



Bir Opioid Olan Tramadolün Farmakolojik Etkileri

Pharmacological Effects of Tramadol, an Opioid

Burçin Ün¹, Ayper Boğa Pekmezecmek², Betül Kalay³, Özlem Özü³, Mehmet Ata Seçilmiş³

¹Çukurova Üniversitesi, Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü, Bağımlılık Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana

ABSTRACT

Tramadol, which shows chemical similarity with morphine, is an analgesic drug acting central nervous system. The analgesic potency of tramadol, a synthetic codein analog, is lower than morphine because of its weak μ -opioid receptor affinity.

Although it is a frequently preferred drug in the treatment of acute and chronic pain, its abuse has been increasing recently. Tramadol also has a relaxing effect and is less addictive than other opioids. It is also commonly used in pregnant women. In this review, general information about the pharmacological properties, side effects and embryoteratogenicity of tramadol is given.

Keywords: Addiction, pharmacological effects, pregnancy, opioid, tramadol

ÖZET

Santral etkili sentetik kodein analogu olan tramadol, zayıf μ -opioid reseptörü agonistidir. Analjezik etkisini selektif zayıf μ -opioid reseptör affinitesiyle göstermektedir. Akut ve kronik ağrı tedavilerinde sıklıkla tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen son zamanlarda kötüye kullanımı giderek artmaktadır. Tramadol, ayrıca rahatlatıcı bir etkiye sahip olup diğer opioidlere göre bağımlılık yapma potansiyeli nispeten daha düşüktür. Gebelerde yaygın olarak kullanıldığı halde embriyoteratonejitesi hakkında yeterli çalışma yapılmamıştır. Bu derlemede, tramadolün farmakolojik özellikleri, yan etkileri ve embriyoteratonejitesi hakkında genel bilgilere yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, farmakolojik etkiler, gebelik, opioid, tramadol

Giriş

Ağrı, tüm dünyada milyonlarca insanın yaşamını olumsuz etkileyen bir sorundur¹. Bu nedenle, ağrıyı etkili bir şekilde tedavi etmek ve hafifletmek için farklı ilaçlar ve tedavi yöntemleri her geçen gün artmaktadır. Ağrı yönetiminde aspirin benzeri non-steroidal analjezik ilaçlardan farklı olarak, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olmayan, opioid analjezikler de kullanılır². Bu ilaçların kullanımında yan etkilerin öngörülmesi, değerlendirilmesi ve olası sorunların önlenmesi tedavi süresince oldukça önemlidir. Tramadol, opioid analjezik olarak sınıflandırılan bir ilaçtır³. Özellikle cerrahi sonrası ağrı, travma sonrası ağrı ve kanser ağrısı gibi şiddetli ağrı durumlarında etkili bir seçenek olarak kabul edilir⁴. Tramadolün opioid sınıfına ait olması, bu ilaçların dikkatli kullanımını ve reçete edilme gerekliliğini de beraberinde getirir. Bu ilacın potansiyel yararları ve riskleri hakkında bilgi sahibi olmak, sağlık profesyonellerinin hastalarında güvenli ve etkili bir şekilde kullanmalarına yardımcı olacaktır. Bu derlemede, bir opioid olan tramadolün farmakolojik etkileri ele alınmıştır.

Tarihçe

Çok eski dönemlerden beri insanın doğa ile iç içe olması, bitkilerle etkin tedavi yöntemleri geliştirebilmelerini sağlamıştır. Opiyat ya da opioid kelimesi, Haşhaş bitkisinin (papaver somniferum) olgunlaşmamış kapsüllerinin çizilmesiyle elde edilen opiyum veya onun etkili maddelerinden kimyasal sentezle türetilen bir ilacı ifade etmek için farmakolojide klasik olarak kullanılan bir terimdir³.



Opioidlerin tarihsel süreci incelendiğinde MÖ binlerce yıl öncesine dayandığı görülmektedir, şöyle ki MÖ 4. bin yılda Sümerlerin opiyum kapsüllerinden afyon ürettiği düşünülmektedir. Genel kanı o dönemde afyonun Sümerler tarafından yayıldığıdır⁵. MÖ 3. yüzyılda Homeros, *Odyssea* adlı ünlü eserinde acıları dindiren, kederi sonlandıran bir maddeden bahsetmiştir. Tarih boyunca dini ritüellerde, ötenazide, ağlayan çocukları susturmada ve cerrahi işlemlerde ağrıyı kesmek amacıyla afyon pek çok alanda kullanılmıştır^{6,7}.

İlk olarak bir Alman eczacı (1806) tarafından keşfedilmiş olan afyonun adı, 1817 yılında aynı bilim insanı tarafından Yunan mitolojisinde düşler tanrısı olarak bilinen Morpheus'tan esinlenerek morfin olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, 1832 yılında, anestezi özelliği olan kodein bulunmuştur. Yıllar sonra cilt altı sıringaların keşfedilmesiyle, morfin küçük cerrahi operasyonlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, morfinin de en az afyon kadar bağımlılık yapıcı bir madde olduğunun fark edilmesi o dönemdeki bilim insanlarını daha güvenilir olan yeni bir ilaç arayışına yöneltmiştir. 1898 yılında eroin "morfinden güçlü" ve "bağımlılık yapmayan" tanımlamaları ile tarihsel süreçte yerini almıştır. 1939'da morfinden yapısal olarak tamamen farklı ilk opioid olan meperidin, 1942'de ilk opioid antagonisti olan nalorfin ve 1946'da ise metadon keşfedilmiştir⁸. 1974 ve 1976 yılları arasında sufentanil, alfentanil ve diğer fentanil türevleri gibi yeni opioidler üretilmiştir⁹.

Endojen Opioid Peptitler

Vücut içinde doğal olarak üretilen opioid reseptörlerinin doğal ligandlarına endojen opioidler adı verilmektedir. Endojen opioidler, klasik μ opioid peptid (MOP), δ opioid peptid (DOP) ve κ opioid peptid (KOP) reseptörleri ve klasik olmayan Nosiseptin/Orfanin FQ/NOP reseptörleri ile birlikte endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler olmak üzere farklı özelliklere sahip endojen opioid peptitleri de içeren gruptur^{10,11}. Enkefalinler ve β -endorfin, MOP ve DOP reseptörlerinin doğal ligandlarıdır. β -endorfin, MOP ve DOP reseptörlerine hemen hemen aynı derecede bağlanırken, enkefalin, DOP reseptörü için on kat daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir. Dinorfinlerin ise KOP reseptörleri dışında birkaç opioid olmayan reseptörü de aktive ettiği bilinmektedir¹². Bu peptitler, bazal gangliyonlarda yaygın olarak bulunur ve nöromodülatör olarak görev yapar¹³. Her biri, 5 ile 31 amino asitten oluşan peptid grubunu temsil eder ve kodlayıcı bir gen tarafından üretilen farklı öncü proteinlerden türetilir. Bu öncü proteinler sırasıyla pre-pro-opiomelanokortin (POMK), pre-enkefalin ve pre-pro-dinorfin olarak bilinir¹⁴. POMK sisteminin önde gelen bileşeni, 31 amino asitten oluşan beta-endorfin peptididir. Ek olarak, adrenokortikotropik hormon (ACTH), melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) ve β -lipotropin (β -LPH) gibi opioid dışı peptitler de POMK'dan türetilir¹⁵. Bu sayede POMK, ödül, doyumluk ve ağrı gibi işlevlerin yanı sıra, hormonal sistemleri düzenleyen hipofiz ve adrenal eksen gibi sistemlere de aracılık etmektedir¹⁶. Dinorfin ise özellikle ödül arama, motivasyon işleme, stres tepkisi ve ağrı duyarlılığını düzenleyen ve bu nedenle madde ve alkol kullanım bozukluklarının gelişimini etkileyen nöronal yolları modüle eden, birçok farklı formu olan karmaşık bir nöropeptiddir¹⁷. Beyinde birçok bölgede yoğun olarak bulunur. Özellikle amigdala, entorinal korteks, dentat girus, hipotalamus, orta beyin, striatum, hipokampus, medulla-pons ve serebellum gibi bölgelerde daha yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir¹⁸. Enkefalin sistemi, dinorfin ve POMK sistemlerine kıyasla daha geniş bir yayılım gösterir¹⁹. Enkefalin içeren nöronlar, limbik sistem, striatum ve omuriliğin arka boynuzu gibi merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde bulunur. Özellikle, ağrı iletilimi ile ilişkilendirilen opioid reseptörlerin bulunduğu omurilik arka boynuzundaki substantia gelatinosa içindeki enkefalin seviyelerinin daha da yüksek olduğu gösterilmiştir²⁰.

Opioid Reseptörleri

Hem endojen hem de ekzojen opioid peptitler, etkilerini spesifik opioid reseptörleriyle etkileşime girerek gösterirler^{7,21}. Opioid reseptörleri farmakolojik etkilerine göre; mü (μ), (OP3) kapa (κ) (OP2) ve delta (δ) (OP1) olmak üzere sınıflandırılırlar^{3, 22}. Bu reseptörler ile hücre membranındaki G proteini arasında yakın bir ilişki vardır. Opioidler etkilerini G proteinleri aracılığıyla adenilat siklazı inhibe ederek gerçekleştirirler^{23,24}.

μ opioid reseptörleri: Supraspinal lokasyonlarda, özellikle presinaptik bölgelerde yüksek yoğunlukta bulunur ve genellikle çıkan yolları etkisiz hale getirirken inen yolları etkinleştirir. Opioidlerin analjezi, miyozis, öfori, solunum depresyonu, kabızlık ve bağımlılık yapıcı etkilerinden sorumludur.

κ opioid reseptörleri: Omurilikte yüksek yoğunlukta bulunur. Opioidlere bağlı analjezi, miyozis, diürez, solunum depresyonu ve sedasyondan sorumludur.

δ opioid reseptörleri: Periferik sinirlerin dorsal kök ganglionlarında yoğun olarak bulunur ve opioidlerin analjezik etkisinden sorumludur²⁵⁻²⁸.

Opioidler ve Sınıflandırılması

Opioid ilaçlar beyinde, omurilikte ve vücudun diğer kısımlarında bulunan opioid reseptörlerine bağlanarak güçlü analjezik etki gösterir². Bu etkiler, yapı-aktivite ilişkisi temelinde özelleşmiş opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşim sonucunda meydana gelmektedir²⁹. Bu ilaçlar santral sinir sisteminde doza bağlı depresif etkiler oluşturur. Hepsinde az veya çok bağımlılık oluşturma potansiyeli vardır. Bundandolayı bu ilaçlara “narkotikler analjezikler” de denilmektedir. Bu grup morfin ve kodein gibi doğal alkaloidler ve onların yarı sentetik türevlerini içerir³. Etkilerine göre; güçlü agonistler (morfin, eroin, meperidin, fentanil, alfentanil, ramifentanil, sufentanil), zayıf agonistler (kodein, tramadol), antagonistler (nalokson, naltrekson) ve agonist-antagonistler (buprenorfin) olmak üzere sınıflandırılır³⁰.

Tramadol

Tramadol opioid analjezik sınıflandırılması kapsamında yapısal olarak kodein ve morfin ile ilişkili, her biri farklı mekanizmaya sahip (+) tramadol ve (-) tramadol olmak üzere ikienantiomerden oluşan rasemik bir (sağ ve sol enantiomerlerin eşit miktarı) karışımdır. Kimyasal olarak (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanol hidroklorür yapısındadır³¹.

Almanya’da 60’lı yıllarda spazmolitik-antihistaminik etkili hem antinösetif hem de santral etkili yeni bir ajan geliştirmek adına yapılan çalışmalar neticesinde keşfedilmiştir³². İlk olarak Almanya’da 1977 yıllarında ampul formu, 1980 yıllarında ise oral formu kullanılmıştır. Başlangıçta zayıf opioid olarak tanımlanmıştır. Kronik ağrı tedavisindeki kullanımında düşük tolerans ve bağımlılık potansiyeli göstermesi, 80’li yıllarda diğer zayıf opioidlerin aksine normal reçete edilmesini sağlamıştır. 90’lı yıllara gelindiğinde ise, analjezik etkisinin nalokson ile kısmen bloke edilebileceği gösterilmiştir³³. İngiltere’de 1994, Amerika’da 1995 yılında kullanım ruhsatı almasının ardından tüm ülkelerde bu ilaçla ilgili klinik çalışmalar hız kazanmıştır^{34, 35}. Bugün ise akut veya kronik ağrı tedavilerinde pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tramadolün Farmakokinetik Özellikleri

Absorpsiyonu

Tramadolün çeşitli farmasötik formları mevcuttur. Oral, intramüsküler (IM), intravenöz (IV), rektal, intratekal ve subkutan (sc) yolla kullanılabilir³⁶. Vücuda alındıktan kısa bir süre sonra hemen hemen tamamı absorbe edilir. Dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçer³⁴.

Kapsül veya tablet şeklinde oral uygulamadan sonra, tramadol 15 ile 45 dakika içerisinde plazmada görünmekte, ortalama 2 saatte en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Tek doz oral uygulamada biyoyararlanımı yaklaşık % 70’dir. Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım % 90 ile 100’e yükselir³⁷. Doruk plazma konsantrasyonu (C_{max}), oral kullanımı takiben damla formunda 1.2 saat iken kapsül formunda 1.6-1.9 saat içinde elde edilmektedir^{38, 39}. Tek doz oral 100 mg kullanımının ardından, C_{max} yaklaşık 300 µg/L olmaktadır⁴⁰. Plazma konsantrasyonu ve konsantrasyon-zaman eğrisi 50-400 mg doz aralığında lineer olarak artmaktadır⁴¹. Tramadol 100 mg supozituarların rektal kullanımının ardından, emilim 0-22 dk içerisinde başlamakta, maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max} 294 µg/L) 3.3 saatte ulaşmaktadır. IM uygulamanın ardından tramadolün hemen hemen tamamı emilmektedir. 50 mg IM uygulamanın ardından 0.75 saat sonra C_{max} 166 µg/L ulaşmaktadır⁴².

Dağılımı

Tramadolün vücutta dağılımı oldukça hızlıdır. Başlangıç fazında dağılım yarılanma ömrünün 6 dk ve yavaş dağılım fazında ise 1.7 saat olduğu bulunmuştur. %20 oranında plazma proteine bağlanır^{33, 43}. Oral

uygulamada toplam dağılım hacmi 306 L iken, parental uygulamada 203 L'i bulmaktadır^{37, 38}. 100 mg IV uygulamadan 0.25, 0.5, 1 ve 2 saat sonra ölçülen plazma konsantrasyon değerleri sırasıyla 612, 553, 483 ve 409 µg/L'dir³⁸. Tek doz IV veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrünün yaşlı hastalarda artış gösterdiği bundan dolayı yaşlı hastalarda düşük dozla başlanması ve yavaş yavaş doz arttırılması önerilmektedir. Plasentadan % 1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş % 0.1'dir^{43, 44}.

Metabolizma ve Eliminasyonu

Tramadol, karaciğerde sitokrom p450 (CYP450) monooksijenaz enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Ana metabolik yolları, N- ve O-demetilasyon (faz I reaksiyonları) ve O-demetillenmiş bileşiklerin konjugasyonu (faz II reaksiyonları) şeklindedir. Beşi faz I reaksiyonları (M1-M5) ve altısı faz II reaksiyonları (M1, M4 ve M5'in glukuronid ve sülfatları) ile oluşan toplam 11 metaboliti vardır⁴⁵. Sadece O-dimetil tramadol isimli metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve opioid reseptörlerine affinite gösterir⁴⁶. Bunundışındaki diğer tüm metabolitler inaktiftir⁴⁷. Tramadolün, ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 5-6 saattir. 50 mg IM uygulandıktan 30 dakika sonra, tükürük ve idrardaki tramadol konsantrasyonlarının, plazma konsantrasyonundan yüksek olduğu saptanmıştır⁴². Tavsiye edilen doz, IV 1-2 mg/kg veya oral olarak kapsül formunda 50-100 mg/4-6 saat, retardformunda ise 100-200 mg/12 saattir. Analjezi oral kullanımı takiben 1 saat içinde başlamakta ve 2-3 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Analjezi süresi 6 saat, günlük maksimum doz ise 400 mg kadardır⁴⁸. Tramadolün % 30'u değişmeden idrarla, % 60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, % 1'den daha azı ise dışkı ile atılmaktadır⁴⁹. Dokuz kolesistektomi hastasını içeren bir çalışmada, tramadol ve onun metabolitlerinin sadece % 1'inin safra yoluyla elimine edildiği bildirilmiştir⁴¹.

Tramadolün Farmakolojik Etkileri

Tramadolün Analjezik Etkisi

Tramadol, klasik opioidlerden farklı olarak analjezik sınıflandırılmasında hem opioid hem de non-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Analjezik gücü morfine kıyasladaha düşüktür⁵⁰. Etkinliği postoperatif, nöropatik ve osteoartritlik ağrıda doğrulanmıştır⁵¹⁻⁵⁶. Kansere bağlı visseral, kemik ve nöral ağrıda, kanser ağrısı dışında primer fibrozis, osteitis deformans gibi eklem rahatsızlıkları ve diğer akut ağrı çeşitleri olan doğum, üreteral taş ve dışağrılarının tedavilerinde kullanılmaktadır^{4, 57, 58}.

Tramadolün (+) ve (-) enantiomerlerinin her ikisi de farmakolojik olarak aktiftir ve her biri analjezik etkinlikte pay sahibidir⁵⁵. κ ve δ opioid reseptörleri ile karşılaştırıldığında tramadolün, μ opioid reseptörleri üzerindeki agonist etkisi nispeten daha güçlüdür³¹. Öte yandan μ reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfenden 6000 kez daha azdır³². Non-opioid agonist etkisinde ise noradrenalin ve serotoninin (5- hidroksitriptamin) presinaptik geri alınımını inhibe ederken nöronal serotonin salınımını arttırmaktadır⁵⁹. (+)- enantiomeri, serotonin geri alınımında etkili bir inhibisyon sağlarken, (-)-enantiyomeri ise noradrenalin geri alınımında etkili bir inhibitördür^{34, 35}. Böylece endojen analjezi sistemini, hem opioid agonist mekanizma hem de non-opioid monoaminerjik etkisi ile potansiyalize etmektedir⁶⁰.

Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri

Tramadolün solunum sistemi üzerindeki etkisi hem opioid reseptörleri ile etkileşimine hem deseronin ve norepinefrin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır⁶¹. Tramadol, beyincikteki μ opioid reseptörlerine etki ederek toplam ventilasyon CO₂ hassasiyetini azaltır⁶². Bununla birlikte, hipoksik ventilasyon yanıtını baskılamaz⁶³. Tramadol kullanımının solunum depresyonu oluşturma olasılığı morfin ve kodein gibi güçlü opioidlere göre daha azdır⁶⁴. Birkaç olgu sunumunda tramadolün anestezipler, alkol ve diğer sedatif ilaçlarla beraber kullanımının solunum depresyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, solunum depresyonu riskini azaltan bir seçenek olarak klinikte tercih edilmektedir⁶⁵⁻⁶⁷.

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Tramadol kardiyovasküler sisteme etkileri yönünden güvenli bir opioid analjeziktir⁵¹. Sağlıklı gönüllülerde intravenöz 100 mg tramadol kullanımının kan basıncı ve kalp hızını çok hafif yükselttiği belirtilmektedir⁶⁸. Hasta kontrollü analjezi yöntemi kullanıldığında, yükleme dozu verildikten sonra infüzyonla devam eden seride, hipotansiyon veya bradikardi gözlenmemiştir^{69,70}.

İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Opioid reseptörlerinin immün hücrelerdeki varlığı, opioidlerin immün fonksiyonları ve inflamasyonu etkileyebileceğini göstermektedir^{48, 71}. Morfinin hem T lenfositleri inhibe ettiği hem de tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip olan doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir⁷². Buna karşılık tramadolün, doğal öldürücü hücreler üzerindeki ve de T lenfosit hücreler üzerindeki etki profili, bu yapıları subanaljezik dozlarda inhibe eden morfinden farklıdır. Yapılan bir çalışmada tramadolün ratlara analjezik dozlarda uygulandığında, T lenfositleri inhibe ettiği ancak doğal öldürücü hücreleri etkilemediği bildirilmiştir⁷³. Bir başka çalışmada ise tramadolün, morfinin aksine immünoestimulan bir etkiye neden olduğu ileri sürülmüştür. Şöyle ki non-operatif ratlarda tramadol uygulaması doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinde artışa neden olmuştur. Ayrıca, cerrahiyle indüklenen doğal öldürücü hücre aktivasyonunun süpresyonunu önlediği görülmüştür⁷⁴. Bu nedenle analjezi amacıyla kanser hastalarında analjezi ve post-operatif ağrı kontrolünde opioid olarak tramadol kullanımı önemlidir³⁵.

Gastrointestinal Sistem Üzerindeki Etkileri

Gastrointestinal sistem üzerinde tramadolün etkilerinin morfine göre daha az olduğu gözlenmiştir. Morfin, midenin hidroklorik asit salgısını azaltarak ve bağırsak hareketliliğini kısıtlayarak mide boşalmasını geciktiren bir etki sergiler³. Yapılan çalışmalar, tramadolün mide boşalmasını geciktirici etkisinin olmadığını ayrıca kabızlık oluşturma potansiyelinin morfine göre daha düşük olduğunu göstermiştir³⁵. Örneğin, sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, 1 mg/kg tramadolün mide boşalmasını geciktirmediği tespit edilmiştir⁷⁵. Bir başka çalışmada ise 1.25 mg/kg tramadolün, morfin ve kodein ile karşılaştırıldığında mide boşalması üzerinde daha az etkili olduğu sonucuna varmıştır⁷⁶.

Gebelikte Tramadol Kullanımı

Tramadol, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanan gebelik kategorisinde, C grubunda bulunmaktadır⁷⁷. Gebelerde somatik ve visseral ağrının tedavisinde, doğum sırasında anestezi olarak ve doğum sonrası ağrıları azaltmak için kullanılmaktadır. Gebelerde tedavi amaçlı kullanımının yanı sıra kötüye kullanımı da oldukça yaygın bir ilaçtır⁷⁸. Yaygın kullanımı ve farmakolojik özellikleri malformasyon riskleri üzerine etkisini değerlendiren çalışmalara olan ihtiyacı artırmaktadır. Yapılan bazı klinik çalışmalarda, tramadol kullanan gebelerde, bazı konjenital malformasyonlar görülse de teratojenik etkisi ile ilgili kesin bir yargıya varılmamıştır^{32,35,77,31}. Tramadolün in vivo koşullarda non-mutajenik olduğu ve germinal hücrelere zarar vermediğinden dolayı kalıtsal anomalliklere ve neoplastik oluşumlara neden olmadığı düşünülmektedir⁴⁶. Ancak, gebelik süresince kronik tramadol kullanımının neonatal yoksunluk sendromuna neden olma ihtimali vardır⁷⁹. Son yıllarda yapılan deneysel hayvan çalışmalarında ise, tramadol ile tedavi edilen gebe ratlarda tramadolün konjenital malformasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir⁸⁰⁻⁸². Bu nedenle, tramadolün diğer ilaçlar gibi gebelerde de dikkatli kullanılması önerilmektedir⁸³.

Tramadolün Yan Etkileri

Tramadolün uzun süreli kullanımı ve doz aşımı vücutta çeşitli zararlı yan etkilere neden olur⁸⁴. Bu etkilerden opioid reseptörleri ve oluşan metabolitleri sorumludur^{85, 86}. Tramadolün santral sinir sistemini uyarıcı nitelikte bir ilaç olması; baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, koordinasyon bozukluğu, titreme, migren, sedasyon, dikkat bozukluğu ve epileptik nöbet şeklinde çeşitli yan etkilere neden olmaktadır^{44, 87}. Gastrointestinal sistemde; mide bulantısı, kabızlık, kusma, hazımsızlık, ağız kuruluğu, ishal ve şişkinlik en sık

görülen yan etkilerdir⁵⁵. Bununla birlikte, uzun süreli tramadol kullanan hastalarda hiperaljezi olduğu gözlenmiştir⁸⁸. Ayrıca, uzun süreli tramadol kullanımının fiziksel bağımlılık oluşturma riski vardır⁸⁹.

İlaç Etkileşimleri

Tüm dünyada, kazara zehirlenme ölümlerinin başında ilaç etkileşimleri gelmektedir⁹⁰. Advers ilaç etkileşimleri, aşırı dozda ilaç kullanımı ve birbirleriyle etkileşime girebilen ilaçların kombinasyonlarından kaynaklanmaktadır⁹¹. Tramadol kullanımında olası ilaç etkileşimlerini önleyebilmek oldukça önemlidir.

Tramadolün bugüne kadar 446 ilaçla güçlü, 311 ilaçla orta ve 4 ilaçla daha zayıf derecede etkileşime girdiği gösterilmiştir². Özellikle, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, antidepresanlar, tegretol, kan sulandırıcılar, digoksin, ketakonazol, rifampin, eritromisin, klonidin gibi ilaçlarla tramadolün dikkatli kullanılması tavsiye edilmektedir^{2, 35, 92}. Tramadol, serotonin reseptör inhibitörleri fluoksetin veya paroksetin gibi selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanıldığında serotonin sendromuna neden olur^{93, 94}. Ayrıca, antidepresan ilaçlarla birlikte kullanıldığında nöbet olasılığı artar⁹⁵. Bu ilaçlar dışında santral sinir sistemini doğrudan etkileyen alkol ve diğer uyuşturucu maddelerle de tramadol kullanılmamalıdır⁹⁶.

Tramadol ve Bağımlılık

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle bağımlılığa yol açma olasılığının (1:100000'den az) olduğu tespit edilmiştir^{44,77}. Bu olasılığın düşük olmasının nedeni, tramadolün μ -reseptörlerine ilgisinin düşük olması, noradrenalin geri alınımını bloke etmesi ve etkisinin hızlı başlamasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁴⁴. Öte yandan, tramadolün kronik kullanımının madde bağımlılığına neden olduğu bildirilmiş ve bağımlılığa yatkınlığı olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği önerilmektedir⁹⁷⁻⁹⁹.

Sonuç

Başlangıçta, tramadol zayıf bir opioid analjezik olarak sınıflandırılmış olsa da, günümüzde yaygın bir şekilde reçete edilen bir ilaç haline gelmiştir. Morfine göre immün, kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sistemleri daha az olumsuz etkileme eğilimindedir. Bununla birlikte, bir opioid olarak bağımlılık yapma potansiyeli taşısa da, bu potansiyel morfine göre daha düşüktür. Bu durum, tramadolün akut ve kronik ağrı tedavilerinde diğer opioidlere önemli bir alternatif sunmasını sağlamaktadır. Ayrıca, FDA'ya göre gebelik kategorisi C olan tramadolün insanlarda ve hayvanlarda teratojenik etkisi henüz tam olarak açıklanmamış olduğundan, dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. PAIN®. 2008;137:473-77.
2. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Mayur Y. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019;111:443-51.
3. Kayaalp O. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13th ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2012.
4. Camilleri M, Drossman D, Becker G, Webster L, Davies A, Mawe G. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. Neurogastroenterology & Motility. 2014;26:1386-95.
5. Uzbay T. Hazdan Bağımlılığa. 1st ed. İstanbul, Destek Yayınları, 2018.
6. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. British journal of pharmacology. 2006;147:153-62.
7. Ahlbeck K. Opioids: a two-faced Janus. Current medical research and opinion. 2011;27:439-48.
8. Milhorn HT, Milhorn HT. Opioids. Chemical Dependence: Diagnosis, Treatment, and Prevention. 1990:167-83.
9. Chhangani S. Handbook of Clinical Anesthesia. The Clinical Journal of Pain. 2001;17:380.
10. J Mistry C, Bawor M, Desai D, C Marsh D, Samaan Z. Genetics of opioid dependence: a review of the genetic contribution to opioid dependence. Current psychiatry reviews. 2014;10:156-67.
11. Brunton LL, DR, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13ed. New York: Mac Graw-Hill Education; 2018.
12. Clarke S, Zimmer A, Zimmer A, Hill R, Kitchen I. Region selective up-regulation of μ -, δ - and κ -opioid receptors but not opioid receptor-like 1 receptors in the brains of enkephalin and dynorphin knockout mice. Neuroscience. 2003;122:479-89.
13. Laycock H, Bantel C. Opioid mechanisms and opioid drugs. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2019;20:450-55.

14. Bagley EE, Ingram SL. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology*. 2020;173:108131.
15. Zadina JE, Hackler L, Ge L-J, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor. *Nature*. 1997;386:499-502.
16. Friedman A, Nabong L. Opioids: pharmacology, physiology, and clinical implications in pain medicine. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2020;31:289-303.
17. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior. *Peptides*. 2013;50:55-95.
18. Karkhanis AN, Al-Hasani R. Dynorphin and its role in alcohol use disorder. *Brain research*. 2020;1735:146742.
19. Tempfer C, Zeisler H, Heinzl H, Hefler L, Husslein P, Kainz C. Influence of acupuncture on maternal serum levels of interleukin-8, prostaglandin F₂alpha, and beta-endorphin: a matched pair study. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;92:245-48.
20. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. 1998.
21. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annual review of biochemistry*. 2004;73:953- 90.
22. Stein C, Schäfer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature medicine*. 2003;9:1003-8.
23. Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period: nonopioids. *Surgical Clinics of North America*. 1999;79:275-95.
24. Mizoguchi H, Narita M, Nagase H, Tseng LF. Activation of G-proteins in the mouse pons/ medulla by β -endorphin is mediated by the stimulation of μ - and putative ϵ -receptors. *Life Sciences*. 2000;67:2733- 43.
25. Nandhu M, Najil G, Smijin S, Jayanarayanan S, Paulose C. Opioid system functional regulation in neurological disease management. *Journal of neuroscience research*. 2010;88:3215-21.
26. Maldonado R. The endogenous opioid system and drug addiction. *Annales pharmaceutiques francaises*. 2010; 68: 3–11.
27. Atamer-Şimşek Ş. Opiat Reseptörleri. *Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu*. 1991.
28. Cabioglu T. Endojen opioidler. *Genel Tıp Derg*. 2001;11:161-67.
29. Morgan Jr GE, Mikail MS. *Clinical anesthesiology*. 5th ed. New York: Mac Graw-Hill Education. 2018.
30. Akgür SA, Coşkunol H. Bağımlılık yapan maddeler ve toksikolojisi. İzmir, Ege Üniversitesi Yayınları. 2014.
31. Raffa RB, Friderichs E. Profile of Tramadol and Tramadol Analogues. *Pain: CRC Press*. 2003:752-63.
32. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992;260:275-85.
33. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *International journal of clinical pharmacology research*. 1998;18:13-9.
34. Herbert MK, Weis R, Holzer P. The enantiomers of tramadol and its major metabolite inhibit peristalsis in the guinea pig small intestine via differential mechanisms. *BMC pharmacology*. 2007;7:1-11.
35. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43:879-923.
36. Kuzucuoglu T. Yeni Opioid Analjezik Tramadol Hydrochlorid. 1999;10:775-76.
37. 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*. 1993;46:313-40.
38. Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E. Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1st communication: capsules. *Arzneimittel-Forschung*. 1986;36:1278-83.
39. Lintz W, Becker R, Gerloff J, Terlinden R. Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations 4th communication: Drops (without ethanol). *Arzneimittelforschung*. 2000;50:99-108.
40. Lintz W, Barth H, Becker R, Frankus E, Schmidt-Böthelt E. Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 2nd communication: drops with ethanol. *Arzneimittel- forschung*. 1998;48:436-45.
41. Raffa R, Nayak R, Liao S, Minn F. The mechanism (s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother*. 1995;6:485-97.
42. Lintz W, Beier H, Gerloff J. Bioavailability of tramadol after im injection in comparison to iv infusion. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 1999;37:175-83.
43. Bamigbade T, Langford R. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain reviews*. 1998;5:155-82.
44. Shipton E. Tramadol present and future. *Anaesthesia and intensive care*. 2000;28:363-74.
45. Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. Biotransformation of tramadol in man and animal (author's transl). *Arzneimittel-Forschung*. 1981;31:1932-43.
46. Duthie D. Remifentanyl and tramadol. *British Journal of Anaesthesia*. 1998;81:51-7.
47. Pang W-W, Mok MS, Chang D-P, Huang M-H. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1998;23:580-83.
48. Roberts L, Morrow J. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York. 2001.
49. Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics: implications for practice. *Pediatric Clinics of North America*. 1997;44:55-77.
50. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1999;44:1107-16.
51. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000;60:139-76.
52. Bourne MH. Analgesics for orthopedic postoperative pain. *American Journal of Orthopedics*. 2004;33:128-35.
53. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50:1842-46.

54. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brösen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*. 1999;83:85-90.
55. Wilder-Smith C, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow- release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain*. 2001;91:23-31.
56. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics*. 2004;26:1774-82.
57. Beltrán J, Martín-Mola E, Figueroa M, Granados J, Sanmartí R, Artigas R et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;38:74-80.
58. Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1997;54:643-52.
59. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological reports*. 2009;61:978-92.
60. Reisl R. Kronik bel boyun ağrılı hastada opioid analjezikler. *Totbid Derg*. 2017;16:139-47.
61. Teppema LJ, Olivier CN, Dahan A. Respiratory depression by tramadol: involvement of opioid receptors. *Anesthesiology-Philadelphia Then Hagerstown-*. 2000;93:A1338-A1338.
62. Nieuwenhuijs D, Bruce J, Drummond G, Warren P, Dahan A. Influence of oral tramadol on the dynamic ventilatory response to carbon dioxide in healthy volunteers. *British journal of anaesthesia*. 2001;87:860-65.
63. Warren P, Taylor J, Nicholson K, Wraith P, Drummond G. Influence of tramadol on the ventilatory response to hypoxia in humans. *British journal of anaesthesia*. 2000;85:211-16.
64. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *European journal of anaesthesiology*. 1998;15:64-8.
65. Wu H, Wu G. In response: the cause of fatal respiratory depression is combination of clindamycin and fentanyl, rather than tramadol. *Pain Physician*. 2016;19:E362.
66. Houmes R-JM, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesthesia & Analgesia*. 1992;74:510-14.
67. Barnung S, Treschow M, Borgbjerg F. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain*. 1997;71:111-12.
68. Barth H, Giertz H, Schmal A, Lorenz W. Anaphylactoid reactions and histamine release do not occur after application of the opioid tramadol. *Agents and Actions*. 1987;20:310-13.
69. Balcı C, Karabekir H, Sivacı R, Toprak D, Ela Y, Pancaroğlu M. Lomber disk cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif analjezide lornoksikam ve tramadolün hasta kontrollü analjezi yöntemi ile etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Derg*. 2006;34:228-35.
70. Menteş Ö, Harlak A, Eryılmaz M, Balkan M, Kozak O, Arslan İ et al. Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde tramadolün devamlı infüzyon ve hasta kontrollü analjezi ile uygulanmasının karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Derg*. 2009;51:6-10.
71. Eisenstein TK. The role of opioid receptors in immune system function. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2904.
72. Tsai Y-C, Won S-J. Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. *Pain*. 2001;92:63-9.
73. 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. *Journal of neuroimmunology*. 2002;129:18-24.
74. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90:1411-14.
75. Murphy D, Sutton A, Prescott L, Murphy M. A comparison of the effects of tramadol and morphine on gastric emptying in man. *Anaesthesia*. 1997;52:1224-29.
76. Crighton IM, Martin PH, Hobbs GJ, Cobby TF, Fletcher AJ, Stewart PD. A comparison of the effects of intravenous tramadol, codeine, and morphine on gastric emptying in human volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;87:445-49.
77. Committee F. FDC Reports (Pink Sheet). *Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology*. 1998;60:4-5.
78. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, et al. Medication use and pain management in pregnancy: a critical review. *Pain Practice*. 2019;19:875-99.
79. Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, Faggio C, Silva C, Santini A, et al. Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015;70:234-38.
80. Akhtar MF, Younas S, Saleem A, Baig MMFA, Sharif A, Abdel-Daim MM, et al. Maternotoxicity and fetotoxicity in *Rattus norvegicus albinus* exposed to tramadol during the late phase of pregnancy. *Birth Defects Research*. 2021;113:1407-21.
81. AL-Essawi DA-HK. Fetal Teratogenic and Histopathological Influences of Tramadol on White Rat Fetuses. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021:4747-60.
82. de Swart IW, de Vries LC, van Puijenbroek EP. Tramadol exposure in the first trimester of pregnancy: A case series. *Reproductive Toxicology*. 2015;226.
83. Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reproductive Toxicology*. 2015;58:246-51.
84. Argoff CE, Viscusi ER. The use of opioid analgesics for chronic pain: minimizing the risk for harm. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2014;2:3.

85. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura RM, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain physician*. 2008;10:5.
86. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliative medicine*. 2011;25:431-41.
87. Gasse MC, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2000;20:629-34.
88. Lee SH, Cho SY, Lee HG, Choi J, Yoon MH, Kim WM. Tramadol induced paradoxical hyperalgesia. *Pain Physician*. 2013;16:41.
89. Nestler EJ. Molecular neurobiology of addiction. *American Journal on Addictions*. 2001;10:201-217.
90. Minami K, Ogata J, Horishita T, Shiraishi M, Okamoto T, Sata T et al. Intramuscular tramadol increases gastric pH during anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2004;51:545.
91. Ülker GS. İlaç etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonlarına yaklaşım. *Ege Journal of Medicine*. 2012;51:53-64.
92. Boyd IW. Tramadol and seizures. *Medical Journal of Australia*. 2005;182:595-96.
93. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain physician*. 2015;18:395.
94. Jeppesen U, Gram L, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *European journal of clinical pharmacology*. 1996;51:73-8.
95. Jovanović-Čupić V, Martinović Ž, Nešić N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clinical toxicology*. 2006;44:143-46.
96. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 2000;21:370-74.
97. Walsh SL, Babalonis S. The abuse potential of prescription opioids in humans closing in on the first century of research. *Non-medical and illicit use of psychoactive drugs*. 2017:33-58.
98. Uzbay T. *Nöropsikofarmakoloji: Rasyonel ilaç kullanımı* 1th ed. İstanbul, Medikal Yayıncılık, 2007.
99. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *British journal of anaesthesia*. 1999;82:493-95.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Burçin Ün
Çukurova Üniversitesi
Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü
Bağımlılık Anabilim Dalı
e mail: burcinun@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 29.05.2023**Kabul tarihi/Accepted:** 15.11.2023