

Tramadol hidroklorürün anjiyogenez üzerindeki etkisi: *ex-ovo* koryoallantoik membran modeli üzerinde *in-vivo* değerlendirme

Effect of tramadol hydrochloride on angiogenesis: *in-vivo* evaluation on *ex-ovo* chorioallantoic membrane model

Nadide ÖRS YILDIRIM¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tramadol hidroklorürün anjiyogenez üzerindeki etkilerini *ex-ovo* civciv koryoallantoik membran (CAM) modeli kullanarak incelemek ve anjiyogenez sürecindeki etkilerinin kanser tedavisi ve metastazın önlenmesi üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Anjiyogenezi değerlendirmek için "ATAK-S" soyundan fertilize tavuk yumurtaları kullanılmıştır. Yumurtalar, 37,5°C'de ve nemli ortamını koruyan yumurta inkübatöründe inkübe edilmiştir. İnkübasyondan üç gün sonra yumurtalar hassas bir şekilde steril tartım kapları içerisine kırılarak *ex-ovo* koryoallantoik membran modeli uygunlanmıştır. Çalışmada kontrol grup (n:18), düşük doz (n:18) ve yüksek doz (n:18) olmak üzere gruplandırılmıştır. *Ex-ovo* koryoallantoik membran üzerine farklı dozlarda düşük (1 µM/50 µL) ve yüksek (10 µM/50 µL) tramadol hidroklorür uygulanmış ve uygulama sonrası gruplar 0., 24. ve 48. saatte görüntülenmiştir. Elde edilen görüntülerin kantitatif analizi Image J programı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm gruplarda 0. saatte elde edilen

ABSTRACT

Objective: The goal of this study is to find out how tramadol hydrochloride affects angiogenesis using the *ex-ovo* chick chorioallantoic membrane (CCM) model and what that might mean for treating cancer and stopping metastasis while angiogenesis is happening.

Methods: Fertilized chicken eggs from the "ATAK-S" strain were used to evaluate angiogenesis. Eggs were incubated at 37.5 °C in an egg incubator that maintained a humid environment. After three days of incubation, the eggs were gently broken into sterile weighing containers, and the *ex-ovo* chorioallantoic membrane model was fitted. There are three different groups in the study: the control group (n=18), the low dose (n=18), and the high dose (n=18). Different doses of low (1 µM/50 µL) and high (10 µM/50 µL) tramadol hydrochloride were applied to the *ex-ovo* chorioallantoic membrane. After the application, the groups were monitored for 0, 24, and 48 hours. Quantitative analysis of the obtained images was performed using the Image J program (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). The average of the images obtained at hour 0 in all groups

¹Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Nadide ÖRS YILDIRIM

Sincan EAH. Anest. ve Reanimasyon Klin., Gökçek Mah. 250. Cd. 2/A Sincan - Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : orsnadide@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.10.2023

Kabul Tarihi / Accepted : 27.12.2023

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2024.85226

Örs Yıldırım N. Tramadol hidroklorürün anjiyogenez üzerindeki etkisi: *ex-ovo* koryoallantoik membran modeli üzerinde *in-vivo* değerlendirme
Türk Hij Den Biyol Derg, 2024; 81(1): 3 - 10

görüntülerin ortalaması % olarak hesaplanmış ve diğer 24 ve 48 saat görüntüleri ile standardize edilmiştir. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda düşük ($p<0,05$) ve yüksek doz ($p<0,01$) uygulanan gruplarda ilk 24. saat sonunda vasküler proliferasyonda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Ancak embriyonun periferel bölgelerinde yerleşmiş ince vasküler yapılarda bozulmalar gözlenmiştir. 48. saat sonunda ise düşük ve yüksek doz uygulanan gruplarda vasküler proliferasyonun azaldığı, yüksek doz ($p<0.001$) uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalış tespit edilmiştir.

Sonuç: Düşük ve yüksek dozda uygulanan tramadol hidroklorür ilk 24 saatte vasküler proliferasyonu arttırmasına rağmen vasküler yapılarda bozulmalara neden olmaktadır. 48. saatte ise tamamen vasküler yapıyı bozduğu ve anti-anjiyogenik etki göstermiştir. Bu sonuçlar, tramadolün kanser tedavisinde ve metastazın önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak anjiyogenezin büyük rol oynadığı organogenez dönemi göz önünde bulundurulduğunda tramadolün fetus üzerinde ve laktasyon sırasında potansiyel zararları hala belirsizdir. Yapılan bu çalışma, tramadol hidroklorürün kanser tedavisi alanındaki potansiyelini anlamak için bir adım olabilir. Ancak, etkin dozları, pozolojiyi ve potansiyel zararlarını tespit etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez, tramadol hidroklorür, *ex-ovo* CAM modeli, metastaz

was calculated as a percentage and standardized with the other 24 and 48-hour images. The results obtained were evaluated statistically.

Results: As a result of our study, a statistically significant increase in vascular proliferation was detected at the end of the first 24 hours in the low ($p < 0.05$) and high dose ($p < 0.01$) groups. However, deterioration was observed in the thin vascular structures located in the peripheral regions of the embryo. At the end of the 48th hour, vascular proliferation decreased in the low and high dose groups, and a statistically significant decrease was detected in the high dose group ($p < 0.001$).

Conclusion: Although tramadol hydrochloride applied in low and high doses increases vascular proliferation in the first 24 hours, it causes deterioration in vascular structures. In the 48th hour, it completely disrupts the vascular structure and has an anti-angiogenic effect. These findings suggest that tramadol may play a potential role in cancer treatment and the prevention of metastasis. However, considering the organogenesis period in which angiogenesis plays a major role, the potential harms of tramadol to the fetus and during lactation are still unclear. This study we conducted may be a step towards understanding the potential of tramadol hydrochloride in the field of cancer treatment, but more research is needed to determine effective doses, posologies, and potential harms.

Key Words: Angiogenesis, tramadol hydrochloride, *ex-ovo* CCM model, metastasis

GİRİŞ

Kanser, günümüzde dünya çapında ölümlerin en önde gelen nedenlerinden biridir. Ağrı ise bir hastanın kanser tanısı alması için ilk semptom olabilir ve prognoz kötüleştiğinde ağrının şiddeti artma eğilimindedir. Kanser ağrısının yönetiminde opioid ve

non-opioid analjezikler önemli bir rol oynamaktadır. Tramadol temel etkisini selektif μ opioid reseptörleri üzerinden gösteren zayıf bir opioid analjeziktir. Aynı zamanda noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT7) presinaptik re-uptake inhibitörü etkisi ile serotonerjik bir etki sağlamaktadır (1). Bu dual etkisi sayesinde başta morfin olmak üzere diğer opioid analjeziklere

oranla daha az yan etki potansiyeli olduğu için orta ve şiddetli kanser ağrısının tedavisinde güvenle tercih edilmektedir.

Anjiyogenez olarak adlandırılan süreç, daha önceden mevcut olan damarlardan yeni damarlarının oluştuğu dönem olarak tanımlanmaktadır ve başta embriyonik gelişim, organogenez olmak üzere yara iyileşmesi, inflamasyon gibi birçok fizyolojik aşamada rol oynamaktadır (2). Tümöral dokuların büyümesi ve metastazın da anjiyogenez ile ilişkili olduğu bilinmektedir; bu nedenle anjiyogenezi baskılamayı hedefleyen ajanlar ile tümör büyümesini ve metastaz potansiyelini baskılamak güncel literatürde tartışılmaktadır (3).

Anjiyogenez sürecini, pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörlerin etkilerini gözlemek için literatürde pek çok deneysel model tanımlanmaktadır (4-8). Tanımlanan bu deneysel modeller arasında uygulama kolaylığı, tekrarlanabilir olması ve kantitatif ölçüme imkan vermesi gibi avantajları nedeni ile CAM modeli en sık tercih edilen yöntemlerden biri haline gelmiştir (6). CAM, yoğun bir kılcal ağa sahip olan ekstra-embriyonik bir membrandır. CAM incelemesini hedefleyen deneysel modeller *in-ovo* ve *ex-ovo* modeller olarak iki grupta incelenebilmektedir. *In-ovo* modellerde döllenmiş yumurta kabuğuna bir pencere açılır ve deneyler yumurta kabuğu içerisinde gerçekleştirilir. Literatürdeki mevcut CAM analizlerinin çoğunda *in-ovo* modeller tercih edilmiştir ancak bu metotta embriyonun sağ kalım ihtimali daha yüksek olmakla birlikte CAM'a erişim ve görüntüleme oldukça sınırlıdır (9). *Ex-ovo* metotta ise embriyo tamamen kabuğundan çıkarılıp bir petri kabı veya uygun bir kap içerisinde gelişim sürecinin devamı sağlanmaktadır. *Ex-ovo* yöntemde CAM'a ve embriyoya erişim, görüntüleme ve deneysel uygulamalar daha kolay olmakla birlikte embriyonun sağ kalım oranları *in-ovo* yöntemle oranla daha düşüktür. Çalışmamızın amacı, yaygın kullanılan bir opioid analjezik olan tramadol hidroklorürün anjiyogenez üzerindeki etkilerini *ex-ovo* CAM modeli kullanarak incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Vasküler Biyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Anjiyogenezi araştırmak için *ex-ovo* CAM protokolü kullanılmıştır. Bu çalışma, kanatlı hayvan embriyoları üzerinde gerçekleştirilmiş olup kanatlı hayvan çalışmaları için etik kurul kararı gerekli değildir. Çalışma Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Ex-Ovo CAM Yöntemi

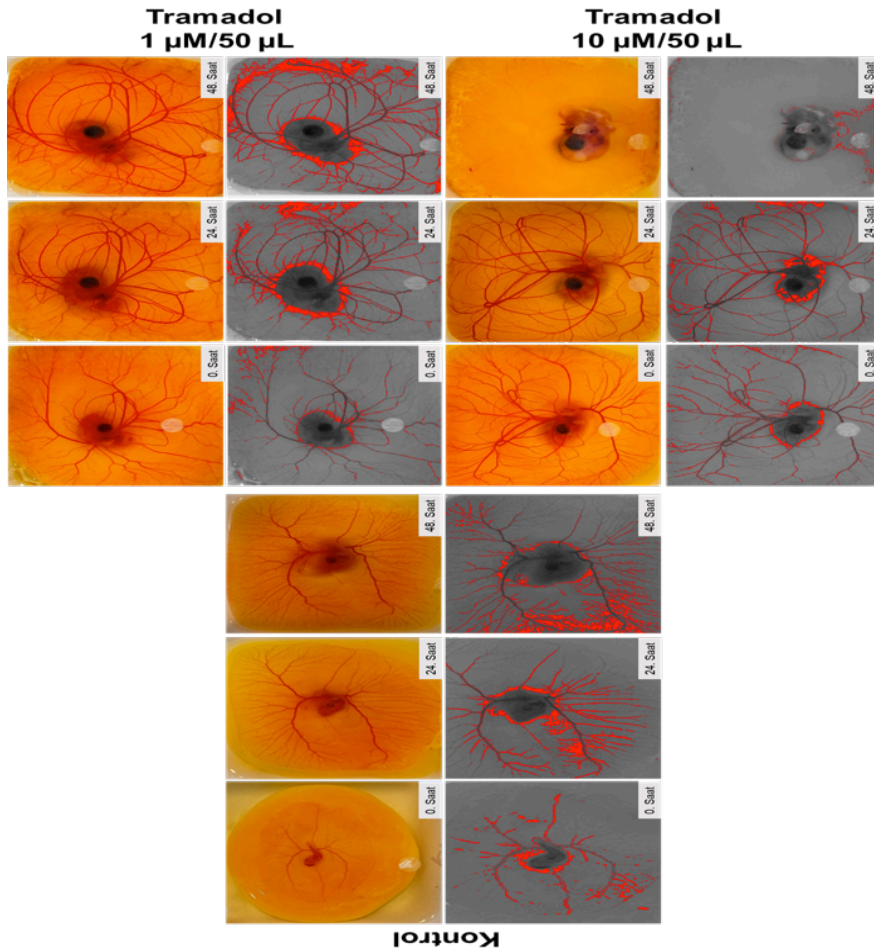
Anjiyogenezi değerlendirmek için *ex-ovo* CAM prosedüründe kullanılması için döllenmiş tavuk yumurtaları Ulusal Tavukçuluk Kurumu'nda (Ankara, Türkiye) üretilen Atak-S tavuklarından elde edilmiştir. Tüm preparatlar deney boyunca sabit sıcaklık (37°C) ve nemde (%85 ila %90 bağıl nem) takip edilmiştir.

Literatürde *ex-ovo* CAM tahlili prosedürlerine uyularak, yumurtalar ilk önce kuru yumuşak bir mendil ile kabuğuna zarar vermeden hassasiyetle dış yüzeyindeki dışkı, çamur ve tüy gibi materyallerden temizlenmiştir. Temizlenen yumurtalar, hareketli bir tepsisi olan kuluçka makinesinde (CİMUKA 40080 seri no.lu kuluçka cihazı) yatay yatırılıp iki saat ara ile döndürülerek 72 saat inkübe edilmiştir (9). Kuluçka makinesinin inkübasyon sıcaklığı ve nem oranı çalışma süresince sabit tutulmuştur.

Inkübasyon süreci tamamlanan yumurtalar kuluçka makinesinden çıkartıldı ve bir ışık kaynağı ile bakılarak embriyonun bulunduğu taraf işaretlenmiştir (9). Yumurtalar işaretlenen nokta üstte kalacak şekilde tutularak tam zıt tarafından kırıldı. Bu esnada yumurtaların aktarılacağı tek kullanımlık, steril tartım kaplarına yumurta oldukça yakın tutularak embriyonun ve yumurta sarısının zedelenmemesine özen gösterildi. Tartım kabına alınan yumurtalar etilen oksit ile sterilize edilmiş cam kapaklar ile kapatılarak hareketli tepsinin kaldırıldığı inkübatör içerisine tekrar yerleştirildi. CAM'ın daha gözle görülebilir hale gelmesi için yumurtalar üç gün süre ile tekrar inkübe edilmiştir.

Çalışmada; toplam 54 adet döllenmiş tavuk yumurtası, kontrol grubu (n:18), düşük doz (n:18) ve yüksek doz (n:18) olmak üzere randomize gruplandırılmıştır. *Ex-ovo* koryoallantoik membran üzerine farklı dozlar da düşük ($1 \mu\text{M}/50 \mu\text{L}$) ve yüksek ($10 \mu\text{M}/50 \mu\text{L}$) tramadol hidroklorür uygulanmıştır. Uygulamanın belirli bir bölgede sınırlı kalması için taşıyıcı destek malzemesi olarak 6 mm çaplı steril edilen filtre kağıtları kullanılmıştır. Uygulama sonrası gruplar 0. 24. ve 48. saatte stereomikroskop (S6D; Leica Microsystems, Heerbrugg, İsviçre) ile görüntülenmiştir. Elde edilen görüntülerin kantitatif

analizi için Image J programı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) kullanılmıştır. Tüm gruplarda 0. saatte elde edilen görüntülerin ortalaması % olarak hesaplandı ve diğer 24 ve 48 saat görüntüleri ile standardize edildi. İstatistiksel değerlendirme, Prism GraphPad 10 software (San Diego, CA, USA) ile verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek, normal dağılan özelliklerin iki bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student t-testi ile analiz edilmiştir. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 1. *Ex-Ovo* CAM Modeli Örnek Görüntüleri

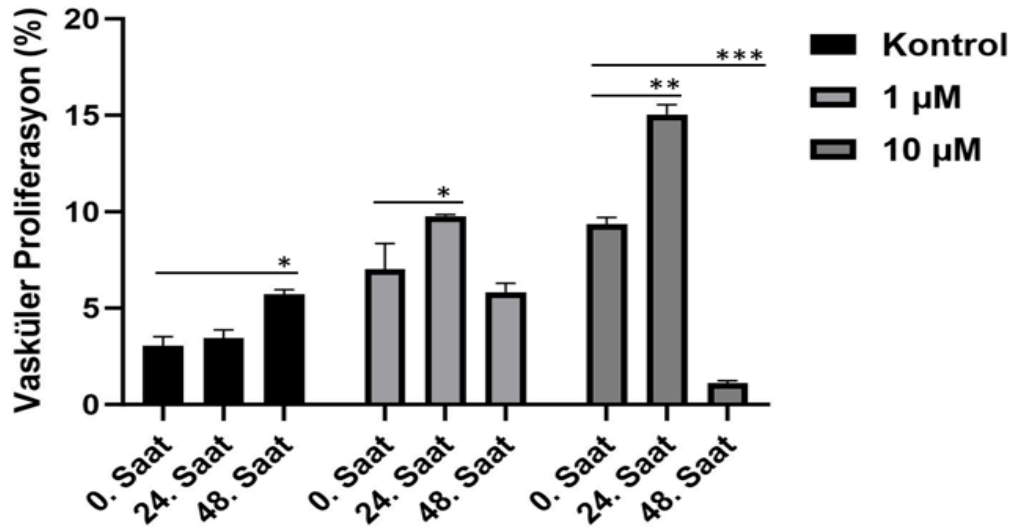
Kontrol grubunda normal anjiyogenez izlenirken, düşük doz tramadol uygulaması yapılan grupta 48. saatte daha belirgin olmak üzere embriyonun periferel bölgelerinde yerleşmiş, ince vasküler yapılarla bozulmalar gözlenmektedir. Yüksek doz tramadol uygulaması yapılan embriyolarda ise 48. saatte embriyonun ölümü ile sonuçlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızın sonucunda düşük ($p < 0,05$) ve yüksek doz ($p < 0,01$) tramadol hidroklorür uygulanan gruplarda 24. saat sonunda kontrol grubuna oranla, vasküler proliferasyonda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış ancak embriyonun periferel bölgelerinde yerleşmiş ince vasküler yapılarda bozulmalar gözlenmiştir. 48. saatin sonunda ise düşük ve yüksek doz uygulanan gruplarda vasküler proliferasyonun azaldığı, yüksek doz ($p < 0,001$) tramadol hidroklorür uygulanan grupta ise vasküler yapılarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

Tramadolün anjiyogenez üzerindeki etkisini göstermek amacı ile tasarladığımız bu deney protokolü sonucunda yüksek dozda uygulanan tramadolün *ex-ovo* CAM modeli üzerinde anjiyogenez baskılandığını tespit ettik.

Kontrol grubunda inkübasyonun yedinci gününde bir adet ve çalışma süresi boyunca toplam üç (%16,7) adet yumurta kaybedilirken; düşük doz grubunda inkübasyonun yedinci gününde bir adet olmak üzere toplam beş (%27,8) ve yüksek doz grubunda inkübasyonun yedinci gününde beş adet olmak üzere toplam 11 adet (%61,1) yumurta kaybedilmiştir. Artmış bu embriyo ölüm oranının anti-anjiyogenik etki sonucunda bozulan organogenez ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.



Şekil 2. Grupların vasküler proliferasyon yüzdeleri

Gruplar arası istatistiksel olarak * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, ve *** $p < 0.001$ anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Anjiyogenez mevcut damar yapılarından oluşan yeni damarlar olarak tanımlanmaktadır ve başta tümör büyümesi, metastaz olmak üzere yara iyileşmesi, fetal dönemde organogenez gibi pek

çok hayati fizyolojik olayda rol oynamaktadır (3, 10). Anti-anjiyogenik etki gösteren medikasyonların kanser ilerlemesini ve metastazı durdurarak kanser hastalarında olumlu gelişmelere yol açacağı hipotezinden yola çıkarak umut vadeden ajanlar günümüz literatüründe araştırılmaktadır.

Tramadol günümüzde kanser hastalarında ağrıyı kontrol altına almak için oldukça yaygın kullanılmakta olan bir opioid analjezik olsa da tramadolün anjiyogenik etkileri üzerinde yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (11, 12). Bu çalışmalar ile bulunan sonuçlar birbirleri ile çelişmektedir. Karaman ve ark. yaptıkları çalışmada *in-ovo* CAM modelinde opioidlerin etkilerini araştırmışlar ve tramadolün 10 µM dozda anti-anjiyogenik etkileri olduğunu gözlemlemişlerdir (11). Özgürbüz ve ark. ise kolon kanseri hücreleri ile yaptıkları çalışma sonucunda; tramadolün VEGF ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdığını ve anjiyogenik potansiyelde etkisi olabileceğini belirtmişlerdir (12). Bu *ex-ovo* CAM modeli çalışma sonucu ile Karaman ve ark. çalışmasını destekler şekilde 10µM/50 µL dozda tramadolün anti-anjiyogenik potansiyelde etki gösterdiği belirlenmiştir. Anti anjiyogenik etkinin metastaz potansiyelini azaltacağı yönündeki hipotezimizi destekler şekilde tramadolün tümör metastazı ile ilgisini araştıran çalışmalar incelendiğinde Gaspani ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında; tramadolün sıçanlarda akciğer metastazı riskini azalttığını kanıtlamışlardır (13).

Anjiyogenez kanser ve metastaz sürecinde olduğu gibi yara iyileşmesi sürecinde de büyük bir rol oynamaktadır. Bu aşamada vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) başta olmak üzere endotelial ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (eNOS ve iNOS) aracılığı ile üretilen nitrik oksit (NO) görev almaktadır. Opioid analjeziklerin dokulara NO üretimini artırarak anjiyogenez stimüle ettiği bilinmektedir (14). Bu nedenle tramadol dahil olmak üzere çeşitli opioidlerin akut ve kronik yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Özkan ve ark. yaptıkları bir hayvan çalışmasında, ratlara cerrahi bir kesi oluşturarak bu insizyon hattına tramadol infiltrasyonu uygulamışlar ve tramadolün yara iyileşmesi üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını kanıtlamışlardır (15). Benzer şekilde Hancı ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; cerrahi insizyon hattına uygulanan tramadolün iyileşme sürecinde olumsuz bir etkiye neden

olmadığını göstermişlerdir (16). Çuvaş-Apan ve ark. ise korneal yaralanmalarda topikal kullanımının doku iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiş, hasarlanmış doku üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (17). Bakr ve ark. ise farklı tasarlanmış bir çalışma sonucunda; tramadol uygulanan farelerden alınan miyokard dokusu ve aorta kesitlerinde kontrol grubuna oranla eNOS immünoaktivitesinde, eNOS pozitif hücrelerin sayısında ve VEGF pozitif hücrelerin sayısında belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (18). Bakr ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi tramadolün anti-anjiyogenik potansiyelde etkilerinin olabileceği sonucuna ulaşmaktayız (18). Ancak anti-anjiyogenik potansiyelde etki gösteren tramadolün yara iyileşmesini sekteye uğratacağı hipotezi göz önünde bulundurulduğu takdirde, bu çelişkili sonuçlara tramadolün serotonerjik etkisi ile yara iyileşmesi üzerinde multifaktöriyel bir etki gösterebileceğini düşündürmüştür.

Anjiyogenezin rol oynadığı en kritik fizyolojik süreçlerden biri ise tartışmasız organogenez sürecidir. Literatürde gebelik sürecinde tramadol maruziyetinin fetüs üzerinde yapacağı etkiler üzerine çeşitli çalışmalar olmakla birlikte gebeliğin dönemleri ve maruz kalınan dozların doğuracağı sonuçlar arasında halen net bir ortak sonuca varılamamıştır. Kallen ve ark. 1997-2003 yılları arasında gebelik sürecinde tramadol kullandığı bilinen kadınların doğum kayıtları üzerinden yaptıkları büyük çaplı kohort çalışmasında tramadolün fetüste kardiyovasküler bozukluklar özellikle atriyal ve ventiküler septal defektler ve pes ekinovarus açısından zayıf bir teratojenik etkisi olduğunu belirtmişlerdir (19). Sorensen ve ark. yayınladıkları yakın tarihli bir kohort çalışmasında 1997-2016 yılları arasında Danimarka'da gebelik sürecinde tramadol kullanımı olan kadınların kayıtları incelenmiş ve erken gebelik döneminde tramadol maruziyetinin spontan düşük veya majör konjenital malformasyon riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (20). Chomchai ve ark. tasarladıkları hayvan çalışmasında ise gebeliğin 10-21. günlerinde

50 mg/kg/gün dozunda sistemik tramadole maruz kalan hamile ratlarda kontrol grubuna oranla postnatal 7, 14 ve 21. günlerde daha fazla dejenere purkinje hücresi ve beyincikte daha fazla oksidatif hasar olduğunu gözlemişlerdir (21). Ezi ve ark. tarafından yapılan bir diğer hayvan çalışmasında ise tramadol maruziyetinin nörodejeneratif hastalıklarda rol oynayan sinyal basamaklarının düzensizliğine yol açtığını belirtmişlerdir (22). Elghait ve ark. tarafından tasarlanan farklı bir çalışmada ise tramadol maruziyetinin juvenil ve erişkin farelerde testis dokuları üzerindeki etkisi araştırılmış ve juvenil farelerde daha belirgin olmak üzere testis dokularında hasar, apoptoz, sperm üretiminin azalmasına sebep olan oksidatif stres gibi olumsuz etkiler doğurduğunu göstermişlerdir (23). Bu çalışmada; anjiyogenez üzerinde olumsuz etkilerini ve 10 µM/50 µL dozunda uygulama yapılan civciv embriyolarının %61,1 oranında ölümüyle sonuçlanmıştır. Tramadolün, organogenez sürecini bozarak fetüs üzerinde ve laktasyonda kullanımının özellikle preterm infantlar üzerinde olumsuz etkileri olacağını düşündürmüş bu nedenle laktasyon kullanımı gerekliliği görülmüştür. Gebelik, laktasyon ve erken çocukluk çağında tramadol maruziyetinin doğurabileceği sonuçlar halen tartışmalıdır. Bu süreçlerde kullanımıyla ilişkili tramadolün zararlı olup olmadığının belirlenmesinde

geniş gözlemsel, epidemiyolojik veya laboratuvar çalışmaları yararlı olacaktır.

Tramadol karaciğerde hepatik CYP2D6 izoenzimi tarafından aktif metaboliti olan O-Desmetiltramadol'e (M1) metabolize edilmekte ve opioid analjezik etkiden sorumlu metabolitin M1 olduğu kabul edilmektedir (24). Anjiyogenik etkinin daha ayrıntılı incelenbilmesi ve daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için O-Desmetiltramadol ile yapılan ileri *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; farklı dozlarda uygulanan tramadolün anjiyogenez üzerindeki etkilerin araştırılan bu çalışmada yüksek dozda kullanılan tramadolün düşük dozda oranla daha etkili bir anti-anjiyogenik ajan olduğu gözlemlenmiştir. Anti-anjiyogenez neoplastik hastalıkların tedavisinde ve metastazın önlenmesinde etkili olabilecek bir hedefdir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile günümüzde başta kanser hastalarında olmak üzere yaygın olarak kullanılan bir opioid analjezik olan tramadolün yüksek dozlarda anti-anjiyogenik etkisinden kanser tedavisinde ve metastatik sürecin önlenmesinde faydalanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak tramadolün yeni bir anti-anjiyogenik tedavi protokolü olarak kullanılması ve etkin dozun tespit edilebilmesi için daha fazla *in vivo* ve *in vitro* çalışmaya ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Etik Kurulu onayı gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Smyj R, Wang XP, Han F. Tramadol hydrochloride. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2013;38:463-94.
2. Naik M, Brahma P, Dixit M. A Cost-Effective and Efficient Chick Ex-Ovo CAM Assay Protocol to Assess Angiogenesis. Methods Protoc, 2018;1(2):19.
3. Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A. Clowes memorial award lecture. Cancer Res, 1990;50(19):6130-8.
4. Hasan J, Shnyder SD, Bibby M, Double JA, Bicknel R, Jayson GC. Quantitative angiogenesis assays in vivo--a review. Angiogenesis, 2004;7(1):1-16.
5. Norrby K. In vivo models of angiogenesis. J Cell Mol Med, 2006;10(3):588-612.
6. Richardson M, Singh G. Observations on the use of the avian chorioallantoic membrane (CAM) model in investigations into angiogenesis. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2003;3(2):155-85.
7. Doganci S, Yildirim V, Erol G, Yesildal F, Karabacak K, Kadan M, et al. Polidocanol (Lauromacrogol 400) has anti-angiogenic effects in vitro and in vivo. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016;20(7):1384-9.
8. Yildirim V, Doganci S, Yesildal F, Kaya E, Ince ME, Ozkan G, et al. Sodium nitrite provides angiogenic and proliferative effects in vivo and in vitro. Med Sci Monit Basic Res, 2015;21:41-6.
9. Dohle DS, Pasa SD, Gustmann S, Laub M, Wissler JH, Jennissen HP, et al. Chick ex ovo culture and ex ovo CAM assay: how it really works. J Vis Exp, 2009(33):1620.
10. Karaman H, Tufek A, Karaman E, Tokgoz O. Opioids inhibit angiogenesis in a chorioallantoic membrane model. Pain Physician, 2017;20(2s):Se11-se21.
11. Bürgermeister J, Paper DH, Vogl H, Linhardt RJ, Franz G. LaPSvS1, a (1-->3)-beta-galactan sulfate and its effect on angiogenesis in vivo and in vitro. Carbohydr Res, 2002;337(16):1459-66.
12. Kontos CD, Annex BH. Angiogenesis. Curr Atheroscler Rep, 1999;1(2):165-71.
13. Özgürbüz U, Gencür S, Kurt F, Özkalkanlı M, Vatanserver HS. The effects of tramadol on cancer stem cells and metabolic changes in colon carcinoma cells lines. Gene, 2019;718:144030.
14. Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. J Neuroimmunol, 2002;129(1-2):18-24.
15. Cuéllar B, Fernández AP, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Bentura ML, et al. Up-regulation of neuronal NO synthase immunoreactivity in opiate dependence and withdrawal. Psychopharmacology (Berl), 2000;148(1):66-73.
16. Ozkan D, Seker D, Ergil J, Yalcindag A, Han U, Ginis Z, et al. The effects of tramadol infiltration on wound healing in rats. Acta Chir Belg, 2013;113(6):434-8.
17. Hancı V, Hakimoğlu S, Özaçmak H, Bektaş S, Özaçmak HS, Özdamar SO, et al. Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaine, and tramadol infiltration on wound healing in rats. Rev Bras Anesthesiol, 2012;62(6):799-810.
18. Cuvaz Apan O, Ozer MA, Takir S, Apan A, Sengul D. Effect of topical administration of tramadol on corneal wound healing in rats. Int Ophthalmol, 2016;36(5):675-80.
19. Bakr MH, Radwan E, Shaltout AS, Farrag AA, Mahmoud AR, Abd-Elhamid TH, et al. Chronic exposure to tramadol induces cardiac inflammation and endothelial dysfunction in mice. Sci Rep, 2021;11(1):18772.
20. Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. Reprod Toxicol, 2015;58:246-51.
21. Sørensen AMS, Noergaard MM, Gotfredsen DR, Kjærbye-Thygesen A, Jimenez-Solem E, Askaa B, et al. Exposure to tramadol during early pregnancy and risk of spontaneous abortion or major congenital malformations. Obstet Gynecol, 2022;139(4):545-53.
22. Chomchai S, Phuditshinnapatra J, Mekavuthikul P, Chomchai C. Effects of unconventional recreational drug use in pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med, 2019;24(2):142-8.
23. Ezi S, Boroujeni ME, Khatmi A, Vakili K, Fathi M, Abdollahifar MA, et al. Chronic exposure to tramadol induces neurodegeneration in the cerebellum of adult male rats. Neurotox Res, 2021;39(4):1134-47.
24. Elghait ATA, Mostafa TM, Gameaa FK, Mohammed GK, Meligy FY, Sayed MM. Comparative histological study on the effect of tramadol abuse on the testis of juvenile and adult male albino mice. Anat Cell Biol, 2022;55(3):341-55.
25. Lai J, Ma SW, Porreca F, Raffa RB. Tramadol, M1 metabolite and enantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells. Eur J Pharmacol, 1996;316(2-3):369-72.