

Tavşanlarda İntratekal Olarak Kullanılan Morfin ve Tramadol'un Nörotoksik Etkileri

Neurotoxic Effects of Intrathecal Morphine and Tramadol in Rabbits

Haci Ahmet Alıcı¹, Hüsnü Kürşad¹, Nesrin Gürsan², Mustafa Şahin Yüksek¹, Mehmet Cesur¹, Nazım Doğan¹

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Erzurum

² Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi: Doç. Dr. H. Ahmet Alıcı, Solakzade Mah. Mevlana Cad. 11. Sk. Sark 2000 Ap. C. Blok No: 1/1, 25070 Palandöken, Erzurum.

E-posta: haalici@atauni.edu.tr

Özet

Amaç: İntratekal ve epidural opioidlerin solunum depresyonu ve tolerans gelişmesi gibi iki önemli komplikasyonu görülmektedir. Sentetik bir opioid olan tramadol'un bu gibi yan etkileri daha azdır. Ancak tramadol'un spinal olarak kullanımı toksikolojik verilerle desteklenmemiştir. Biz de bu çalışmayla morfin ve tramadol'un beyin, spinal kord ve Kan-Beyin Bariyeri'nde oluşturduğu değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yeni Zelanda tipi 36 tavşan rastgele, Morfin (n=10), Tramadol (n=16) ve Salin (n=10) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her gruba sırasıyla 150 µl, 200 µg morfin, 200 µg tramadol ve %0,9 NaCl intrasisternal yoldan Malinovskiy'nin metodu modifiye edilerek intratekal olarak yapıldı. Bir Kan-Beyin Bariyeri belirleyicisi olan %2'lik Evans Blue 5 ml/kg intravenöz olarak spinal injeksiyondan 5 saat önce bütün gruplara yapıldı. Bütün grupların 4 farklı zamanda solunum hızı, nabız, hemodinamik değişiklikler ve arterial kan gazı değişiklikleri kaydedildi, hot plate ve paw pinch testleri uygulandı. Deneklerin spinal injeksiyondan sonra 5-7 gün süreyle irritasyon işaretleri, ürinsiyon ve defekasyon paterninde değişiklikler gözlemlendi, nörolojik muayeneleri yapıldı. Bir haftanın sonunda denekler intrakardiyak paraformaldehid enjeksiyonu ile kurban edilip, beyin ve spinal kord'da histopatolojik ve Kan-Beyin Bariyeri lezyon değişiklikleri araştırıldı.

Bulgular: İntratekal injeksiyon ve ölüm arasında hayvanların hiçbirisi nörolojik defisit ve davranış bozukluğu göstermedi. % 0,9 salinle sensoryal ve motor blok gözlenmedi. Kullanılan dozlarda morfin ve tramadol ile hot plate ve paw pinch cevabı (+) idi. Morfin ve tramadol, histopatolojik ve kan-beyin bariyer lezyonları açısından salinle karşılaştırıldığında hiçbir nörotoksikite delili göstermedi (p>0,05). Morfin injekte edilen deneklerin intratekal injeksiyondan 1 saat sonraki, sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı değerleri injeksiyon öncesi değerlerden ve salinle tedavi edilenlerden daha düşüktü (p<0,05). Ancak kalp hızı, solunum hızı ve arteriyal kan gazı değerleri farklı değildi (p>0,05). Hemodinamik değişiklikler, solunum hızı ve arteriyal kan gazı değerleri açısından tramadol ve salin arasında fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: İntratekal olarak kullanılan morfin ve tramadol, histolojik, fizyolojik ve davranışsal olarak nörotoksik değildir. Ancak morfin ve tramadolun intratekal/epidural verilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İntratekal opioid analjezikler, Komplikasyon, Morfin, Nörotoksikite, Tavşan, Tramadol

Abstract

Objective: Intrathecal and epidural opioid analgesics have two important complications as respiratory depression and tolerance. Tramadol have less the adverse effects. But, usage of intrathecally of tramadol has not supported by toxicological studies or There is very little study for this. For that reason, planning randomized two blind study, we aim to examine the differences which morphine and tramadol make in the spinal cord and blood-brain barrier with the help of light and fluorescence microscopy.

Materials and Methods: Thirty-six New Zealand rabbits were randomly assigned to three groups as group morphine (n=10), group Tramadol (n=16) and group saline (n=10). Morphine 200 µg, tramadol 200 µg and 0.9% saline solutions were administered to each group in 150 µl intrathecally using a modification of the techniques of Malinovskiy et al. Five ml.kg-1 of 2% Evans Blue was intravenously injected to all groups 5 h before intrathecal injection. Respiratory rate, cardiac rate, hemodynamic changes and arterial blood gas samples was noted four different times. Hot plate and Paw pinch tests performed after spinal injection. Behavioral disturbances, irritation signs, urination and defecation pattern changes and neurologic signs of rabbits were recorded during 5 to 7 days after spinal injection. The rabbits were lived 1 week, after sacrifice with intracardiac paraformaldehyde we searched brain and spinal cord histopathological and blood - brain barrier lesions of rabbits.

Results: Between intrathecal injection and death, none of the animals presented obvious neurologic impairment or behavioral disturbances. No sensory or motor blockade was also noted with 0.9% saline serum. Morphine and tramadol produced a complete block of the Paw Pinch and Hot Plate responses at dose used. Histopathologic and the blood-brain barrier study showed no evidence of neurotoxicity for morphine and tramadol in comparison with saline (p>0.05). Systolic arterial pressures, diastolic arterial pressures, and mean arterial pressures in morphine-injected rabbits were less than the preinjection values and less than saline treated controls during the first 1h after intrathecal injection (p<0.05). But, with respect to heart rate, respiratory rate and arterial blood gases the differences are not significant (p>0.05). In the comparison of hemodynamic changes, respiratory rate, and arterial blood gases values between tramadol and saline groups, the differences are not significant (p>0.05).

Conclusion: We decided that intrathecally administered morphine and tramadol are not neurotoxic with respect to their histologic, physiologic, or behavioral actions. However, the administration of morphine and tramadol need further experimental studies.

Keywords: Complication, Intrathecal opioid analgesics, Morphine, Neurotoxicity, Rabbit, Tramadol

Giriş

Spinal kord'da reseptör spesifik tedavilerin direkt intratekal olarak uygulanması potansiyel olarak spesifik ağrı yollarını bloke edebilir ve sistemik yan etkileri sınırlandırabilir. Ancak bu olay klinik pratikte santral sinir sistemine injüri riski taşır. Bundan dolayı, spinal etkili ilaçların nörotoksitesinin engellenmesi çok önemlidir. Spinal bir ilaca maruz kaldıktan sonra spinal kord veya sinir köklerinde toksisite; histolojik, fizyolojik veya davranışsal/ zihinsel dengenin bozulması şeklinde oluşabilir. Nörohistopatolojik olarak kabaca nöral injüri; gliosis veya myelin kılıfında hasar olarak sınıflandırılır, inflamatuvar değişiklikler ve araknoid hücre tabakalarının tutulması olarak tarif edilir. Spinal etkili ilaçların fizyolojik nörotoksitesisi; spinal kord kan akımındaki değişiklikleri, kan-beyin bariyerinin bozulmasını ve impuls iletiminin elektrofizyolojisindeki değişiklikleri kapsar. Nörotoksitesinin davranışsal ve klinik işaretleri; ağrı, motor ve sensoryal defisitleri ve bağırşak ve mesane disfonksiyonunu kapsar. İdeal olarak insanlarda spinal etkili ilaçlar yaygın olarak kullanmadan önce çeşitli deneklerde histolojik, fizyolojik ve davranışsal testlerin tam olarak uygulanması gerekmektedir [1]. Intratekal uygulanan ajanların güvenle kullanılabilmesi için nörotoksik etkilerinin olup olmadığı araştırılmalıdır.

İnsanlığın ağrısız bir durum arayışı içinde olması, bunu yaparken organizmaya zarar verilmemesi gerekliliği, özellikle kanser ağrılarının giderilmesi için intratekal opioidler, alfa-2 agonistler, nonsteroid antienflamatuar ajanlar gibi ilaçların kullanılması eğiliminde olunması; bununla birlikte bu ilaçların istenmeyen etkilerinin bulunması nedeniyle yeni ilaçların denenmesinde ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alternatif ilaçların intratekal kullanımları, antinoseptiv etkileri optimize etmesi ve yan etkilerinin daha az olması sebebiyle opioidlere alternatif olabilecek gibi gözükmektedir [2].

Epidural olarak son yirmi yıldır postoperatif analjezi amacıyla opioidler klinikte kullanılmaktadır [3]. Parenteral yola göre çok daha düşük dozlarda ilaçla analjezi sağlanabilmesi, epidural ve intratekal opioid uygulamasının güncelliğini artırmıştır. Ancak morfin gibi güçlü opioidler kullanıldığı takdirde; bulantı, kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı [3-6] hipotansiyon, erken ve geç solunum depresyonu [4,5] gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle; opioidlerin başka ajanlarla kombine kullanımı ile dozla-

rının azaltılması ya da yan etkilerinin azaltılmasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır [3]. Bu amaçla opioidlere ek ilaç olarak başta lokal anestezikler olmak üzere çok çeşitli ajanlar denenmiştir.

Morfin alternatif olarak kullanılabilecek diğer bir ilaç da tramadol'dur. Aminocyclohexanol grubu içeren sentetik bir opioid olan tramadol opioid agonist özellikleri ve noradrenajik ve serotonerjik nörotransmisyon üzerine etkileri olan santral etkili bir analjeziktir [7]. Morfin ve pethidin gibi tipik opioid agonistlerle veya parsiyel agonist buprenorfinle karşılaştırıldığında, Tramadolun düşük kardiyorespiratuvar depresyon insidansı ve düşük bağımlılık potansiyeli olduğu görülmüştür [8-10]. Ancak tramadolun spinal ve epidural kullanımıyla ilgili nörotoksite çalışması şimdiye kadar çok az sayıda yapılmış ve her iki yolla da kullanımıyla ilgili lisans verilmemiştir [11].

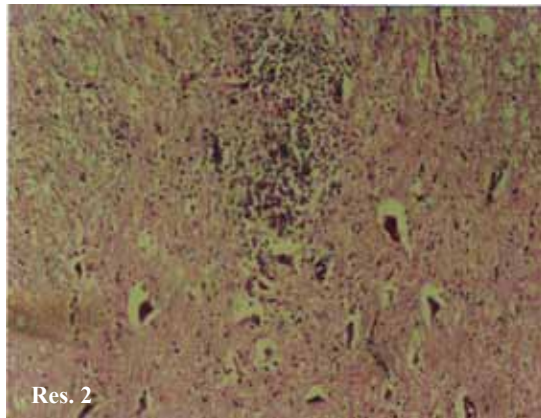
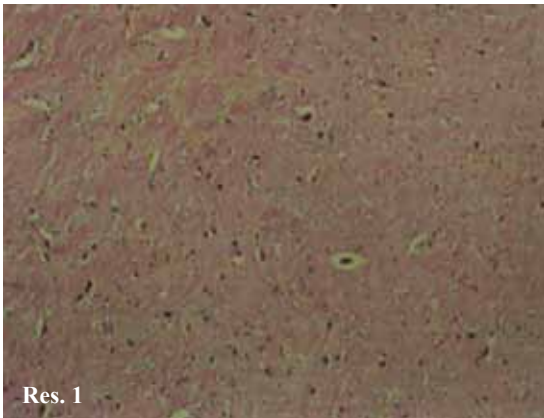
Bu amaçla biz intratekal olarak kullanılan opioid ajanlardan morfin ve tramadol'un nörotoksik etkilerini incelemek için eksperimental bir çalışma yapmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, aynı şartlar altında yetiştirilmiş, ağırlıkları 700 - 2000 gr arasında değişen Yeni Zelanda türü 36 tavşanda planlandı. Fakülte etik komite izni alındı.

Çalışma başlamadan önce tüm deneklerin ağırlıkları belirlenip, kaydedildi. Denekler rasgele, Morfin grubu (Grup M, n=10), Tramadol grubu (Grup T, n=16), ve Salin grubu (Grup S, n=10) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Bu çalışmada Malinovsky [12,13]'nin intratekal enjeksiyon metodu modifiye edilerek kullanıldı. Denekler çalışmadan 24 saat önce aç bırakıldılar. Lokal anestezi altında arterial kan basıncını monitorize etmek, arterial kan gaz örnekleri almak ve gereğinde sıvı vermek için femoral arter ve ven kanülasyonu yapıldı. Intratekal enjeksiyondan 5 saat önce 5 ml/kg'dan % 2 Evans Mavis (EM) (Sigma, katalog no E 2129) intravenöz olarak enjekte edildi. Beşinci saatin sonunda şuuru açık olan denek lateral pozisyonda ve baş fleksiyonda olarak yatırıldı. Enjeksiyon yapılacak oksipito-servikal bölge traş edilip, antiseptik solüsyon ile antisepsiyon sağlandıktan sonra, 22 G Quincke tipi Spinocan Luer Lock spinal iğne ile atlantooccipital membrandan geçilerek intrasisternal su-



Resim 1 — Normal Beyin dokusu, HEx100

Resim 2 — Gliosis (g) (Skor 1), HEx200

baraknoid boşluğa girildi. Subaraknoid boşluğa girip girmediğimiz serebrospinal sıvı aspirasyonu ile kontrol edildi. Daha sonra; Grup M'e 0,15 ml, 200 µg morfin (Morfin HCL®, Galen ilaç, Topkapı/İstanbul), Grup T'e 0,15 ml, 200 µg tramadol (Contramal®, Abdi İbrahim, Zincirlikuyu/İstanbul) ve Grup S'e 0,15 ml %0,9 NaCl (%0,9 NaCl®, İbrahim Ethem Ulagay, Topkapı/İstanbul)] intratekal olarak uygulandı Enjeksiyondan hemen sonra iğne geri çekildi.

Deneklerde, arterial kan basıncı, EKG ve solunum hızı devamlı olarak Nihon Cohden Life Scope 9 monitör (Japan) ile takip edildi. Kan gazı örnekleri Chiron Diagnostics 348 (Ciba - Corning, United Kingdom) marka kan gaz analiz cihazı ile analiz edildi. Hemodinamik parametreler [Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diastolik Arter basıncı (DAB), Ortalama Arter Basıncı (OAB), kalp hızı], solunum hızı ve arteriyel kan gazı örnekleri belirtilen ölçüm noktalarında; T1 - Vasküler kanülasyondan sonra, T2 - Evans Mavis enjeksiyonundan sonra, T3 - Spinal enjeksiyondan 3 dk sonra, T4 - Spinal enjeksiyondan 60 dk sonra olmak üzere 4 defa ölçüldü.

İntratekal enjeksiyondan sonra denekler 5 dk kadar erek pozisyonunda bekletildi. Solunum depresyonu gelişen denekler balon-valv-maske sistemi (Rüsch-Germany) ve 1 numara (Rüsch-Germany) çocuk maskesi ile ventile edildi. Sistolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde tutulmaya çalışıldı. TA düştüğünde, 10 ml.kg⁻¹'dan Ringer Laktat infüzyonu yapıldı. İntratekal enjeksiyondan 60 dakika sonra arterial ve venöz kateterler çıkarıldı.

Nörolojik Muayene:

Nosiseptif Testler [14]

Hot Plate Testi (HP): HP cevabı, deneğin sabit 62°C de metal bir yüzeye yerleştirilip bırakılmasıyla değerlendirildi. Cevap latensisi deneğin yüzey üzerine yerleştirilmesiyle, ön veya arka ayaklarından birini yalaması arasındaki geçen zaman veya yüzeyden sıçrayarak kaçma zamanı olarak değerlendirildi. 60 saniye ve üzerindeki cevap yokluğu pozitif olarak değerlendirildi.

Paw Pinch Testi (PP): Bir Kocher forsepsiyile hayvanın ön ve arka ayakları sıkıldı, geri çekme cevabı pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

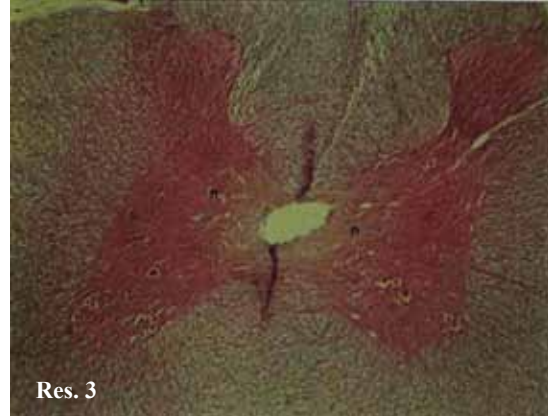
Nonnosiseptif Testler [12,13,15]

Duyu Muayenesi: Pin-prick ve 200 voltluk iki-noktalı bir deri stimülatörü ile sakralden torakal dermatomlara kadar elektirikli uyarı verilerek değerlendirildi.

Motor Fonksiyon: Motor blok yoğunluğu şu şekilde değerlendirildi; 0-Herhangi bir sınırlama olmaksızın arka ayaklarını hareket ettirebilmesi, 1-Spontani vücut desteği ve yürüme için sınırlı ve asimetrik ayak hareketi, 2-Arka ayakları üzerinde vücudun arkasını spontan desteklemeyi yapmada yetersizlik, 3- Total ayak paralizisi.

Denekler, motor blok en üst seviyeye ulaşana kadar 30 saniyede bir, daha sonra semptomlar kaybolana kadar 5 dakikada bir motor fonksiyon değerlendirildi.

Denekler ilk 24 saat boyunca saatlik, 5-7 gün boyunca günlük izlenmek amacıyla hayvan laboratuvarındaki kafeslerine kondu. Her bir hayvanın gözlem sırası boyunca yiyecek, su ve diğer gerekli bakımı sağlandı. Bir hafta boyunca her gün, deneklerin nörolojik muayeneleri yapıldı. Ürinyasyon ve defekasyon paternindeki değişiklikler agresivite veya sessizlik gibi değişiklikler ve beslenme alışkanlığındaki düzensizlikler kaydedildi. Nörolojik muayeneyi ya-



Resim 3 —
Nekroz (n)
(Skor 2),
HEX100

pan gözlemci kullanılan ajandan habersizdi.

Bir haftanın sonunda denekler intrakardiyak paraformaldehid enjeksiyonu ile kurban edildi. Kurban edildikten sonra 30 dk içinde kranioektomi ve laminektomi yapıldı. Kranioektomi ve laminektomi esnasında beyin ve kordun zarar görmemesine özellikle dikkat edildi. Kranioektomi ve laminektomiden sonra duramater altına 1 ml % 4 paraformaldehid ve % 1,25 glutaraldehid ihtiva eden tampon solüsyonu enjekte edildi. Beyin ve kord dikkatlice çıkarıldıktan sonra; beyin, servikal, torakal, lumbal ve sakral bölgelerden histopatolojik ve kan - beyin bariyer lezyonları için yaklaşık birer cm'lik kesitler alınıp, hemen % 4 paraformaldehid ve % 1,25 glutaraldehid'den oluşan fiksatif solüsyona kondu. Alınan preparatlar +4 °C de buzdolabına saklandı.

Patoloji Anabilim Dalı' da dokulardan kesitler alınıp, takip solusyonundan geçirilip, parafin banyosu yaptırıldıktan sonra, transvers olarak yaklaşık 5 µm lik kesitler alındı. Histopatolojik lezyon preparatları Hemotoksilen Eozin boyası ile boyandıktan sonra Olympus U - ULH (Olympus Optical Co Ltd. Japan) ışık mikroskobu ile kullanılan ajanlardan habersiz bir patoloji uzmanı tarafından skorlandı. Skoring şu esaslara göre yapıldı [12]: Skor 0: Patolojik lezyon gözlenmedi, Skor 1: Hemoraji, glial hücre reaksiyonu, aynı zonda çeşitli sahalarda diffüzyon süreçleri, Skor 2: Gri cevherde nekroz, hemoraji ve farklı zonlarda çeşitli sahalarda diffüzyon süreçleri.

Kan-beyin bariyer (KBB) değerlendirilmesi iki şekilde yapıldı.

1-Olympus BX - FLA (Olympus Optical Co Ltd. Japan) İmmunfloresan Mikroskopta EM Yardımıyla Değerlendirme:

Bu değerlendirmeye göre KBB lezyon skoringi [12]: Skor 0: Damar çevresinde perivasküler lezyon olmaması, Skor 1: Damar çevresinde hafif diffüzyon olması, Skor 2: Damar çevresinde geniş diffüzyon ve damar görünümünün bozulması.

2-Makroskopik Değerlendirme [16]:

Bu değerlendirmeye göre beyin ve kord'un EM ile mavi boyanması değerlendirildi ve grade'leme yapıldı; Grade 0: Boyanma yok, Grade 1: Belli belirsiz boyanma (çok hafifçe boyanma), Grade 2: Orta derecede mavi boyanma ve Grade 3: Koyu mavi boyanma.

İstatistik olarak histopatolojik ve KBB lezyon skorlarında Ki-kare testleri, fizyolojik parametrelerde ise iki yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda LSD (Least Square Difference) metodu uygulanarak p değerleri elde edildi ve yorumlandı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bütün denekler ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmedi (Morfin; $1,36 \pm 0,36$ kg, Tramadol; $1,38 \pm 0,41$ kg ve Salin; $1,23 \pm 0,36$ kg, değerler ortalama $\pm$ SD) ($p > 0,05$). Tüm deneklerin spinal kord kesitlerindeki histopatolojik ve kan beyin bariyer lezyon skorları ve kan beyin bariyer lezyonlarının makroskopik değerlendirilmesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Histopatolojik lezyonlar ışık mikroskopik olarak spinal kord'da genellikle derin gri ve beyaz cevherde lokalize olduğu görüldü. KBB'nde ise İmmunfloresan mikroskop ile hiçbir patolojik lezyon gözlenmedi.

Histopatolojik Bulgular:

Morfin grubunda bir denek intratekal injeksiyon sonrası ringer laktat infüzyonuna rağmen önlenemeyen hipotansiyon sonucu eks olduğundan çalışma dışı bırakılmıştır. Morfin grubunda hiçbir denğin beyin bölgesindeki kesitlerde patolojik lezyon görülmedi (Resim 1). Spinal kord bölgelerinde hemoraji, glial hücre reaksiyonu (skor 1) (Resim 2) ve gri cevherde nekroz hemoraji ve vakuoler dejenerasyon (skor 2) (Resim 3) görülen deneklerdeki bölge sayısı 11 olarak tespit edildi (11/45). Makroskopik olarak KBB'de tüm kesitlerde EM ile boyanma gözlenmedi (grade 0). İmmunfloresan mikroskop ile muayenede ise bütün zonlarda damar çevresinde perivasküler lezyon gözlenmedi (skor 0).

Tramadol grubunda morfin grubundaki gibi hiçbir denğin beyin bölgesindeki kesitlerde patolojik lezyon görülmedi. Spinal kord bölgelerinde hemoraji, glial hücre reaksiyonu (skor 1) görülen deneklerdeki bölge sayısı 11 olarak tespit edildi (11/80). Ancak bu skorların hepsi Skor 1 olarak tespit edildi ve gri cevherde nekroz hemoraji ve vakuoler dejenerasyon (skor 2) hiçbir denek bölgesinde gözlenmedi. Gözle görülen bu farka rağmen morfin ve Tramadol grubunda istatistiki anlamlılığa ulaşmadı.

Kontrol olarak kullanılan salinde ise sadece 7 denek bölgesinde (7/50) skor 1 lezyon gözlemlendi. Skor 2 ve beyin bölgesinde hiçbir lezyon gözlenmedi. Tüm deneklerde KBB Skor ve Grade 0 olarak tesbit edildi.

Nörolojik Muayene:

Tüm tedavi gruplarındaki deneklerin hiçbirisinde intratekal injeksiyondan sonra sensoryal ve motor blok gözlenmedi. Salin grubundaki deneklerde hot plate ve paw pinch testi negatif iken Morfin ve Tramadol grubundaki deneklerde (+) idi. Morfin grubundaki 9 denekten 5'inde solunum depresyonu gelişirken, Tramadol grubundaki 16 denekten hiç birisinde ise solunum depresyonu gelişmedi. Solunum depresyonu deneklerin çoğunda intratekal injeksiyondan 30-60 dakika sonra ve hafif olarak gözlemlendi. Deneklere bu sırada ambu ile asiste solunum yaptırıldı. Morfin grubundaki bir denek ringer laktat (10 ml.kg⁻¹) infüzyonuna rağmen önlenemeyen hipotansiyon sonucu eks oldu. Deneklerin hiçbirisinde intratekal injeksiyonun etkisinden kurtulduktan sonra kalıcı nörolojik defisit gözlenmedi. Tüm deneklerde 5-7 günlük gözlem süresince, sakrifiye edilene kadar ürinyasyon ve defekasyon paterninde değişiklik, agresivite veya sessizlik, yiyecek ve iç-

Tablo 1. Deneklerin histopatolojik lezyon skorlaması, kan-beyin bariyer lezyon skorlaması (immunfloresan mikroskop) ve kan-beyin bariyer lezyon gradelemesi (makroskopik).

Bölgeler	Skor/Grade	Gruplar								
		Histopatolojik Lezyon Skorları*			Kan-Beyin Bariyer Lezyon Skorları (İmmunfloresan Mikroskop)*			Kan-Beyin Bariyer Lezyonlarının Gradelemesi (Makroskopik)*		
		Morfin	Tramadol	Salin	Morfin	Tramadol	Salin	Morfin	Tramadol	Salin
Beyin	0	9	16	10	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Servikal	0	7	15	8	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0
	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Torakal	0	5	14	8	0	0	0	0	0	0
	1	3	2	2	0	0	0	0	0	0
	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lomber	0	5	13	8	0	0	0	0	0	0
	1	4	3	2	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sakral	0	8	11	9	0	0	0	0	0	0
	1	1	5	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Gruplar arasında anlamlı fark yok, $p > 0,05$

cek alımında düzensizlik gözlenmedi.

Tüm deneklerin gerek histopatolojik gerekse makroskopik ve mikroskopik KBB lezyonları salinden farklı değildi (Tablo 1, $p > 0,05$).

Hemodinamik olarak Morfin grubunda hem diğer gruplara göre hem de ilaç injeksiyonu öncesine göre SAB ve DAB değerlerinde anlamlı düşme gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 2). Tramadol salinden farklı değildi.

Tüm gruplar kalp hızları, respiratuar hız ve kan gazı değerleri açısından birbirinden farklı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

Bir kateterin subaraknoid aralığa yerleştirilmesi spinal kordun laserasyonlarına veya abrasyonlarına yol açabilir. Gordh ve arkadaşları [17] kateter yerleştirilip enjeksiyon yapılmayan deneklerde intretakal kateter takılıp sadece salin injekte edilen ratlara oranla, kateterin boyunca spinal kordda inflamatuvar reaksiyonun daha az olduğunu görmüşlerdir. Bu nedenle ilaca bağlı değişiklikleri, kronik katetere bağlı olanlardan ayırmak son derece güçtür. Biz, çalışmamızda kateterle ilgili olumsuz etkileri ortadan kaldırmak için tek doz spinal anestezi tekniğini kullandık.

Tavşanlarda [12,13] yapılan hayvan kan-beyin bariyeri çalışmaları intravenöz olarak %2-10 EM solusyonu (w/v izotonik

salindeki) 0,5-5,0 ml/kg [12,13] KBB'î bütünlüğünün bir belirleyicisi olarak kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda bu literatürlere uygun olarak %2 EM solusyonunu deneklerde 5 ml/kg iv olarak kullandık.

Kontrol grubu olarak kullanılan salin bile hafif derecede homojen histolojik değişiklikler (skor 1) yapabilmektedir. Ravindran ve arkadaşları, [18] intratekal % 0,9 NaCl enjeksiyonundan sonra vasküler değişiklik olmaksızın orta derecede homojen histolojik değişiklikler, Myers ve arkadaşları [19] ise ışık mikroskopisiyle küçük anormallikler bildirmişlerdir. Benzer bulgular Ready [15] ve Malinovsky [12,13]'nin çalışmalarında da gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda intratekal salin alan 10 tavşandan birinde hafif derecede (skor 1) homojen histolojik değişiklik bulunmuştur. Bu sonuç sözedilen çalışmalarla [12,13,15,18,19], uygunluk göstermektedir.

İntratekal morfin alan maymunlarda ve epidural morfin verilen kanserli hastaların spinal kordlarının histolojik muayenesinde hiçbir anormallik görülmemiştir [20]. Uzun süreli kontinü intratekal morfin infüzyonu alan kanserli olgularda, postmortem nörohistopatolojik incelemede morfinin herhangi bir histopatolojik lezyon yapmadığı gösterilmiştir [21-23]. Ancak morfinin kronik intraperitoneal kullanımının rat beyinde serebral disfonksiyona sebep olabilecek kırmızı nöron dejenerasyonuna yapabileceği ve bu nedenle kronik kullanımda göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır [24].

Morfinin tavşanlarda KBB'ne nörotoksik sayılabilecek etkileri ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Bunun ile ilgili Pubmed'de "morphine; spinal; blood-brain barrier; rabbit" kelimeleriyle 2006 yılına kadar ki sürede yapılan çalışmalar taranmıştır. Tramadol ile ilgili "tramadol; spinal; blood-brain barrier; rabbit" kelimeleri ile aynı tarihe kadar olan taramada ise bir yayın bulunmuştur. Bu çalışmada tavşanlara intratekal olarak uygulanan tramadol'un beyin ve spinal kord yağ asitlerini etkileyerek KBB'ni bozabileceği ve bu şekilde nörotoksik potansiyelinin olabileceği vurgulanmıştır [25].

Çalışmamızda morfin grubundaki hiçbir denekte histopatolojik olarak nörotoksite görülmemiştir ve KBB bozukluğu izlenmemiştir. Bu insanlarda yapılan intratekal morfin infüzyonu sonrası postmortem histopatolojik çalışmalarla [21-23] ve hayvan deneylerindeki [20, 26, 27] çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bir deneğin torakal bölgesinde görülen nekroz (skor 2) homojen olarak deneğin diğer bölgelerinde de görülmediğinden normal olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek doz intratekal morfinin köpeklerde sedasyon, zama ve doza bağımlı olarak ve naloksonla geriye döndürülebilen respiratuvar depresyon, konvulziyon, öğürme ve kusma yapabildiği, ancak kas güçsüzlüğü veya motor disfonksiyon yapmadığı bildirilmiştir. Aksine Abouleish ve ark. [20] maymunlarda intratekal morfinin respiratuvar depresyon yapmadığını bildirmişlerdir.

Hayvanlarda [28,29] intratekal morfine karşı kardiyovasküler cevap minimaldir. Ancak, intratekal morfin injekte edilmiş maymunlarda sistolik ve diastolik arteriyel basınçta anlamlı düşme gözlenmiştir [20]. Bu durum intratekal morfinin vazomotor merkeze direkt etkisine, kan damarları üzerine vazodilatör etkisine ve histamin serbestleşmesi veya ortostatik hipotansiyona bağlanmıştır. Hayvanlarda intratekal veya nükleus ambiguus yapıları morfin bradikardiyle birlikte hipertansiyon/hipotansiyon yapabilir [30, 31].

Bizim çalışmamızda Morfin grubunda hiçbir denekte motor disfonksiyon ve kalıcı nörolojik hasar gözlenmedi. İntratekal morfin verilmesinden sonra sistolik arter basıncında salin grubuna göre, diastolik arter basıncında ise hem salin grubuna hem de tramadol grubuna göre anlamlı düşme gözlenmiştir. Bu sonuç hem hayvan çalışmalarına,[20, 30, 31] hem de insanlardaki çalışmalara [4,5] uygundur. Bizim çalışmamızda morfin grubundaki deneklerin hiçbirinde respiratuvar depresyon gözlenmedi. Bu bulgu Abouleish ve arkadaşları [20]'nın bulgusuyla benzerlik göstermektedir. Morfin uygulanan deneklerde bradikardi ve respiratuvar depresyon olmamasını, prezervatifsiz morfin kullanılmasına ve beraberinde herhangi bir narkotik veya lokal anestezi uygulamasına, relatif olarak morfinin dozunun düşük tutulmasına

Tablo 2. Deneklerin hemodinamik parametreleri, kalp hızları, solunum hızları ve kan gazı değerleri

Grup		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Hemodinamik Parametreler (mmHg)	SAB	95,3± 6,4	93,3± 4,4	89,6± 7,9	89,3± 8,1*
	Morfin DAB	75,4± 7,9	73,2± 6,2	68,9± 8,6	68,0± 9,4**
	OAB	82,1± 7,3	79,8± 5,3	75,4± 8,1	75,1± 8,9**
	SAB	96,9± 7,2	94,2± 5,4	94,0± 5,7	94,2± 4,8
	Tramadol DAB	75,3± 7,7	73,4± 6,3	72,5± 5,5	73,6± 5,71
	OAB	82,6± 7,5	80,5± 5,7	79,5± 5,4	80,4± 5,2
	SAB	97,6± 6,2	93,9± 4,3	93,9± 4,5	95,1± 4,1
	Salin DAB	76,8± 7,2	73,7± 5,6	73,3± 4,4	75,6± 5,7
	OAB	83,9± 6,6	80,5± 4,8	80,4± 4,2	82,5± 4,6
	Morfin	272± 10	271± 8	261± 11	259± 9
Kalp Hızları (hız/dk) [#]	Tramadol	270± 11	270± 9	262± 9	261± 7
	Saline	267± 12	266± 10	264± 9	261± 8
Solunum Hızları (hız/dk) [‡]	Morfin	71± 4	68± 7	58± 5	56± 11
	Tramadol	73± 7	67± 5	60± 5	63± 5
	Salin	71± 7	67± 6	58± 6	61± 4
Kan Gazı Değerleri (mmHg) [¶]	PaO ₂	96,0± 3,3	93,4± 3,3	92,6± 2,7	91,4± 8,7
	Morfin PaCO ₂	38,6± 3,7	30,0± 2,2	41,5± 3,1	42,7± 4,3
	pH	7,36± 0,02	7,40± 0,03	7,39± 0,05	7,37± 0,09
	PaO ₂	95,6± 3,2	93,8± 2,7	93,3± 2,6	96,0± 2,4
	Tramadol PaCO ₂	39,6± 2,8	39,5± 2,1	38,0± 2,6	41,9± 2,8
	pH	7,36± 0,03	7,42± 0,03	7,40± 0,04	7,41± 0,01
	PaO ₂	95,8± 2,9	95,0± 2,4	93,5± 2,7	96,8± 2,4
	Salin PaCO ₂	30,2± 2,3	39,4± 2,2	37,4± 1,9	41,6± 3,6
	pH	7,37± 0,03	7,40± 0,04	7,39± 0,05	7,40± 0,01

Tüm değerler Ortalama± SD. SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, PaCO₂: Parsiyel karbondioksit. *p<0,05; Salin'e göre Morfin'de anlamlı düşme, ** p<0,05; Salin ve Tramadol'a göre Morfin'de anlamlı düşme. Ölçüm noktalarına göre gruplar arasında anlamlı fark yok (# p>0,05, ± p>0,05 ve ¶ p>0,05)

bağlıyoruz. Respiratuvar depresyon olmadığından hiçbir denekte anlamlı kan gazı değişiklikleri görülmemiştir. Çalışmamızda hiçbir denekte bradikardi gözlenmedi. Bu sonuç Abouleish ve arkadaşlarının [20] çalışmalarıyla uygunluk göstermektedir. Bolme[30] ve Laubie[31]'nin çalışmalarıyla uygun değildir. Bizim çalışmamızda morfin uygulanan deneklerde bradikardi olmamasını gene, prezervatifsiz morfin kullanılmasına ve beraberinde herhangi bir narkotik veya lokal anesteziye uygulamamaya, relatif olarak morfinin dozunun düşük tutulmasına bağlıyoruz.

Tramadol toksikolojik verilerle yeteri kadar desteklenmemiş olmasına ve intratekal ve epidural yolla kullanımına lisans verilmemiş olmasına rağmen klinikte intratekal olarak uygulanmıştır [11]. Tek doz intratekal tramadol'un nörotoksik olup olmadığını kanıtlamak için tek bir çalışma yapılmış olmasına rağmen tramadolün spinal kord kan akımını etkileyip etkilemediğini kanıtlayan eksperimental çalışma yoktur [11,24,25,32]. Alıcı ve ark. [25] tarafından yapılan çalışmada tavşanlara intratekal olarak uygulanan tramadolun beyin ve spinal kord yağı asitlerini etkileyerek kan-beyin bariyerini bozabileceği ve bu şekilde nörotoksik potansiyelinin olabileceği vurgulanmıştır. Gerek oral gerekse tekrarlayan intratekal ve intraperitoneal kronik kullanım ile ilgili nörotoksiste çalışması yapılmıştır [11, 24, 32, 33]. Ratlara 2 hafta süreyle 40 mg/kg/gün Oral verilen tramadol tedavisi sonucu beyin ve spinal korda tedaviyle ilişkili herhangi bir histopatolojik lezyon bulunmamıştır [33]. Multipl intratekal kullanımda ise medulla spinaliste ışık mikroskopik çalışmada tramadol ile ilgili bir nörotoksiste bulgusuna rastlanmamıştır [24]. Tramadolün artan dozlarda kronik intraperitoneal kullanımı rat beyinde serebral disfonksiyona sebep olabilecek kırmızı nöron dejenerasyonuna yapabileceği ve bu nedenle kronik kullanımda göz önünde bulundurulması gerektiği

vurgulanmıştır [32].

Lubenow ve arkadaşları [34] köpeklerde intratekal tramadol morfinin analjezik, hemodinamik ve respiratuvar etkilerini karşılaştırmak için yaptıkları bir çalışmada tramadolu 12,5, 25, 50 veya 100 mg, morfini 1000 µg dozda kullanmışlar ve çalışılan dozlarda tramadolun respiratuvar depresyon yapmadığını, intratekal verilmesinden sonra kan basıncının stabil kaldığını, bununla beraber 100 mg dozda kalp hızının azaldığını rapor etmişlerdir. Tramadol ile çok az sayıda olguda respiratuvar depresyon geliştiği bildirilmiştir [7,35].

Bizim çalışmamızda tramadolun intratekal uygulanmasında gerek histopatolojik gerekse KBB açısından herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir. Bu sonuç, tramadolun intratekal nörotoksiste çalışmasının az sayıda yapılmamasından dolayı ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca çalışmamızda tramadol hidroklorür ile hiçbir denekte hemodinamik ve respiratuvar değişiklikler gözlenmemiştir. Nörotoksiste açısından bütün bu bulgular Matthiesen [33] ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Hemodinamik ve respiratuvar parametreler gibi fizyolojik parametreler yönüyle de Lubenow'un çalışmasıyla [34] ve diğer klinik çalışmalarla [8,9,10] uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak intratekal olarak kullanılan morfin ve tramadol'un gerek histopatolojik, gerekse fizyolojik nörotoksiste sebep olmadığı, herhangi bir hemodinamik ve respiratuvar anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı sonucuna varılmıştır. Fakat tramadolün spinal nörotoksik etkileri açısından çeşitli hayvan türlerinde ve değişik metodlarla daha ileri çalışmalar gerektirdiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999; 88: 797-809.
- Niv D, Whitwam JG, Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth* 1983; 55: 541-7.
- Yücel A, Erdine S, Özyalçın S. Postoperatif ağrı kontrolünde epidural morfin, fentanyl, tramadol hidroklorid ve tramadol hidroklorid+droperidol kullanımı. *Ağrı Dergisi* 1992; 4: 35-40.
- Davies GK, Tolhurst-Cleaver CL, James TL. CNS depression from intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1980; 52: 280.
- Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson PR, Graham JR. Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet* 1979; 2: 356-7.
- Sinatra RS. Acute painmanagement and acute pain services. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 793-835.
- Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 313-40.
- Coussmann M, Kohnen C, Langford R, Mc Cartney C. Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 50-62.
- Dager P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 18-24.
- Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 64-8.
- Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5: 155-82.
- Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1991; 75: 91-7.
- Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology* 1993; 78: 109-15.
- Durant PAC, Yaksh TL. Epidural injections of bupivacaine, morphine, fentanyl, lofentanil, and DADL in chronically implanted rats: Pharmacologic and pathologic study. *Anesthesiology* 1986; 64: 43-53.
- Ready LB, Plumer MH, Haschke RH, Austin E, Sumi SM. Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology* 1985; 63: 364-70.
- Öztaş B, Küçük M. Influence of acute arterial hypertension on blood-brain barrier permeability in streptozocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 1995; 188: 53-6.
- Gordh T Jr, Post C, Olsson Y. Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and substance p-antagonist on rat spinal cord and nerve roots: Light and electron microscopic observations after chronic intrathecal administration. *Anesth Analg* 1986; 65: 1303-11.
- Ravindran RS, Turner MS, Muller J. Neurologic effects of subarachnoid administration of 2-chloroprocaine-CE, bupivacaine, and low pH normal saline in dogs. *Anesth Analg* 1982; 61: 279-83.
- Myers RR, Kalichman MW, Reiser LS, Powell

- HC. Neurotoxicity of local anesthetics: altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. *Anesthesiology* 1986; 64: 29-35.
20. Abouleish E, Barmada A, Nemoto EM, Tung A, Winter P. Acute and chronic affects of intrathecal morphine in monkeys. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1027-32.
 21. Coombs DW, Fratkin JD, Meier FA, Nierenberg DW, Saunders RL. Neuropathologic lesions and CSF morphine concentration during chronic continuous intraspinal morphine infusion. A clinical and post-mortem study. *Pain* 1985; 22: 337-51.
 22. Mercandate S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999;79: 1-13.
 23. Wagemans MFM, van der Valk P, Spoelder EM, Zuurmond WWA, de Lange JJ. Neurohistopathological findings after continuous intrathecal administration of morphine or a morphine/bupivacaine mixture in cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1033-8.
 24. Aydemir E, Baykara N, Canatay H, Özdamar D, Kurtkaya Ö, Toker K. Sıçanlarda uygulanan intratekal tramadolün analjezik ve nörohistopatolojik etkileri. *Ağrı* 2002; 14: 48-53.
 25. Alici HA, Özmen I, Cesur M, Sahin F. Effect of the spinal drug tramadol on the fatty acid compositions of rabbit spinal cord and brain. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1403-6.
 26. Sabbe MB, Grafe MR, Mjanger E, Tiseo PJ, Hill HF, Yaksh TL. Spinal delivery of sufentanil, alfentanil and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations. *Anesthesiology* 1994; 81: 899-920.
 27. Yaksh TL, Noueihed RY, Durant PA. Studies of the pharmacology and pathology of intrathecally administered 4-anilinopiperidine analogues and morphine in the rat and cat. *Anesthesiology* 1986; 64: 54-66.
 28. Yaksh TL, Rudy TA. Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 202: 411-428.
 29. Yasuoka S, Yaksh TL. Effects on nociceptive threshold and blood pressure of intrathecally administered morphine and alpha-adrenergic agonists. *Neuropharmacology* 1983; 22: 309-315.
 30. Bolme P, Fuxe K, Agnati LF, Bradley R, Smythies J. Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracisternal administration in chloralose-anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1978; 48: 319-24.
 31. Laubie M, Schmitt H, Vincent M. Vagal Bradycardia produced by microinjections of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1979; 59: 287-91.
 32. Atici S, Cinel L, Cinel I ve ark. Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model. *Int J Neurosci* 2004; 114: 1001-11.
 33. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett* 1998; 95: 63-71.
 34. Lubenow TR, McCarthy RJ, Kroin JS, Ivankovich AD. Analgesic, hemodynamic and respiratory responses to intratheca tramadol in dogs [abstract]. *Anesthesiology* 1995; 83: A 822.
 35. Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997; 71: 111-2.