ise hücre içine girmeden doğrudan lokal anestezi kapısına bağlanmakta ve ardışık uyarılarda lidokain kadar kümülatif bloğa neden olmaktadır.⁶ Tramadolun sural ve tibial sinirlerde ardışık uyarılarda oluşturduğu desenin lidokain tipi lokal anesteziklere benzediği anlaşılmaktadır.

Duyusal ve motor aksonların tramadola duyarlılığı konusunda mevcut literatürde bir araştırma bulunamamakla beraber duyuşal veya motor sinirler arasındaki "etki" farklılığı lidokain gibi lokal anestezikler için önceki bazı çalışmalarda bildiril-

miştir.^{19,20} Bu çalışmalarda duyuşal sinirlerin, motor sinirlere göre lokal anesteziklere karşı daha fazla duyarlılık gösterdiği ve özellikle lokal bir uygulama olan spinal anestezide duyuşal sinirlerin motor sinirlere göre daha fazla etkilendiği de bildirilmektedir.¹⁹ Ancak bununla birlikte duyarlılık farkının sinir lifinin en dışta ya da en içte yerleşmesine göre farklılık gösterdiği ya da düşük konsantrasyonlarda motor aksonların duyarlı olabildiğini belirten aksi yöndeki araştırmalar da bulunmaktadır.²⁰ Deneysel bulgularımız, tramadolun duyuşal aksonlardan oluşmuş sural sinirde, motor akson oranı yüksek tibial sinire göre daha yüksek oranlı iletim bloğuna neden olduğunu göstermektedir, bu, duyuşal aksonların tramadola motor aksonlardan daha duyarlı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Özetle, in vitro olarak sıçanlarda yapılan bu çalışma, tramadolun duyuşal akson ağırlıklı sural sinirde, motor akson ağırlıklı tibial sinire göre yaklaşık iki kat fazla iletim bloğuna neden olabileceğini göstermektedir. Araştırma sonuçları, hem tramadolun farklı periferik sinir demetlerinde "lokal anestezi" benzeri potansiyelinin gösterilmesi, hem de sinir demetlerinin içeriğine göre blok etkisinin farklı olabileceğinin gösterilmesi açısından önemli olabilir. Ayrıca çalışma sonuçları, tramadolun parenteral ya da oral olarak kullanılması durumunda ortaya çıkabilecek periferik etkilerinin de daha iyi anlaşılmasında da yararlı olabilecektir.

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan veriler, Çukurova Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiş olan TF2008D2 kodlu projenin ön çalışmalarından elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260(1):275-85.
2. le Roux PJ, Coetzee JF. Tramadol today. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13(4):457-61.
3. Çelebi N, Canbay Ö, Şahin A. [Current approach in diagnosis and treatment of neuropathic pain: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(6):862-9.
4. Özyuvacı E, Altan A, Karahan A. [Gabapentin for neuropathic cancer pain]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(2):214-9.
5. Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. *Eur J Pharmacol* 2002;439(1-3):77-81.
6. Güven M, Mert T, Günay I. Effects of tramadol on nerve action potentials in rat: comparisons with benzocaine and lidocaine. *Int J Neurosci* 2005;115(3):339-49.
7. Pang WW, Huang PY, Chang DP, Huang MH. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24(3):246-9.

8. Tsai YC, Chang PJ, Jou IM. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg* 2001;92(6):1547-51.
9. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth* 2003;90(3):320-2.
10. Swett JE, Wikholm RP, Blanks RH, Swett AL, Conley LC. Motoneurons of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 1986;93(1):227-52.
11. Dalkilic N, Tuncer S, Bariskaner H, Kiziltan E. Effect of tramadol on the rat sciatic nerve conduction: a numerical analysis and conduction velocity distribution study. *Yakugaku Zasshi* 2009;129(4):485-93.
12. Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4(Suppl A):15-21.
13. Hille B. Mechanism of block. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 1992. p.272-301.
14. Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990;72(4):711-34.
15. Schmalbruch H. Fiber composition of the rat sciatic nerve. *Anat Rec* 1986;215(1):71-81.
16. Sakai J, Honmou O, Kocsis JD, Hashi K. The delayed depolarization in rat cutaneous afferent axons is reduced following nerve transection and ligation, but not crush: implications for injury-induced axonal Na⁺ channel reorganization. *Muscle Nerve* 1998;21(8):1040-7.
17. Pehlivan F. [Action potential]. *Biyofizik*. 2.Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 1997. p.69-120.
18. Collins VJ. Local anesthetics. *Principles of Anesthesiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p.1317-49.
19. White JL, Stevens RA, Kao TC. Differential sensory block: spinal vs epidural with lidocaine. *Can J Anaesth* 1998;45(11):1049-53.
20. Gokin AP, Philip B, Strichartz GR. Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine: in vivo electrophysiology in the rat sciatic nerve. *Anesthesiology* 2001;95(6):1441-54.