

# Peroperatif uygulanan tramadol ve morfinin postoperatif erken dönemdeki etkileri (\*)

Zeynep N.ORHON (\*\*), Nurten BAKAN (\*\*), Ali N.ÖZÇEKİÇ (\*\*), Vedat EMİR (\*\*\*), Melek ÇELİK (\*\*\*\*)

## ÖZET

*Çalışmanın amacı, periton kapanırken uygulanan tramadol ve morfinin, derlenme ve erken postoperatif dönemdeki ağrı ile solunum parametreleri üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.*

*Abdominal cerrahi uygulanacak 60 hastaya standart anestezi uygulandı. Olgular 3 gruba ayrılarak, periton kapanma aşamasında Grup I'e 0.1 mg/kg morfin, Grup II'ye 1.5 mg/kg tramadol ve Grup III'e ise 3 mg/kg tramadol intravenöz olarak verildi. Operasyon bitiminde, oryantasyon ve komutlara cevap zamanları ile 15-30-60-90. dk'larda ağrı şiddeti, solunum sayısı, yan etkiler (bulantı ve kusma) kaydedildi; ekstübasyon sonrası, 10, 15 ve 30. dk.'larda arteri kan gazı analizi yapıldı.*

*Komutlara cevap ve oryantasyon zamanı Grup I'de en kısadır ( $p<0.05$ ). Ağrı skorları ise 1.5 mg/kg tramadol uygulanan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ( $p<0.05$ ), diğer gruplar birbirine benzerdi. 3 mg/kg tramadol uygulanan hastalarda bulantı sıklığı yüksekti.*

*Sonuç olarak; 0.1 mg/kg morfin ve 3 mg/kg tramadolun etkili ve benzer analjezi sağladığı, derlenmenin ise morfin grubunda daha iyi olduğu kanısına varıldı.*

**Anahtar kelimeler:** Morfin, tramadol, abdominal operasyon, derlenme, postoperatif ağrı

## SUMMARY

**The effects of perioperative administration of morphine and tramadol in the immediate postoperative period**

*The aim of the study is to compare the effects of tramadol and morphine administered during wound-closure on recovery and immediate postoperative pain relief with respiratory parameters. Sixty patients undergoing abdominal surgery were given standart anaesthesia. The patients were divided into three groups. At wound closure, patients in Group I was given iv morphine 0.1 mg/kg, in Group II tramadol 1.5 mg/kg and in Group III tramadol 3 mg/kg. At the end of the operation, the time of orientation and the time of response to the commands were recorded. At 15-30-60-90 minutes after the operation pain scores, respiratory rate, and adverse effects (vomiting and nausea) were recorded. At 10,15 and 30 minutes after extubation arterial blood gases analysis were done. The time of response to the commands and the time of orientation were the shortest in Group I ( $p<0.05$ ). Pain scores were significantly higher in patients who received tramadol 1.5 mg/kg than the other groups ( $p<0.05$ ). The other groups were similar. Vomitus incidence was high in the patients who received tramadol 3 mg/kg. In conclusion; 0.1 mg/kg morphine and 3 mg/kg tramadol provided effective and similar analgesia. Recovery was better in the morphine group.*

**Key words:** Morphine, tramadol, abdominal operation, recovery, postoperative pain

Opioid ve opioid olmayan mekanizmalara sahip santral etkili analjezik ajan olan tramadolun, analjezik etkisi morfinden 5-10 kez daha az olup, postoperatif ağrı tedavisinde morfin kadar etkili ve güvenlidir (1,2). Ancak, etki süresinin uzunluğu ve daha az solunum depresyonu yapması nedeniyle morfine göre daha avantajlıdır (3,4). Operasyon sonrası intravenöz (iv) uygulanan tramadolun maksimum analjezi başlangıç süresi 1-2 saat olduğu için postoperatif ağrı tedavisinde yetersiz kalabilmektedir (5,6). Çalışmamızda, periton kapanırken uyguladığımız tramadolun, derlenme ve erken postoperatif dönemdeki

ağrı ile solunum parametreleri üzerine etkilerini morfinle karşılaştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Hastanemiz Etik Kurul onayını takiben, elektif batın cerrahisi uygulanacak ASA I-II risk grubuna giren 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Psikotropik ilaç kullanan, santral etkili sinir sistemi hastalığı bulunan ve opioid allerjisi olan, geçmişte veya halen opioid alışkanlığı ya da bağımlılığı olan hastalar, trisiklik antidepresan, MAO inhibitörü, selektif serotonin re-uptake inhibitörü veya nöroleptik ilaç kullanan hastalar, epilepsi hikayesi bulunan, onay vermeyen, kooperasyon güçlüğü bulu-

XXXIV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.\*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uz. Dr.\*\*; Asist. Dr.\*\*\*; Kl. Şefi, Doç. Dr.\*\*\*\*

nan, kardiyak veya pulmoner hastalığı olan, gebe veya emziren olgular çalışmada dışı bırakıldı.

Olguların hepsi operasyondan 30 dk önce intramusküler 2,5 mg midazolam ile premedike edildi. Prospektif, randomize ve çift kör yöntemle eşit olarak 3 gruba ayrılan olgularda rutin monitörizasyonu (EKG, kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu) takiben, anestezi induksiyonu tiyopental sodyum (5 mg/kg) ve vekuronyum bromür (0.1 mg/kg) ile gerçekleştirildi. İdamede sevofluran (% 1-2) ve N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> (% 60-40) uygulandı. Operasyon tamamlanıp periton kapatılırken Grup I'e morfin sülfat 0.1 mg/kg, Grup II'ye tramadol hidroklorür 1.5 mg/kg, Grup III'e ise tramadol hidroklorür 3 mg/kg iv olarak verildi. İlaç uygulama zamanı ve operasyon bitim süreleri arasındaki zaman yara kapanma süresi olarak kaydedildi. Gruplara uygulanan ilaçlar ayrı bir araştırmacı tarafından önceden hazırlanıp, toplam 5 ml serum fizyolojik içinde kodlandı. Postoperatif dönemde, uygulanan ilacı bilmeyen bir araştırmacı tarafından komutlara cevap zamanı (KCZ) ve operasyon zamanı (OZ) tespit edildi. KCZ "gözlerini aç" komutuyla; OZ ise, "zaman ve yerin" sorgulanmasıyla değerlendirildi.

Derlenme odasında tüm olgulara maskeyle 4 l/dk oksijen verilerek, 90 dk süreyle takipleri yapıldı. Operasyon sonrası 15, 30, 60 ve 90. dk'larda ağrı şiddeti, bulantı-kusma ve solunum sayısı (SS) izlendi. Bulantı metoklopramid (10 mg; iv) ile tedavi edildi. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı (0=ağrı yok, 10=çok şiddetli ağrı). VAS'ı 4'ün üzerinde olan olgulara diklofenak sodyum (75 mg; im) yapıldı. Ekstübasyon sonrası 10,15 ve 30. dk'larda arter kan gazı (AKG) analizi yapıldı.

Elde edilen veriler SPSS for Windows 10.0 programında, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri ile değerlendirildi. Veriler ort.±standart sapma olarak belirtildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların demografik özellikleri, operasyon süreleri ve yara kapanma süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05; Tablo I). KCZ ve OZ Grup I'de en kısaydı (p<0.05). Ağrı şiddeti, Grup II'de diğer gruplarla karşılaştırıldığında tüm ölçüm dönemlerinde daha şiddetli idi (p<0.05), Grup I ve III arasında ise fark yoktu (p>0.05).

AKG ve SS değerleri her 3 grupta ve tüm zamanlarda

**Tablo 1. Gruplara göre demografik özellikler, operasyon ve yara kapanma süreleri (Ort.±SS).**

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Yaş (yıl)	55.92±15.31	45.92±14.73	50.12±14.27
Ağırlık (kg)	74.34±14.13	72.91±16.50	70.28±10.31
Cinsiyet (K/E)	12/8	11/9	8/12
Op.süresi (dk.)	101.31±28.27	117.25±33.41	99.8±27.82
Yara kapanma süresi (dk.)	44.81±12.01	42.91±10.00	43.52±9.75

**Tablo 2. Olgu sayısına göre 15, 30, 45 ve 60. dk.'larda gruplarda gözlenen bulantı/kusma sıklığı.**

	15. dk.	30. dk.	45. dk.	60. dk.
Grup I	3/1	2/2	1/2	0/0
Grup II	3/2	3/0	1/0	1/0
Grup III	8/2	*8/0	4/0	2/0

\*p<0.05; 3 grup karşılaştırıldığında.

normal sınırlarda seyretti. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda farklılık yoktu (p<0.05). Hiçbir olguda solunum depresyonu gözlenmedi. Kusma sıklığı açısından gruplar arası farklılık yokken, bulantı sıklığı Grup III'de daha fazla idi ve bu fazlalık diğer gruplarla karşılaştırıldığında 30. dk.'da istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05; Tablo 2).

## TARTIŞMA

Tramadolum iv yolla uygulanmasından 1-2 saat sonra maksimum analjezi sağlanması nedeniyle, postoperatif erken dönemde yetersiz analjezi oluşturduğu ve bu nedenle operasyon sırasında verilmesi önerilmektedir (5,6). Morfin ise, iv 20 dk sonra analjezi sağlamak ve bu etki yaklaşık 4 saat sürmektedir (7). Vickers ve ark. (8) anlamlı analjezinin oluşması için geçen ortalama süreyi tramadol ile 17 dk, morfin ile 19 dk olarak saptamıştır. Çalışmamızda, postoperatif erken dönemde daha etkin bir analjezi sağlamak amacıyla, tramadol ve morfin periton kapanmaya başlandığında uygulandı. Gruplara ilaç uygulama zamanı ile operasyon bitim zamanları arasındaki süreler benzerdi. Böylece bu süre postoperatif ölçümleri etkilemedi.

Naquib ve ark. (9), yara kapanırken uyguladıkları iv 200 mg tramadol ile serum fizyolojik verdikleri kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, ilk 60 dk tramadol ile daha etkin bir analjezi sağladıklarını, ancak daha sonraki dönemde iki grup arasında ağrı skoru ve analjezik ihtiyacı açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, induksiyonda ve intraoperatif tekrarlayan dozlarda (SAB ve KAH, bazal değere göre % 20 arttığında) uygulanan tramadol ve morfinin perioperatif antinoseptif etkilerini karşılaştırdıkları başka bir çalışmada, postoperatif 30, 45 ve 90. dk'larda ağrı skorunun tramadol grubunda morfin grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (2).

Mastrocinque ve ark. (10), morfin ve tramadolu erken

postoperatif analjezik etkilerini karşılaştırmak amacıyla köpekler üzerinde uygulamışlar, anestezi induksiyonundan sonra 0.2 mg/kg morfin veya 2 mg/kg tramadol uygulayarak, gruplar arasında analjezi, sedasyon, SpO<sub>2</sub>, arter kan gazı, glukoz, katekolamin ve kortizol düzeyleri arasında farklılık saptamadıklarını ve her iki ajanın da erken postoperatif ağrı kontrolünde preemptif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Coetzee ve ark. (11) ise, yara kapanırken uyguladıkları tramadol (3 mg/kg) ile morfinin (0.2 mg/kg) erken postoperatif etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ağrı skorlarının her iki grupta benzer olduğunu ve yeterli analjezi sağladıklarını gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda, izlem periyodu döneminde 0.1 mg/kg morfin ve 3 mg/kg tramadol ile benzer ve yeterli analjezik etki gözlemlenirken, 1.5 mg/kg tramadolün analjezik etkinliğinin daha zayıf olduğu saptandı. Bu durumda etkin postoperatif analjezi sağlama da, 3 mg/kg tramadolun morfine alternatif olabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda, komutlara cevap ve oryantasyon zamanı, morfin uygulanan grupta, tramadol uygulanan gruplara göre anlamlı şekilde kısa idi. Bu sonuç tramadol kullanılan hastalarda psikomotor fonksiyonların daha iyi geri döndüğünü savunan Coetzee ve ark.'nın (11) sonuçlarıyla uyumlu değildir. Bu farklılığın, onların kullandığı morfin dozunun yüksekliğinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Tramadolun, düşük  $\mu$  opioid reseptör afinitesi nedeniyle morfinden daha az solunum depresyonuna yol açabileceği (3-5) ve diğer opioidlerden farklı olarak tavsiye edilen dozlarda çocuk ve erişkinlerde klinik olarak solunum ve kardiyovasküler parametreleri olumsuz etkilemediği bildirilmiştir (12). Çalışmamızda 1.5 ve 3 mg/kg tramadol ile 0.1 mg/kg morfin grubu arasında solunum sayıları ve arter kan gazı parsiyel basınçları açısından farklılık gözlenmedi, hiçbir olgumuzda solunum depresyonu olmadı. Bu sonuç, Coetzee ve ark.'nın (11) verileriyle uygunluk göstermektedir. Uyanma odasında tüm hastaların yüksek konsantrasyonda oksijen solumaları nedeniyle solunum depresyonu takibinde puls oksimetre kullanılmadı. Çünkü, orta derecede hipoventilasyon varlığında bile puls oksimetrede okunan değer büyük olasılıkla normal sınırlarda olacağı ve hipoventilasyonun gözden kaçabileceği bildirilmiştir (11). Bu nedenle oksijenasyonu değerlendirmede kan gazı analizi kullanıldı.

Bulantı ve kusma, morfin ve tramadole bağlı olası yan etkilerdir (12). Vickers ve ark. (8) postoperatif dönemde morfin ve tramadolun analjezik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ilk 24 saat içinde bulantı ve kusma sıklığının yüksek olduğunu, bulantının tramadol grubunda daha sık görüldüğünü bildirirken, Coetzee ve ark. (11) uyguladıkları dozlarda morfin (0.2 mg/kg) ve tramadol (3 mg/kg) ile bulantı sıklığı açısından fark olmadığını ifade etmişlerdir. Vickers ve ark.'nın (8) çalışmalarında gözlemlenen bulantı-kusma sıklığı, kullanılan dozun yüksekliğine (başlangıçta 100 mg iv tramadol veya 5 mg iv morfin; her gruba gerektiği kadar 50 mg tramadol veya 5 mg morfin tekrarlanarak) bağlanabilir. Çalışmamızda ise, 3 mg/kg tramadol uygulanan olgularda bulantı daha fazla idi. Kusma açısından gruplar arası farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak; periton kapanırken uygulanan, hem 0.1 mg/kg morfin, hem de 3 mg/kg tramadol ile erken postoperatif dönemde etkin analjezi sağlanırken, uygulanan dozda morfin ile daha hızlı derlenme olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Hennis HH, Friedrichs E, Schneider J: Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittel-forschung* 38:877-80, 1988.
2. Naqib M, Seraj M, Attia M, et al: Perioperative antinociceptive effects of tramadol. A prospective, randomized, double-blind comparison with morphine. *Can J Anesth* 45:1168-75, 1998.
3. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, et al: Efficacy and safety tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 74:510-14, 1992.
4. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, et al: Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 47:291-6, 1992.
5. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM: Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 46:313-40, 1993.
6. Striebel HW, Hackenberger J: Comparison of tramadol/metamizole infusion versus combined tramadol infusion and ibuprofen suppositories for postoperative pain management after hysterectomy. *Anaesthesist* 41:354-60, 1992.
7. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ: *Drugs in Anaesthetic Practice*. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford 176-82, 1991.
8. Vickers MD, Paravicini D: Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesth* 12:265-71, 1995.
9. Naqib M, Attia M, Samarkandi AH: Wound closure tramadol administration has a short-lived analgesic effect. *Can J Anaesth* 47:815-18, 2000.
10. Mastrocinque S, Fantoni DT: A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 30(4):220-28, 2003.
11. Coetzee JF, Loggerenberg HV: Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 81:737-41, 1998.
12. Scott LJ, Perry CM: Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60:139-76, 2000.