

POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜNDE EPİDURAL TRAMADOL, TRAMADOL-DROPERİDOL VE TRAMADOL-KLONİDİN KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI (*)

Ercan GÜRSES, Erkan TOMATIR, Canan BALCI, Mustafa GÖNÜLLÜ

Pamukkale Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (EG, ET),
Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (MG)

* XXXIII. TARK'da bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Bu çalışmada, postoperatif ağrı kontrolünde, epidural yolla uygulanan tramadol, tramadol-droperidol ve tramadol-klonidin kombinasyonlarının, etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırılmaları amaçlandı.

Etik komite ve hastaların onayı alındıktan sonra, alt batın cerrahisi geçiren ASA I-II grubu, 90 erişkin hastaya preoperatif L₃₋₄ aralığından, direnç kaybı yöntemi ile epidural kateter yerleştirildi. Postoperatif dönemde, rasgele üç eşit gruba ayrılan hastalardan; 1. gruba 75 mg tramadol (T), 2. gruba 75 mg tramadol-2.5 mg droperidol (TD) ve 3. gruba 75 mg tramadol-150 µg klonidin (TK), toplam 10 ml volümde epidural yolla uygulandı. Analjezi başlama zamanı, analjezi süresi, görsel ağrı (VAS), sedasyon, bulantı skorları, kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı ve SpO₂ değerleri ile yan etkiler kaydedildi.

Analjezi süreleri, TD ve TK gruplarında T grubuna göre ileri derecede anlamlı bir uzama gösterirken (p<0.001), iki grup arasında benzer bulundu. TK grubunda diğer gruplara göre anlamlı sedasyon artışı (p<0.001), kan basıncı ve kalp hızında azalma saptandı (p<0.01). T ve TK gruplarında ileri derecede anlamlı bulantı-kusma ile karşılaşıldı (p<0.001), TD grubunda hiç bir yan etki görülmedi. VAS, solunum sayısı ve SpO₂ değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak epidural tramadole, droperidol ya da klonidin eklenmesiyle daha uzun süreli bir analjezi sağlandığı, ancak yan etki profili ve antiemetik özelliği bakımından droperidolün daha uygun bir adjuvan olduğu kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: Postoperatif analjezi, epidural, tramadol, klonidin, droperidol.

SUMMARY

COMPARISON OF EPIDURAL TRAMADOL, TRAMADOL - DROPERIDOL AND TRAMADOL - CLONIDINE IN THE POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT

In this study, tramadol alone and the combinations of tramadol - clonidine and tramadol - droperidol were compared with regard to their effectiveness and side effects.

Epidural catheters were placed to 90 ASA I-II group adult patients undergoing lower abdominal surgery, preoperatively through the L₃₋₄ by using loss of resistance method. The first group received 75 mg tramadol (T), the second group received 75 mg tramadol - 2.5 mg droperidol (TD) and the third group received 75 mg tramadol-150 µg clonidine (TK) in a total volume of 10 ml via epidural route.

The time point of initiation and duration of analgesia, visual pain, sedation, nausea scores, blood pressure, heart rate, SpO₂ values, respiration rate and side effects were recorded.

The durations of analgesia were similar in groups TD and TK and both were significantly longer than group T (p<0.001). Group TK exhibited significant increase in sedation and decrease in blood pressure and heart rate compared to other groups (p<0.01). No side effect was observed in group TD, while significant nausea - vomiting scores were evident in groups T and TK (p<0.001). No significant differences were found between the study groups with regard to the VAS scores, respiration rates, and SpO₂ values.

In conclusion, it may be suggested that addition of droperidol or clonidine to epidural tramadol may prolong analgesia and when side effects as well as the antiemetic effect were considered, droperidol seems to be a better choice.

KEY WORDS: Postoperative analgesia, epidural, tramadol, droperidol, clonidine

GİRİŞ

Postoperatif ağrı kontrolünde epidural opioid uygulaması, en sık başvurulan yöntemlerden biridir. Düşük dozlarda opioidlerin epidural yolla uygulanması opioid reseptörleri aracılığı ile güçlü ve uzun süreli bir segmental analjezi sağlar (1). Ancak epidural opioidlerin bilinen yan etkileri, son derece dikkatli bir ajan ve doz seçimini gerektirmektedir. Epidural morfin, fentanil, alfentanil ve petidin, düşük sistemik yayılımla etkin analjezi sağlamlarına karşın, yinelenen dozlarda ve sürekli uygulamalarda solunum depresyonu riskini artırmaktadırlar. Tramadol ise düşük solunum depresyonu potansiyeli ile önemli bir avantaja sahiptir (2).

Son 20 yılda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda, spinal opioid reseptörlerin dışında farklı spinal afferent nosiseptif ileti inhibisyon mekanizmalarının varlığı ortaya konmuştur. Klinik uygulamalarda, spinal ya da epidural yolla verilen klonidin, droperidol, neostigmin, ketamin, midazolam, somatostatin ve kalsitonin gibi non-opioid ajanların, motor disfonksiyon ya da nörotoksositeye neden olmadan yeterli analjezi oluşturduğu gösterilmiştir (3-8).

Epidural yolla verilen droperidolün spinal nöronlarda temel olarak hızlı, daha az olarak da yavaş sodyum kanallarını bloke edip aksiyon potansiyeli oluşumunu önleyerek; alfa-2 adrenerjik agonist olan klonidin ise medulla spinalis dorsal boynuzunda "wide dynamic range nöronlar" ve reseptörler üzerinden antinöreseptif etki göstermektedir. Ancak tek başına yeterli analjezi oluşturamayan bu ajanların, düşük dozda opioidlere adjuvan olarak eklendiğinde yan etki sıklığını azaltırken, analjezi kalite ve süresini artırdığı gösterilmiştir (9-13). Halen epidural yolla kullanıma uygun ideal bir opioid ya da kombinasyon ortaya konamamıştır (1,14).

Bu çalışmada, epidural yolla uygulanan zayıf opioid etkili tramadol (T) ile tramadol-droperidol (TD) ve tramadol-klonidin (TK) kombinasyonlarını, etkinlik ve yan etki bakımından karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, etik komite onayı ve hastaların yazılı izni ile alt batin cerrahisi planlanan, yaşları 20 ile 68 arasında değişen ASA I-II risk grubundan toplam 90 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Kalp-damar, solunum ya da santral sinir sistemi hastalığı bulunan, santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç ve opioid kullanım öyküsü olan ya da iletişim kurmakta güçlük çekilen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalar 8 saatlik açlık süresi sonunda premedikasyon yapılmadan ameliyat masasına alındı. Non-invaziv kan basıncı, elektrokardiyografi (EKG) ve periferik

oksijen saturasyonu (SpO₂) (Nelcor NPB 4000 monitör) ile standart monitörizasyonun ardından damar yolu açılarak laktatlı ringer solüsyonu infüzyonu başlandı. Lateral dekübitus pozisyonu verilen hastalara L_{3,4} aralığından direnç kaybı yöntemi ile 18G Tuohy iğnesi içinden 20G epidural kateter (Perifix 401, B. Braun. Melsungen AG) yerleştirildi. Kateter ucunun epidural aralıkta olduğu 2 ml % 0.5 bupivakain ve 15 µg adrenalin içeren test dozu ile doğrulandıktan ve kateter tesbiti yapıldıktan sonra hastalar yeniden supin pozisyona alındı. Propofol (2 mg kg⁻¹) ile indüksiyonun ardından cis-atrakurium (0.2 mg kg⁻¹) verilerek trakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezinin sürdürülmesinde O₂-N₂O-izofluran ile inhalasyon anestezisi uygulandı ve gerektiğinde ek doz cis-atrakurium kullanıldı.

Operasyon bitiminde derlenme ünitesine alınan hastalar, vital fonksiyonları stabil olmak koşuluyla ağrı yakınması bildirdiklerinde rasgele üç eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba 75 mg tramadol (T), 2. gruba 75 mg tramadol-2.5 mg droperidol kombinasyonu (TD) ve 3. gruba 75 mg tramadol-150 µg klonidin kombinasyonu (TK) toplam 10 ml volümde epidural kateter yoluyla uygulandı. Hastaların tümü, postoperatif 24 saat yoğun bakım ünitesinde gözlem altına alındı. Analjezik gereksinimi olduğunda aynı dozlar epidural kateter yoluyla yinelendi.

Analjezik etkinliğin değerlendirilmesinde VAS (visual analog scale), sedasyonun değerlendirilmesinde 5 noktalı sedasyon skalası (Tablo I) (15) ve bulantı değerlendirilmesinde 4 noktalı bulantı skalası (Tablo II) (16) kullanıldı.

Tablo I: Sedasyon skalası (15)

0	Uyanık
1	Zayıf (uykuya eğilimli)
2	Orta (uyuyor, kolay uyandırılabilir)
3	Normal uyku (kolaylıkla uyandırılabilir)
4	Şiddetli (derin uykuda, güçle uyandırılabilir)

Tablo II: Bulantı skalası (16)

0	Yok
1	Hafif (antiemetik gerektirmeyen)
2	Orta (antiemetikle durdurulabilen)
3	Şiddetli (antiemetikle durdurulamayan)

Uygulama sırasında analjezi başlama süresi, analjezi süresi ve toplam doz sayısı kaydedildi. Ayrıca VAS, sedasyon ve bulantı skorları yanında non-invaziv kan basıncı, kalp atım hızı, solunum sayısı, SpO₂ değerleri ve yan etkiler izlenerek; uygulamadan önce, uygulama sonrası 5., 10., 20., 30.dk, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde kaydedildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, demografik veriler için Student's-t testi, üç grubun karşılaştırılmasında non-parametrik veriler için Kruskal-Wallis testi, parametrik veriler için tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA), gruplar arasındaki ikişerli karşılaştırmada ise non-parametrik veriler için Mann Whitney U testi ve parametrik veriler için Student's-t testi uygulandı. Veriler ortalama \pm standart hata (Ort \pm SH) olarak gösterildi, $p < 0.05$ değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

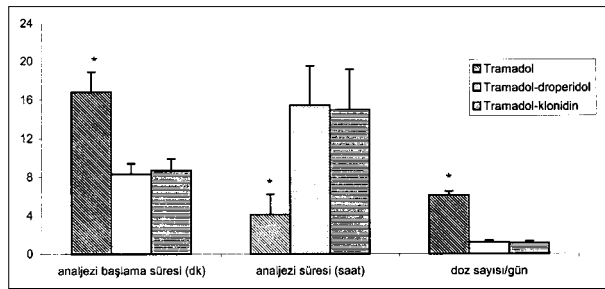
BULGULAR

Çalışmamızda her grupta 30 olmak üzere toplam 90 hasta yer aldı. Yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, ASA risk grubu ve operasyon süreleri bakımından gruplar benzerdi (Tablo III).

Tablo III: Gruplara ait demografik veriler ve operasyon süreleri (Ort \pm SH)

	T (n=30)	TD (n=30)	TK (n=30)
Yaş (yıl)	53,8 \pm 9,4	51,3 \pm 9,1	52,3 \pm 8,9
Ağırlık (kg)	64,5 \pm 10,8	63,5 \pm 10,5	64,7 \pm 11,0
Boy (cm)	162,4 \pm 12,4	160,2 \pm 11,9	164,1 \pm 12,0
Cinsiyet (E/K)	14/16	12/18	15/15
ASA (I/II)	30/0	28/2	28/2
Operasyon Süresi (dk)	92,5 \pm 9,0	91,9 \pm 8,8	92,7 \pm 9,3

Analjezi başlama süresi; T, TD ve TK gruplarında sırasıyla 16,8 \pm 2,1, 8,3 \pm 1,1 ve 8,7 \pm 1,2 dk olarak bulundu. Analjezi başlama süresinin T grubunda diğer gruplara göre ileri derecede uzun olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Şekil-1).



* $p < 0.001$ diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

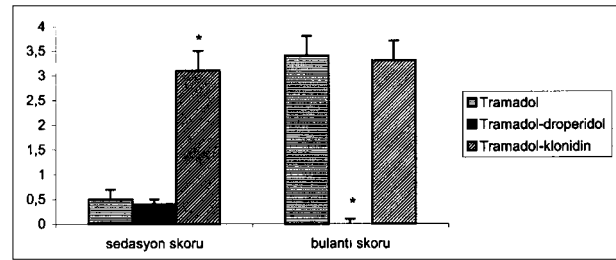
Şekil 1: Uygulama gruplarında analjezi başlama süresi, analjezi süresi ve günlük doz sayısı

Analjezi süresi T grubunda 4,1 \pm 2,1, TD grubunda 15,4 \pm 4,1 ve TK grubunda ise 14,9 \pm 4,2 saat olarak bulundu, analjezi süresi T grubuna göre TD ve TK gruplarında belirgin şekilde uzun olarak değerlendirildi ($p < 0.001$) (Şekil 1).

Günlük analjezik doz sayısının, T grubunda 6,1 \pm 0,4 iken TD ve TK gruplarında sırasıyla 1,2 \pm 0,2 ve 1,1 \pm 0,2

olarak bulunması, ek doz gereksiniminin T grubunda diğerlerine göre ileri derecede yüksek olduğunu düşündürdü ($p < 0.001$) (Şekil 1).

Sedasyon skorları karşılaştırıldığında; T ve TD gruplarında belirgin bir sedasyon görülmezken, TK grubunda ileri derecede sedasyon saptanması dikkat çekiciydi ($p < 0.001$) (Şekil 2).

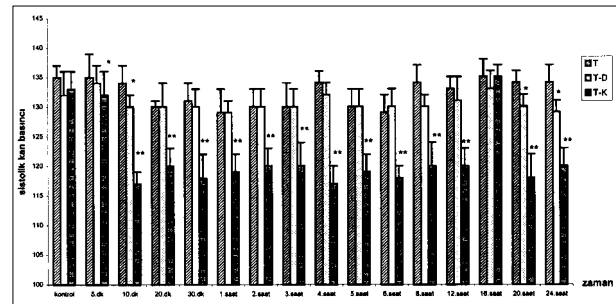


* $p < 0.001$ diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

Şekil 2: Uygulama sonrası 10. dakikada sedasyon ve bulantı skorları

Bulantı skorları, T ve TK gruplarında belirgin olarak yüksek ve birbirine yakın bulunurken, TD grubunda bulantı ile karşılaşılmadı ($p < 0.001$) (Şekil 2).

Kan basıncı ve kalp hızı değerleri T ve TD gruplarında kontrol değerleri ile benzer seyrederken, TK grubunda uygulama sonrası 10. dakikada başlayan, tedavi gerektirmeyen kan basıncında %10 ($p < 0.01$) (Şekil 3) ve kalp hızında %6'lık bir azalma ($p < 0.05$) saptanırken, gruplar arasında farklılık bulunmadı (Tablo IV).



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Şekil 3: Grupların ortalama sistolik kan basıncı düzeyleri

Solunum sayısı ve SpO₂ değerleri tüm gruplarda benzer ve uygulama süresince normal sınırlarda seyretti.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda, analjezi başlama süresi epidural tramadol için ortalama 10-15 dk, tramadol-droperidol için 5-11 dk olarak bildirilmektedir (7,16,17). Fentanil, sufentanil ve morfinin, klonidin ile kombinasyonunun analjezi başlama süresini yaklaşık %50 oranında kısalttığı bildirilmektedir (7-9). Çalışmamızda da yalnızca

tramadol kullanıldığında 16 dk olan etki başlama süresinin, klonidin ya da droperidol eklendiğinde 8 dk civarına düşmüş olması, önceki çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

Tablo IV: Uygulama gruplarının kalp hızı düzeyleri (Ort ± SH)

Zaman	T	TD	TK
5. dk	104±4.1	102±3.9	102±4.0
10. dk	102±2.7	100±3.5	87±2.1*
20. dk	100±2.2	100±3.1	88±3.4*
30. dk	96±2.1	97±2.4	88±3.1*
1. saat	97±2.6	97±2.1	92±2.8
2. saat	93±3.1	94±2.5	91±2.5
3. saat	96±3.2	95±3.0	93±3.1
4. saat	94±2.4	93±2.1	91±2.2
5. saat	95±3.4	96±2.8	92±2.8
6. saat	96±2.8	94±3.8	94±2.3
8. saat	94±3.2	93±2.6	95±2.4
12. saat	95±2.4	93±3.1	91±2.2
16. saat	97±2.2	96±3.3	85±2.2*
20. saat	94±3.1	93±2.9	91±3.3
24. saat	92±1.7	94±2.8	90±3.1

* p<0.05 kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Ortalama analjezi süreleri; tramadol için 4-6 saat, tramadol-droperidol kombinasyonu için 12-16 saat, günlük doz gereksinim sayısı tramadol için 6-8, tramadol-droperidol için 1-2 olarak bildirilmektedir (8,16-18). Klonidin-opioid kombinasyonunun analjezi süresini ortalama 2-3 kat uzattığı ileri sürülmektedir (1,7-15). Murthy ve arkadaşları (19) epidural yolla uygulanan tramadolün dağılım hacminin daha az ve yarılanma ömrünün intravenöz uygulamaya göre daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde tramadol-klonidin kombinasyonu kullanılarak yapılan tek çalışmada, analjezi kalite ve süresinin mükemmel olduğu bildirilmektedir (20). Biz de çalışmamızın sonucunda tramadole, klonidin ya da droperidol eklenmesinin analjezi süresini ortalama 3 kat uzattığını ve günlük bolus doz gereksinimini azalttığını saptadık.

Tramadol ve tramadol-droperidol kombinasyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda, belirgin bir sedasyonla karşılaşılmadığı belirtilirken, klonidin kullanılarak yapılan tüm çalışmalarda belirgin sedasyon artışı görüldüğü bildirilmektedir (1,2,8-10,21). Çalışmamızda da tramadol-klonidin grubunda izlenen önemli sedasyon artışının klonidine bağlı olduğu kanısına vardık.

Epidural yolla klonidin kullanılarak yapılan çalışmalarda, en sık yan etki olarak bradikardi ve hipotansiyon bildirilmekte, tramadol ve tramadol-droperidol kombinasyonları ile ilgili önemli bir hemodinamik yan etkiden

söz edilmemektedir (1,2,8-10,21). Çalışmamızda tramadol-klonidin grubunda uygulama sonrası 10. dakikada diğer gruplara göre kan basıncı ve kalp hızı azalması gözlenmiş, tedavi gerektirmeyen bu durum klonidinin sık görülen yan etkisi olarak yorumlanmış, diğer gruplarda önemli bir yan etki ile karşılaşılmamıştır.

Epidural yolla tramadol uygulamasında en sık yan etki olarak bulantı görüldüğü, epidural opioidlere droperidol eklenmesinin güçlü antiemetik etki gösterdiği bildirilmekte, klonidine bağlı bulantının aşırı hipotansiyonla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (1,4,7-9,21). Çalışmamızda tramadol ve tramadol-klonidin gruplarında en sık yan etki bulantı olmuş, bu iki grup arasında fark görülmemesi üzerine tramadol-klonidin grubundaki bulantının tramadole bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Tramadol-droperidol grubunda hiç bulantı görülmemesi daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak droperidolün antiemetik etkisine bağlanmış, tramadole bağlı bulantı üzerinde droperidolün etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Uzun süreli epidural droperidol uygulamasında sedasyon, huzursuzluk, sıkıntı hissi, panik, intihar girişimi ve ekstrapiramidal yan etkiler görülebilmektedir (1). Çalışmamızda bu yan etkilere rastlanmaması uygulama süresinin kısıtlılığı ve düşük doz uygulanmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak, epidural tramadole, droperidol ya da klonidin eklenmesiyle daha uzun süreli bir analjezi sağlandığı, ancak yan etki profili ve antiemetik özelliği bakımından uzun süre kullanılmaması koşulu ile droperidolün daha uygun bir adjuvan olduğu kanısına varıldı..

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ercan GÜRSES

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Doktorlar Cad. No: 42

20100 DENİZLİ

Tel iş: 0 258 241 00 34

GSM: 0 532 251 46 13

Faks: 0 258 241 00 40

E-posta: elgurses@pamukkale.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Rawal N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surgical Clinics of North America* 1999; 79(2): 313-44.
2. Chrubasik S, Senninger N, Chrubasik J. Treatment of pain with peridural administration of opioids. *Chirurg*. 1996; 67(7): 665-70.
3. Iida H, Dohi S, Tanahashi T et al. Spinal conduction block by intrathecal ketamine in dogs. *Anesth Analg* 1997; 85: 106-10.
4. Armand S, Langlade A, Boutros A et al. Meta-analysis of the efficacy of extradural clonidine to relieve postoperative pain: An impossible task. *Br J Anaesth* 1998; 81:126-34.
5. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle RN. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulphate in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 331-43.
6. Mollenholt P, Rawal N, Gordh T et al. Intrathecal and epidural somatostatin for patients with cancer: Analgesic effects and post-mortem neuropathologic investigations of spinal cord and nerve roots. *Anesthesiology* 1994; 81: 534-42.
7. Yücel A, Erdine S, Özyalçın S. Postoperatif ağrı kontrolünde epidural morfin, fentanil, tramadol hidroklorid ve tramadol hidroklorid+droperidol kullanımı. *Ağrı Dergisi* 1992; 4(4): 35-40.
8. Özcengiz D, Işık G, Arıboğan A, Erkan Ö. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Epidural Fentanil-Droperidol Kombinasyonu. *Ağrı Dergisi* 1993; 5(2): 18-22.
9. Anzai Y, Nishikawa T. Thoracic epidural clonidine and morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth* 1995; 42: 292-7.
10. Motsch J, Graber E, Ludwig K. Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: A double-blind study. *Anesthesiology* 1990; 73: 1067-73.
11. Chrubasik S, Chrubasik J. Treatment of postoperative pain with peridural administration of opioids. *Anaesthesiol Reanim* 1995; 20(1): 16-25.
12. Olschewski A, Brau ME, Hempelmann G, Vogel W, Safronov BV. Differential block of fast and slow inactivating tetrodotoxin-sensitive sodium channels by droperidol in spinal dorsal horn neurons. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1667-76.
13. Ferrante FM, VadeBoncouer TR. *Postoperative Pain Management*. Churchill Livingstone, NewYork, 1993, 641.
14. Chrubasik J, Chrubasik S, Martin E. Klinik uygulamada epidural opioidlerin karşılaştırılması. *Ağrı Dergisi* 1994; 6(4): 7-17.
15. Ready B, Oden R, Chadwick HS et al. Development of anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988; 68: 100-6.
16. Ng KF, Tsui SL, Yang JC, Ho ET. Comparison of tramadol and tramadol/droperidol mixture for patient controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1997; 44(8): 810-5.
17. Delilkan AE, Vijayan R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Anaesthesia* 1993; 48: 328-31.
18. Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54(6): 643-52.
19. Murthy BV, Pandya KS, Booker PD, Murray A, Lintz W, Terlinden R. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *Br J Anaesth* 2000; 84(3): 346-9.
20. Masar O, Zelinkova M, Pechan J, Kremer S, Hanuskova D, Buzukavili M. Postoperative analgesia with epidural administration of a combination of tramadol and clonidine. *Bratisl Lek Listy* 1995; 96(12): 669-70.
21. Kock MD, Wiederker P, Laghmiche A, Scholtes JL. Epidural klonidin used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1997; 86: 285-92.