

Deneysel siyatik sinir hasarının rejenerasyonunda tramadolün etkisi

Yasemin Güneş*, Tufan Mert**, Y. Kenan Dağlıoğlu***, Hayri Özbek*, İsmail Günay****, Dilek Özcengiz*****, Geylan Işık*****

SUMMARY

Effect of tramadol on regeneration after experimental sciatic nerve injury

Abnormal impulses in peripheral nerves play a critical role in neuropathic pain syndromes. The voltage-gated Na⁺ channels that underlie the action potential are main targets for clinically useful drugs in the pain therapy. Systemic tramadol has been shown to have clinical efficacy against some forms of neuropathic pain. Therefore, we investigated the mechanisms of action of tramadol by an in vitro model by sucrose-gap technique. Tramadol produced concentration-dependent and frequency-dependent decrements in CAP amplitude. Also, injured nerves were more sensitive to tramadol. Tramadol decreased the amplitude of the delayed depolarization and the hyperpolarizing afterpotentials. In conclusion, blocking potencies of small concentration tramadol on the delayed depolarization and hyperpolarizing afterpotential in regeneration period may be contributed for understanding of the action mechanisms of tramadol on neuropathic pain therapy.

Key words: Tramadol, nerve injury, delayed depolarization, hyperpolarizing afterpotential

ÖZET

Nöropatik ağrı sendromlarında, periferik sinirlerdeki anormal impulslar önemli rol oynamaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların ana hedefi aksiyon potansiyelinde rol oynayan voltaj bağımlı Na⁺ kanallarıdır. Sistemik tramadol uygulamasının, nöropatik ağrıya neden olan bazı durumların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, tramadolun etki mekanizması sükröz gap tekniği kullanılarak in vitro modelde araştırıldı. Tramadol konsantrasyon ve frekansa bağımlı olarak bileşik aksiyon potansiyelinin (BAP) genişliğinde azalmaya neden oldu. Ayrıca, hasarlı sinirlerin tramadola daha duyarlı olduğu gözlemlendi. Tramadol gecikmiş depolarizasyon ve hiperpolarize edici ard potansiyellerin genişliğinde de azalmaya yol açtı. Sonuç olarak, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan tramadolün, düşük konsantrasyonlarda rejenerasyon olan sinirde gecikmiş depolarizasyon ve hiperpolarize edici ard potansiyeller üzerindeki etkileri, bu ilacın etki mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Tramadol, sinir yaralanması, gecikmiş depolarizasyon, hiperpolarize edici ard potansiyel

- (*) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.
(**) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Araş. Gör.
(***) Çukurova Üniversitesi, TIPDAM, Veteriner Hekim
(****) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Prof. Dr.
(*****) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(******) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Başvuru adresi:

Yard. Doç. Dr. Yasemin Güneş, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Adana
Tel-Faks: (0322) 338 67 42 e-posta: ygunes@cu.edu.tr

- (*) Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Assis. Prof., M. D.
(**) Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Resident
(***) Cukurova University, TIPDAM, Veterinarian
(****) Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Prof., M. D.
(*****) Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Assoc. Prof., M. D.
(******) Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Prof., M. D.

Correspondence to:

Yasemin Güneş, Assis. Prof., M. D., Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Adana, TURKEY
Tel-Fax: (+90 322) 338 67 42 e-mail: ygunes@cu.edu.tr

Giriş

Nöropatik ağrının (akson ya da miyelin hasarı sonrasında ortaya çıkan ağrı) giderilmesi için tramadol son zamanlarda kullanılan bir ilaçtır (Dworkin ve ark. 2003, Apaydın ve ark. 2000). Tramadolün analjezik etkisinin, özellikle santral sinir sistemindeki opioid reseptörler aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmektedir (Desmeules ve ark. 2000, Raffa ve ark. 1992).

Tramadol hidroklorid sentetik μ -opioid reseptör agonistidir, aynı zamanda serotonin ve norepinefrinin nöronal geri alınımını inhibe ederek monoaminergik etkiye sahiptir (Lehmann 1997). Tramadol zayıf bir opioid olarak kabul edilmektedir ve μ -opioid reseptör afinitesi morfinden 6000 kez daha azdır (Raffa ve ark. 1992). Tramadolün sağlam periferik sinir demetlerinde iletim bloğuna etkilerinin olup olmadığını konu alan daha önceki çalışmalarımızda, tramadolün bileşik sinir aksiyon potansiyellerini konsantrasyona ve uyarım frekansına bağlı olarak farklı derecelerde bloke ettiği ve periferik sinir demetlerinde lokal anesteziye benzer bir etki mekanizmasına sahip olabileceği gözlenmişti (Mert ve ark. 2003, 2002).

Periferik sinirlerden biri olan siyatik sinirdeki ezilme tipi yaralanma modeli, tramadolün analjezik etkisinin nasıl olduğunun ortaya konulması açısından yardımcı olabilir. Tramadolün yaralanma sonrası rejenere olan sinir demetlerindeki etkilerinin belirlenmesi, bu ilacın etki mekanizmalarının açıklanmasına önemli katkılar yapabilecektir.

Sükroz-gap tekniği ile rejenere olan sıçan siyatik sinirlerinde yapılan bu çalışma, tramadolün tonik ve frekansa bağlı etkisini araştırmak amacıyla düzenlenmiştir.

Materyal ve Metot

Deney hayvanı ve cerrahi uygulamalar

Hayvan çalışmaları için etik kurul onayı alınarak, araştırmalarda 220-250 gram ağırlıklarında olan dişi Wistar türü sıçanlar kullanıldı. Sıçanların sol bacak siyatik sinirlerine yapılan cerrahi işlemler Tıp Bilimler Deneysel Araştırma Merkezi (TIBDAM) ameliyathanesinde veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi. Sıçanlarda anestezi, intraperitoneal olarak ketamin (80 mg/kg), xylazine (2,5 mg/kg) ile sağlandı. Aseptik şartlar altında, siyatik sinir orta uyluk düzeyinde yaklaşık 1 cm'lik bir kesi ile ortaya çıkarıldı ve forseps kullanılarak 30 saniye süre ile ezildi (Şekil 1). Daha sonra, kesi 4.0 ipek sütür kullanılarak kapatıldı.

Siyatik sinir preparatının hazırlanması

Cerrahiden sonraki 15 ve 38. günlerde, sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra siyatik sinirleri hızlı bir şekilde çıkartılarak %95 O₂ + %5 CO₂'lik gaz karışımı ile gazlandırılan Krebs çözeltisine yerleştirildi. Sinirin kılıfının soyulmasının ardından sinir demeti aynı çözelti içerisinde yaklaşık 45 dakika bekletildi.

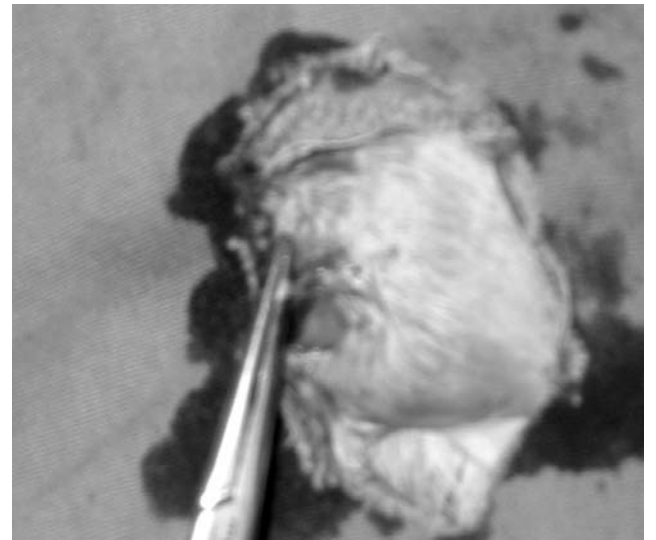
Elektrofizyolojik kayıtlarda kullanılan aletler ve çözeltiler

Sinirlerin uyarımı ve elektriksel sinyallerin kayıtlanmasında Grass S48 stimulator ve stimulus izolasyon birimi (SIU5), Grass P16 AC/DC mikroelektrot amplifikatörü, Hitachi VC-6523 dijital storage osiloskop kullanıldı. Kaydedilen sinyaller PC-LAB 818 A/D kartı ile dijitize edilerek bilgisayara aktarıldı. Birleşik aksiyon potansiyeli (BAP) üzerindeki ölçüm ve analizlerde ACK100W yazılımı kullanıldı.

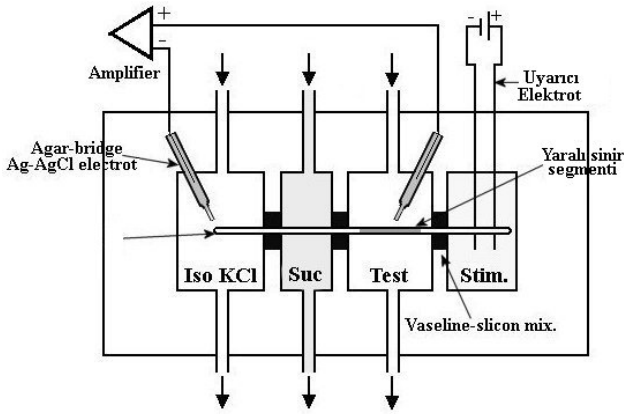
Deneyler sırasında Krebs çözeltisi ve izotonik sükkroz çözeltisi (320 mM Sükkroz) kullanıldı. Çözeltiler deiyonize ve bidistile su ile hazırlandı ve bütün çözeltiler %95 O₂ + %5 CO₂ ile gazlandırıldı. Çözeltilerin pH'ları gerektiğinde NaOH ve HCl kullanılarak 7.4'e ayarlandı. Araştırılacak test çözeltisi olan tramadol konsantrasyonları Krebs çözeltisi içerisinde hazırlandı.

Sükkroz-gap tekniği (Şekil 2)

Sükkroz-gap aparatı: Pleksiglas kullanılarak yapılan sükkroz-gap aparatı 4 havuzcuktan oluşmaktadır. A havuzcuğunda; bir çift platin uyarı elektro-



Şekil 1: Forsepsle sinirde 2 mm'lik yaralanma oluşturulması

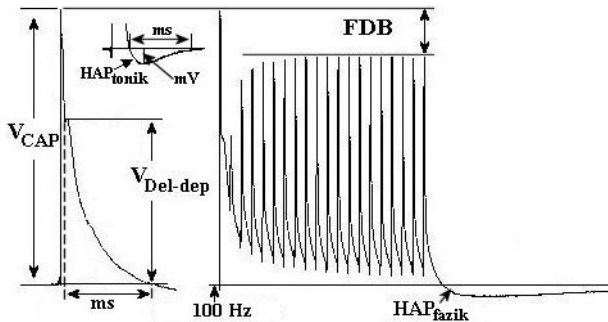


Şekil 2: Sükroz-gap kayıtlama tekniğinin şeması.

du ve Krebs çözeltisi, B havuzcuğunda; Krebs veya test çözeltisi, C havuzcuğunda; izotonik sükroz, D havuzcuğunda; izotonik KCl bulunmaktadır. Silikon-vazelin (1:1) yağ karışımıyla havuzcuklar birbirinden izole edildi. B ve D havuzcukları arasındaki potansiyel farkı agar-jel Ag-AgCl elektrotlarla ölçüldü. Tüm çözeltiler 1-2 ml/dak hızla perfüze edildi.

Sinir demeti, Krebs çözeltisi içerisinde yaklaşık 45 dakika bekletildikten sonra, sinirin yaralı kısmı test bölmesine gelecek şekilde sükroz-gap aparatına yerleştirildi. Yaklaşık 30 dakikalık dengelenme periyodu sonrasında BDP'ler ve BAP'lar kaydedilmeye başlandı. Deneylerde sinir demeti, 50 µs süreli maksimalin 1.5 katı büyüklüğünde elektriksel kare pulslarla uyarıldı. Kontrol kayıtları alınırken (ilaçsız); sinir tonik olarak dakikada bir, tek pulslarla ve fazik olarak tekrarlanan pulslarla (10, 40 ve 100 Hz puls trenleri ile, her trende 20 puls olacak şekilde) uyarıldı.

Kontrol kayıtları alındıktan sonra test havuzcuğuna araştırılacak test çözeltisi konuldu ve sinir demeti tonik olarak uyarılarak 30 dakika süresince



Şekil 3: Çalışmalarda ölçülen ve değerlendirilen parametreler.

kayıt alındı. Bu süre sonunda ölçülen BAP, frekansa-bağlı olmayan yanıt (tonik yanıt) olarak değerlendirildi. Daha sonra sinir, fazik olarak yukarıda anlatılan protokole göre uyarıldı ve frekansa bağlı yanıtlar (fazik yanıt) kaydedildi.

Çalışmalarda sükroz-gap kayıtlama tekniğiyle tonik ve fazik uyarım sonrasında kaydedilen veriler Şekil 3'te gösterilen parametrelerin ölçülmesi ve hesaplanması sonrasında değerlendirilmiştir. Sırasıyla; VCAP; bileşik aksiyon potansiyel genliği, VDel-dep, delayed depolarizasyonun genliğini göstermektedir. Hiperpolarize edici ard potansiyeller (HAP) basalden daha negatife sapan maksimum değer olarak ölçüldü. HAP süresi ise basalden sapma ve tekrar dönüş arasında geçen süredir. Ayrıca, bu çalışmada uyarım frekansına bağlı olarak BAP genliğinde meydana gelen frekansa bağlı bloklar (FDB); kontrol değerinin (dinlenme periyodu sonrasında veya 30 dakikalık ilaç uygulaması sonrasında tek bir uyarıyla kaydedilen BAP) normalize edilmesiyle (% 100) kontrole göre % değişimler şeklinde gösterildi.

Tonik etki BAPkon ile BAPton (30 dak. ilaç uygulanması sonrasındaki BAP) arasındaki değişimlerden, fazik etki BAPton ile BAPfaz (frekans uygulamasında kaydedilen son BAP) arasındaki değişimlerden belirlendi. İlaç uygulamalarında, fazik etkiyi belirlemek için BAPton değerleri kontrol kabul edildi, böylece uyarım frekansının tonik inhibisyon sonrasında meydana getirdiği ilave inhibisyonlar belirlendi.

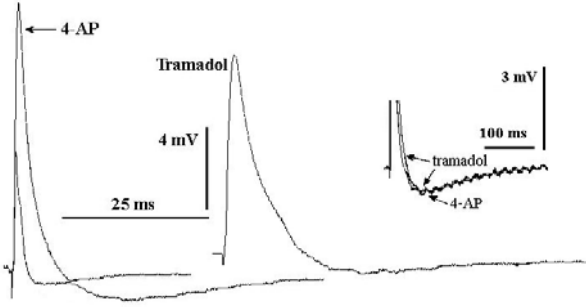
Her bir deneysel çalışma grubu için bulunan ortalama değerler ort ± SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler Student's t testi ve Post hoc Tukey's testi (grup içi ölçümler) ile değerlendirildi. Önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

15 günlük rejenere olan sinirlere (postop-15) tramadolün etkisi

Postop-15 grubunda, 4-AP uygulama öncesi 8.2 ± 0.5 mV olan ortalama BAP genliği, 4-AP uygulamasının ardından yaklaşık % 51.2 artarak 11.1 ± 0.3 mV'a yükseldi ($p < 0.05$).

0.5 mM tramadol uygulaması tonik uyarım şartlarında BAP genliğinde % 19.1 ± 0.6 'lık bir azalmaya (tonik blok) neden oldu. Ayrıca tramadol BAP yarı-genişlik süresini de (HW) % 68.2 ± 1.3 oranında genişletti. Tek uyarımlar sırasında gözlenen ve HAPtonik olarak isimlendirilen hiperpolarize edici ard potansiyel (1.8 ± 0.1 mV) genliği tramadol



Şekil 4: Postop-15 sinirlerde 4-AP sonrası oluşan BAP, HAPtonik ve bunlara tramadolün etkisi.

uygulaması sonrasında değişmedi ($p>0,05$) (Şekil 4).

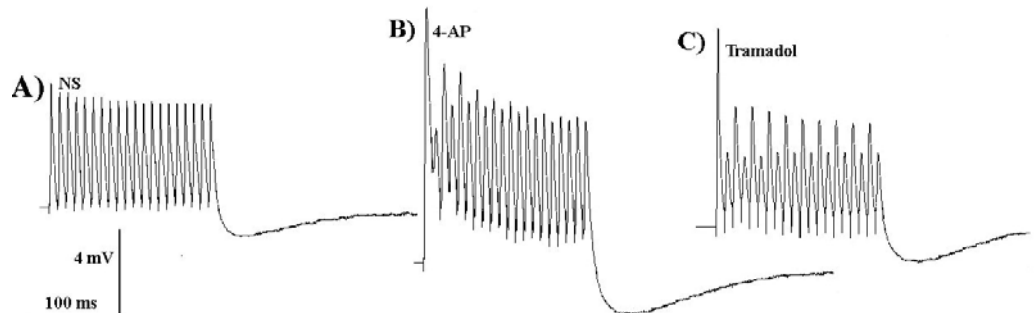
100 Hz'lik yüksek uyarım frekansı, tramadolün yokluğunda $\%48.8 \pm 0.5$ 'lük BAP genlik bloğuna neden olurken, tramadol varlığında bu blok (FDB) $\%68.5 \pm 0.7$ değerine yükseldi. 100 Hz uyarım sonrasında meydana gelen HAPfazik ($1,2 \pm 0.03$ mV) genliği tramadolün etkisiyle $\%30.2 \pm 0.4$ azaldı (Şekil 5).

38 günlük rejenere olan sinirlere (postop-38) tramadolün etkisi

Yaralanmadan sonra 38 gün boyunca iyileşmeye bırakılan sıçanlardan izole edilen rejenere olmuş siyatik sinir demetlerinde yapılan çalışmalarda kayıtlanan BAP'ların postop-15 grubundan kayıtlanan BAP'lardan oldukça farklı olduğu belirlendi. Özellikle, hızlı K^+ kanallarının etkisini ortadan kaldırmak için uygulanan 4-AP sonrasında delayed depolarizasyonun (gecikmiş depolarizasyon=Del-dep) oluştu. BAP'ın hemen ardından oluşan bu potansiyel yavaş kinetik özelliklere sahip olan Na^+ kanal akımları ile oluşmaktadır. Oluşan gecikmiş depolarizasyonun genliği 24.9 ± 1.5 mV, süresi ise 55.2 ± 2.6 ms olarak belirlendi.

Tramadol uygulaması BAP genliğinde $\%10.2 \pm 0.2$ azalma meydana getirirken, Del-dep genliğini $\%5.5 \pm 0.2$ oranında azalttı. 2.3 ± 0.1 mV genlikteki HAPtonik aktivitesi tramadol uygulamasından etkilenmedi ($p>0.05$) (Şekil 6).

Şekil 5: Postop-15 sinirlerde 100 Hz'lik uyarım frekansının tramadol varlığında ve yokluğunda etkisi.

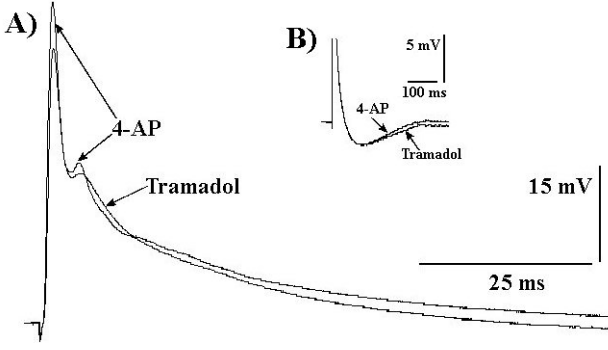


Tramadolün ortamda bulunmadığı durumda $\%17.5 \pm 0.3$ 'lük BAP genlik bloğuna neden olan 100 Hz uyarım frekans uygulaması, tramadol varlığında $\%35.1 \pm 0.6$ 'lık bir bloğa neden oldu ($p<0.05$). 100 Hz'lik uyarım sonrasında meydana gelen HAPfazik genliği 3.9 ± 0.2 mV'tur. Tramadol bu genliği $\%7.8 \pm 0.3$ azalttı ($p<0.05$) (Şekil 7).

Tartışma

Kurbağa, sıçan gibi deney hayvanlarının periferik sinirleri, voltaj kenetleme, akım kenetleme ve süroz-gap gibi elektrofizyolojik kayıt teknikleri kullanılarak, anestezi ve analjezikler, çeşitli toksinler gibi farmakolojik ajanların etkilerini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Mert ve ark. 2003, 2002). Miyelinli sinir liflerinin, Na^+K^+ pompası ile birlikte, çeşitli iyon kanallarını içeren, fizyolojik olarak aktif, kompleks molekül yapıları bir membranı bulunmaktadır (Eglen ve ark. 1999). Na^+ kanalları aksiyon potansiyelinin oluşmasında ve yayılmasında belirleyici rol oynar (Catterall 2000). Sinir lifi membranlarında tek tip yapı gösteren Na^+ kanallarının aksine, aksiyon potansiyelinin repolarizasyonu evresinde rol oynayan K^+ kanalları farklılık arz etmektedir (Rasband ve Trimmer 2001).

Periferik sinir demetlerinin yaralanması sonrası, yaralanmanın şiddetine ve şekline bağlı olarak tam veya kısmi iyileşmenin olduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir. Hızlı K^+ kanallarının internodal aralıklarda (paranodal/jukstapanodal) yerleşim gösterdikleri ve miyelin kılıf tarafından izole edildikleri bilinmektedir (Gordon ve ark. 1991). Yaralanma sonrası, iyileşme sürecinde, önce tamamen ortadan kaldırılan miyelin yapı, süreç içerisinde tekrar oluşmaktadır (Stoll ve Muller 1999). Yaralanmadan sonraki 15 günde miyelin yapı tam olarak oluşmadığı için hızlı K^+ kanallarından dışarıya doğru olan sızıntı şeklinde de tarif edilebilecek bir K^+ akımı meydana gelmektedir. Normal şartlarda zarın dinlenme durumunda tutulmasını sağlayan K^+ akımları, miyelinin hasarlanması durumunda zarın depolarize olmasını önleyerek aksiyon potansiyelinin oluşmasını engelle-



Şekil 6: Postop-38 sinirlerin tonik uyarımları sırasında tramadolün BAP, Del-Dep ve HAP üzerine etkisi.

mekte veya aksiyon potansiyelinin oluşumuna katkıda bulunan, açılan Na^+ kanal sayısını azaltarak daha küçük genlikli BAP oluşmasına neden olabilmektedir (Narahashi 2000).

Tramadol μ reseptör agonisti, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü, santral etkili bir analjeziktir (Desmeules 2000, Lehmann 1997). Nöropatik ağrının tedavisinde trisiklik antidepressanlar ve karbamazepin halen ilk sıraları paylaşmasına rağmen, tramadolün de uygulanabileceği bildirilmiştir (Dworkin ve ark. 2003, Apaydın ve ark. 2000, Desmeules 2000). Sıçanlarda intaperitoneal tramadol uygulandığında, tramadolün doza bağımlı olarak lezyon bulunan ve bulunmayan sinirlerde antinosiseptif etkiye neden olduğu, analjezik etkinin lezyonlu sinirlerde daha belirgin olduğu, periferik nöropatilerde tramadolün bazı semptomları azaltabileceği belirtilmiştir. Oluşan bu etkinin naloksanla parsiyel olarak inhibe edilmesi, tramadolün etki mekanizmasında nonopioid mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmüştür (Apaydın ve ark. 2000). Tramadolün, lokal uygulandığında analjezik etkinliğinin olduğu bilinmektedir. Yara yerine infiltre edildiğinde, analjezik etkinliğinin kısa süreli olduğu belirtilmektedir. Tramadolün intradermal enjeksiyonu lidokaine benzer lokal anestezik etki oluşmuştur, ayrıca propofol uy-

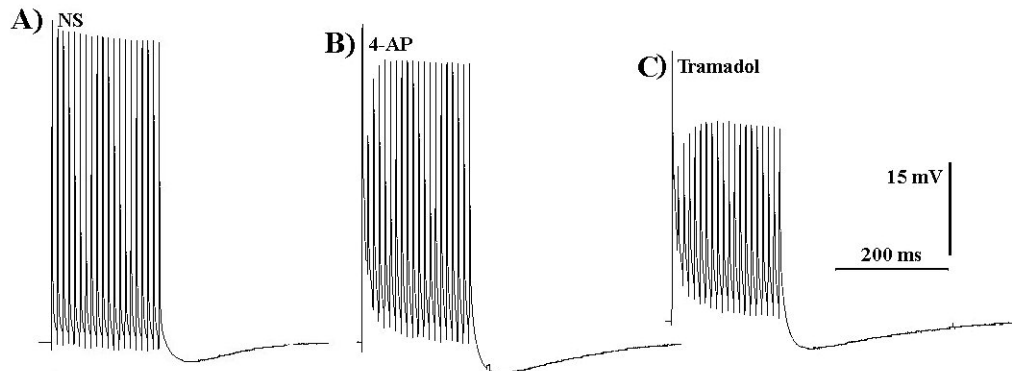
gulamasına bağlı ağrıyı önlediği de gösterilmiştir (Pang ve ark. 1998, 1999). Tramadol sinir iletimini bir lokal anestezik gibi bloke etmektedir, ancak bu etkisi bir lokal anestezik olan lidokainden daha zayıftır ve yaklaşık 1/4 oranındadır. Bununla birlikte, tramadolün lokal anestezik etkisinin mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır (Mert ve ark. 2002).

Tramadolün rejeneren olan sinirdeki etkisinin daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konulabilmesi için miyelin hasarı sonrasında ortaya çıkan hızlı K^+ kanallarının bozucu etkisinin, bu kanallar için spesifik bir blokör olan 4-AP tarafından ortadan kaldırılması gerekmektedir (Nonaka ve ark. 2000). Hızlı K^+ kanallarının sinir iletimi ve BAP oluşumundaki olumsuz etkilerin 4-AP ile ortadan kaldırılmasıyla tramadolün sinir iletiminde BAP üzerindeki etkilerini daha doğru olarak araştırmak mümkün olmuştur.

Bu çalışmada, sağlam sinirlerde BAP üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmayan bir tramadol konsantrasyonu seçilmiş olup (0.5 Mm), bu konsantrasyon henüz rejenerasyonu yeni başlayan postop-15 grubunda etkili iletim bloklarına neden olmuştur. Buna karşılık, rejenerasyonun ilerleyen aşamasında olan postop-38 grubunda oluşturduğu iletim bloklarının daha zayıf olduğu dikkati çekmektedir. Frekansa bağlı iletim blokları da aynı şekilde gelişmiştir. Bu bulgular yaralanma sonrası henüz gelişimini ya da onarımını tamamlamamış sinirlerin düşük tramadol konsantrasyonuna daha duyarlı olabileceğini ve miyelinizasyonun gelişmesiyle birlikte bu duyarlılığın azalabileceğini göstermektedir.

Yaralanma sonrası 38. gündeki sinir demetlerinde 4-AP uygulaması BAP sonrası, yavaş Na^+ kanallarının aktivitesini gösteren gecikmiş depolarizasyon oluşumuna neden olmuştur (Sakai ve ark. 1998). Tramadolün gecikmiş depolarizasyonu kısmi bloke edici etkisi, tramadolün sadece ağrı giderici bir amaçla değil aynı zamanda yaralanmış

Şekil 7: Postop-38 sinirlerde 100 Hz lik uyarım frekansının tramadollü ve tramadolsüz durumlardaki etkisi.



sinirlerin tedavilerinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çünkü, ağrı tedavisinde sinir iletimini bloke etmek, sinir hasarının rejenerasyonda ise iletimi bozucu etkileri ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır.

Ayrıca, yüksek frekanslı uyarımlar sonrasında meydana gelen HAP aktivitesinin tramadol tarafından azaltılması da önemlidir. HAP sinirde membran potansiyel etkinliğini de yansıtabilen bir oluşturmaktadır (Mcintyre ve ark. 2002). Yüksek HAP aktivitesi uyarılabilirliği ve dolayısıyla da sinir iletimini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur. Düşük konsantrasyonda tramadolün HAP aktivitesini azaltıcı etkisi, yine tramadolün yaralanma sonrası iyileşme sürecindeki sinirlerde tedavi edici bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, yüksek konsantrasyonlarda sinir iletimini bloke ederek analjezi sağlamak amacıyla kullanılan tramadolün, yaralanma ve/veya bir hasar sonrasında iletim karakteristiği değişmiş sinirlerde de tedavi amacıyla düşük konsantrasyonlarda kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

Apaydin S., Uyar M., Karabay N. U., Erhan E., Yegül I., Tuğlular I.: The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci* 2000; 66: 1627-1637.

Catterall W. A.: From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26: 13-25.

Desmeules J. A.: The tramadol option. *Eur J Pain* 2000; 4 Suppl A: 15-21.

Dworkin R. H., Backonja M., Rowbotham M. C., Allen R. R., Argoff C. R., Bennett G. J., Bushnell M. C., Farrar J. T., Galer B. S., Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM.: Advances in neuropathic pain:

diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.

Eglen R. M., Hunter J. C., Dray A.: Ions in the fire: recent ion channel research and approaches to pain therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 337-342.

Gordon T. R., Kocsis J. D., Waxman S. G.: TEA-Sensitive potassium channels and inward rectification in regenerated rat sciatic nerve. *Muscle Nerve* 1991; 14: 640-646.

Lehmann K. A.: [Tramadol in acute pain] *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 25-33.

Mcintyre C. C., Richardson A. G., Grill W. M.: Modelling the excitability of mammalian nerve fibres: Influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol* 2002; 87: 995-1006.

Mert T., Günes Y., Güven M., Günay I., Göcmen C.: Differential effects of lidocaine and tramadol on modified nerve impulse by 4-aminopyridine in rat. *Pharmacology* 2003; 69: 68-73.

Mert T., Günes Y., Güven M., Günay I., Özcengiz D.: Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. *Eur J Pharmacol* 2002; 439: 77-81.

Narahashi T.: Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: Past, present, and future. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 1-26.

Nonaka T., Honmou O., Sakai J., Hashi K., Kocsis J. D.: Excitability changes of dorsal root axons following nerve injury: implications for injury-induced changes in axonal Na⁺ channels. *Brain Res* 2000; 859: 280-285.

Pang W. W., Mok M. S., Chang D. P., Yang T. F., Lin C. H., Huang M. H.: Intradermal injection of tramadol has local anesthetic effect: a comparison with lidocaine. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998; 36: 133-136.

Pang W. W., Huang P. Y., Chang D. P., Huang M. H.: The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain :a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 246-249.

Raffa R. B., Friderichs E., Reimann W., Shank R. P., Codd E. E., Vaught J. L.: 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.

Rasband M. N., Trimmer J. S.: Developmental Clustering of Ion Channels at and near the Node of Ranvier. *Develop Biology* 2001; 236: 5-16.

Sakai J., Honmou O., Kocsis J. D., 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: 1040-1047.

Stoll G., Muller H. W.: Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: Basic insights. *Brain Pathology* 1999; 9: 313-325.