

## POSTOPERATİF AĞRIDA TRANSDERMAL FENTANİL KULLANIMI

*Aynur KETENE<sup>b</sup>, M. Faruk KÖSE<sup>c</sup>, Sumru ŞEKERCİ<sup>a</sup>,*

*Ayşen HERGÜNER<sup>a</sup>, Hülya ORAL<sup>a</sup>, Hülya DEDE<sup>b</sup>*

### ÖZET

Bu çalışma, postoperatif ağrıda transdermal fentanilin etkinliğinin araştırılması amacıyla planlandı. Çalışmaya onkolojik cerrahi geçirecek ASA I-II grubu 45 hasta alındı. Hastalar rasgele 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi indüksiyonundan 1 saat önce grup I'e plasebo, grup II'ye 25 µg-saat<sup>-1</sup>'lik fentanil yaması (TTS-25), grup III'e 50 µg-saat<sup>-1</sup>'lik fentanil yaması (TTS-50) uygulandı.

Operasyonun bitiminde analjezi için her hastaya 1.5mg.kg<sup>-1</sup> IV tramadol yapıldıktan sonra IV PCA (Patient Controlled Analgesia) uygulamasına geçildi. Tüm hastaların TTS uygulamasından sonraki 4, 12, 24, 32, 40, 48, 72. saatlerde ve TTS çıkarıldıktan 12 saat sonra (84. saat), solunum hızı, SpO<sub>2</sub>, sedasyon, ağrı şiddeti (VAS) kaydedildi. Gelişmesi olası yan etkiler sorgulandı. Hastaların 0-12, 12-20, 20-24, 24-32, 32-40, 40-48, 48-72. saatler arasında kullandıkları tramadol dozu hesaplandı. Çalışma bitiminde analjezi düzeyi hasta ve doktor tarafından değerlendirildi.

Hareket VAS değerleri grup I ile karşılaştırıldığında, grup II'de 4., 12., 24. saatlerde, grup III'de 4, 12, 24, 32, 40, 48. saatlerde anlamlı olarak daha düşüktü. İstirahat VAS değerleri grup I ile karşılaştırıldığında grup II'de 12. saatte, grup III'de 4, 12, 24, 32, 40, 48. saatlerde anlamlı olarak daha düşük bulundu. Grup III, grup II ile karşılaştırıldığında hareket VAS değerleri 24, 32, 40, 48. saatlerde, istirahat VAS değerleri 24. ve 32. saatlerde anlamlı olarak daha düşük

bulundu. Tramadol ihtiyacı her üç grupta da zaman içinde azaldı. Hasta ve doktor memnuniyeti grup III'de grup I'e göre daha iyiydi.

Çalışmamızda, akut postoperatif ağrıda 50 µg-saat<sup>-1</sup>'lik fentanilin özellikle hareket VAS değerlerinde azalmaya neden olması, ilave analjezik ihtiyacı azaltması ve yan etkilerinin kabul edilebilir olması nedeniyle 25 µg-saat<sup>-1</sup>'lik fentanile oranla daha üstün olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Transdermal fentanil, postoperatif ağrı, tramadol.

### SUMMARY

#### USE OF TRANSDERMAL FENTANYL FOR POSTOPERATIVE PAIN

We aimed to evaluate the use of transdermal fentanyl for postoperative pain. Study group consisted of 45 ASA I-II class patients undergoing oncologic gynecologic surgery. Patients were randomized to one of the three treatment groups. Group I received plasebo patch, group II received a patch delivering fentanyl 25 µg-h<sup>-1</sup> and group III received a patch releasing fentanyl 50 µg-h<sup>-1</sup>. Approximately 1 h after patch application, all patients were administered general anesthesia.

After operation, analgesia was provided with intravenous 1.5mg.kg<sup>-1</sup> tramadol then analgesia continued via PCA device. All patients were assessed 4, 12, 24, 32, 40, 48, 72 h after patch application and at the 12<sup>th</sup> h after patch removal. Measurements included

<sup>b</sup> Anestezi kliniği

<sup>c</sup> Jinekoloji kliniği

respiratory rate, hemoglobin oxygen saturation by pulse oximetry and sedation. Pain intensity was measured with a 10-cm visual analogue scale (VAS). The tramadol dosage was recorded for 0-12, 12-20, 20-24, 24-32, 32-40, 40-48, 48-72 hour intervals. Upon completion of the protocol, patients and investigators each rated the analgesia.

Compared to the plasebo group, there were significant differences at group II with respect to VAS pain scores at ambulation at 4, 12, 24. hours and at group III at 4, 12,24, 32, 40, 48. hours. Compared to plasebo, there were significant differences with respect to VAS pain scores at rest at 12. hour at group II and at 4, 12, 24, 32, 40, 48. hours at III. Tramadol requirement was lowest in group III. Patients' and investigators' satisfaction was good in group III compared with group I.

We concluded that TTS fentanyl 50 µg-h<sup>-1</sup> is better than TTS fentanyl 25 µg-h<sup>-1</sup> for acute postoperative pain. If properly used, TTS fentanyl 50 µg-h<sup>-1</sup> decreases the ambulation VAS pain score and decreases analgesic requirement with acceptable side effects.

**Key Words:** Transdermal fentanyl, postoperative pain, tramadol .

## GİRİŞ

Fentanyl, intravenöz veya subkutan verildiğinde kısa süreli analjezik etkisi olan sentetik bir opioiddir. Molekül ağırlığının düşüklüğü, yağda çözünürlüğünün yüksekliği ve güçlü etkisi bu ajanı transdermal terapötik sistem ile kullanımda uygun hale getirmektedir. Transdermal yol hem oral hem de parenteral yola oranla uygulama kolaylığı açısından daha üstündür. Cilt sadece ilacın verildiği transit bir yer değildir, aynı zamanda aktif bir bariyerdir. Sistem çıkarıldıktan sonra da rezervuar olarak davranır. Transdermal fentanyl uygulamasından sonra minimal etkinin görülmesine kadar 12-40 saat, maksimum serum konsantrasyonuna ulaşana kadar 12-48 saat geçer. Üçüncü gün sabit bir seviyeye ulaşır ve yeni fentanyl yaması yapıştırıldığı sürece bu durum devam eder. 72 saatlik periyot içinde serum konsantrasyonları ikinci ve üçüncü günlerden sonra kademeli olarak azalır. TTS fentanyl sonlanma yarı ömrü 13-25 saattir (1).

Tramadol santral etkili, sentetik opioid agonisti bir analjeziktir. Plazma eliminasyon

yarı ömrü 5-6 saat, pik plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı 1.5 saattir. Norepinefrin geri alınmasını inhibe eder, serotonin salınımını stimule eder ve µ-opioid reseptörleri üzerinden etki gösterir. Analjezik etkinliği ve güvenilirliği açısından morfin ile oranlandığında, solunum depresyonu yapmaması ve diğer yan etkilerinin kabul edilebilir olması nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde tercih edilmektedir (2-4).

Başlangıçta TTS-fentanil ile yapılan birçok çalışma akut postoperatif ağrının giderilmesine yönelik olmuştur. TTS-fentanil 75-100 µg-saat<sup>-1</sup> ile yapılan çalışmalarda solunum komplikasyonlarında belirgin artış izlenmiş (5,6), daha düşük dozlarda (25-50 µg-saat<sup>-1</sup>) ise analjezik etkinliği ile ilgili farklı görüşler ileri sürülmüştür (7,8).

Çalışmamızda; solunum komplikasyonlarının daha az rastlandığı bildirilen düşük fentanil dozlarını (25-50 µg-saat<sup>-1</sup>) tramadol (daha önceki protokollerde kullanılmamış ve solunum depresyonu yapıcı etkisi diğer opioidlere göre daha az olması nedeniyle) ile kombine ederek postoperatif ağrıdaki etkinliğini araştırdık.

## MATERYAL ve METOD

Etik komite izni alındıktan sonra abdominal jinekolojik onkoloji cerrahisi geçirecek ASA I-II grubuna dahil 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rasgele 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi induksiyonundan 1 saat önce grup I'e plasebo yama (Grup I:plasebo) (n=15), grup II'ye 25 µg.saat<sup>-1</sup> fentanyl yaması (Grup II: TTS-25) (n=15), grup III'e de 50 µg.saat<sup>-1</sup> fentanyl yaması (Grup III: TTS-50) (n=15) uygulandı.

Anestezi induksiyonu 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> propofol ve 0.5 mg kg<sup>-1</sup> tracrיום ile sağlandı. Anestezi idamesinde isofloran %1-1.5, O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O 1:1 oranında kullanıldı.Narkotik analjezik kullanılmadı. Operasyonun bitiminde analjezi için 1.5 mgkg<sup>-1</sup> iv tramadol yapıldı.Bu uygulamayı takiben tramadol ile iv PCA (Abbot, Lifecare 4100) stabilizeştikten sonra 1.5 mg.kg<sup>-1</sup> iv tramadol verildi. Bu uygulamayı takiben tramadol ile iv PCA (Abbot Lifecare 4100) uygulamasına geçildi. Cihaz bolus dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 10 dk, 4 saatlik limit 400 mg olacak şekilde ayarlandı.

Tüm hastalar TTS uygulamasından sonraki 4, 12, 24, 32, 40, 48, 72. saatlerde ve TTS çıkarıldıktan 12 saat sonra (84. saat) kan basıncı,

kalp hızı, solunum hızı, SpO<sub>2</sub>, sedasyon (0: uyanık, oryante, 1: uykulu, oryante, 2: uykulu, dezoryante), hareket ve istirahattaki ağrı şiddeti [Visual Analog Score (VAS) (0=ağrı yok, 10=düşünebildiği en şiddetli ağrı)] kaydedildi ve gelişmesi muhtemel yan etkiler (bulantı, kusma, sedasyon, baş dönmesi, terleme, kaşıntı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, konstipasyon, lokal kaşıntı ve eritem) araştırmayı yürüten anestezi uzmanı tarafından sorgulandı. Hastaların 0-12, 12-20, 20-24, 24-32, 32-40, 40-48, 48-72. saatler arasındaki PCA'da kullandıkları tramadol dozu hesaplandı. Çalışma protokolü tamamlandıktan sonra hasta ve doktor tarafından analjezi düzeyi çok iyi, iyi, orta yada kötü olarak değerlendirildi.

Bulantı ve kusma, gerektiğinde iv 10 mg metoklopramid ile, kaşıntı ise IV 50 mg difenhidramin ile tedavi edildi. Solunum sayısının dakikada 8'in altına düşmesi solunum depresyonu olarak kabul edildi.

Üç grubun VAS değerlerinin ve belirli saat aralıklarındaki ilave tramadol ihtiyaçlarının karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi, grupların birbiri ile karşılaştırılması ise Mann-Whitney testi kullanılarak yapıldı. Yan etkilerin ve hasta doktor memnuniyetinin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Grupların istirahat ve hareket halindeki VAS değerlerinin ve tramadol tüketimlerinin zamana bağlı değişiklik gösterip göstermediğinin araştırılmasında Friedman testi kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri, anestezi ve uyanma süreleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi (Tablo I).

Üç grupta da VAS değerleri zaman içinde azalma gösterdi. Hareket VAS değerleri grup I'e oranla grup III'de 4, 12, 24, 32, 40, 48. saatlerde, grup II'de ise 4, 12, 24. saatlerde anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). İstirahat VAS değerleri grup I'e oranla grup III'de 4, 12, 24, 32, 40, 48. saatlerde, grup II'de ise 12. saatte anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ; şekil 1,2).

Grup III, grup II ile karşılaştırıldığında hareket VAS değerleri 24., 32., 40., 48. saatlerde, istirahat VAS değerleri 24. ve 32. saatlerde daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 1,2).

Hastaların tramadol kullanımı 3 grupta da zaman içinde azalma gösterdi (Şekil 3). Grup III'deki tramadol ihtiyacı grup I ile karşılaştırıldığında 48-72. saatler dışındaki zamanlarda, grup II'de ise sadece 24-32. saatlerde istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ( $p<0.05$ ). Grup III'de tramadol ihtiyacındaki azalma grup II ile karşılaştırıldığında 0-12, 12-20, 20-24. saatlerde anlamlı olarak daha fazlaydı.

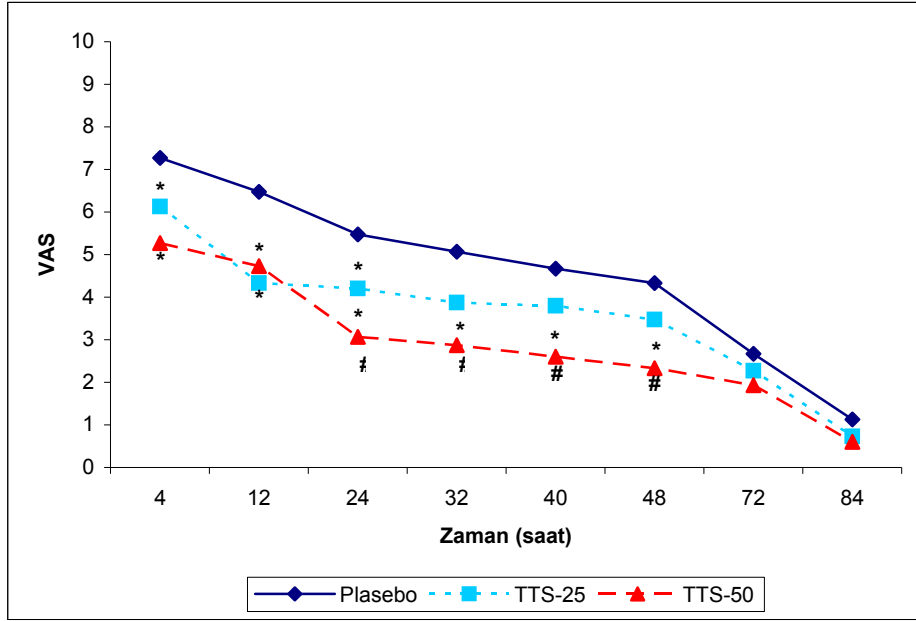
Çalışma bitiminde yapılan değerlendirmede, hasta ve doktor memnuniyeti grup III'de grup I'e göre daha iyi bulundu. ( $p<0.05$ ; şekil 4,5).

Grup I'de diğer iki gruba oranla bulantıya daha az rastlandı ( $p<0.05$ ). Diğer yan etkilerin ve vital bulguların gruplardaki dağılımı istatistiksel anlamlılık göstermedi (Tablo II). Grup II'de ve grup III'de birer kişide solunum sayısı 8'e düştü, ancak tedavi gerektirmedi.

**Tablo I.** Hastaların demografik ve anesteziye ait verileri (ORT  $\pm$  SH)

	<i>Grup I</i>	<i>Grup II</i>	<i>Grup III</i>
Yaş (yıl)	47.20 $\pm$ 12.07	49.00 $\pm$ 13.09	46.53 $\pm$ 10.11
Kilo (kg)	71.40 $\pm$ 10.54	67.33 $\pm$ 9.07	66.53 $\pm$ 8.77
Operasyon süresi (dk)	159.27 $\pm$ 23.70	143.67 $\pm$ 31.59	149 $\pm$ 27.85
Uyanma süresi (dk)	3.53 $\pm$ 1.46	5.33 $\pm$ 1.54	6.47 $\pm$ 2.13

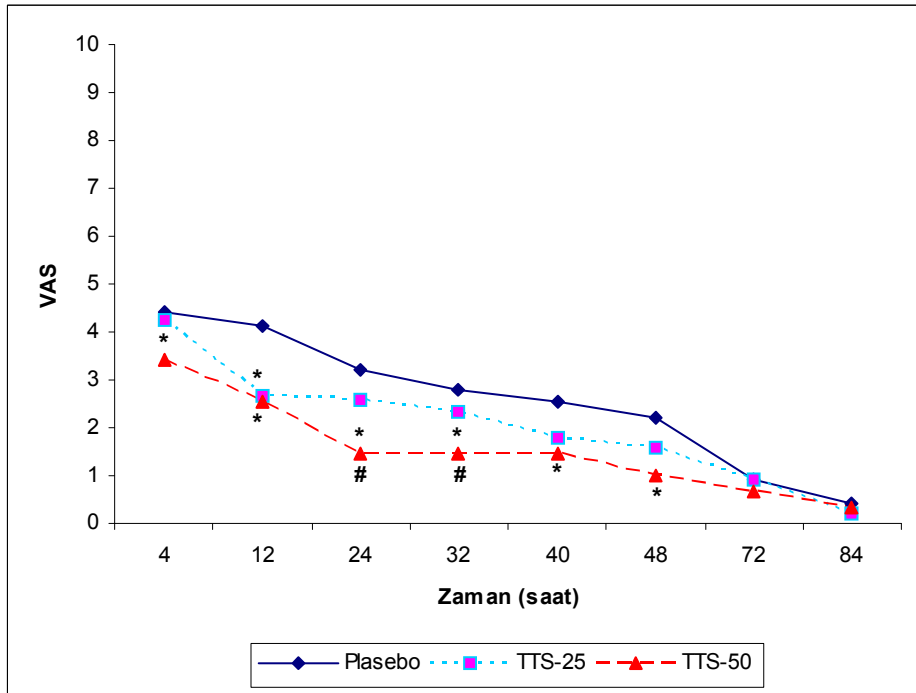
Şekil 1. Hareketteki VAS değerleri.



\* p<0.05; Grup I ile karşılaştırıldığında.

# p<0.05; Grup II ile karşılaştırıldığında.

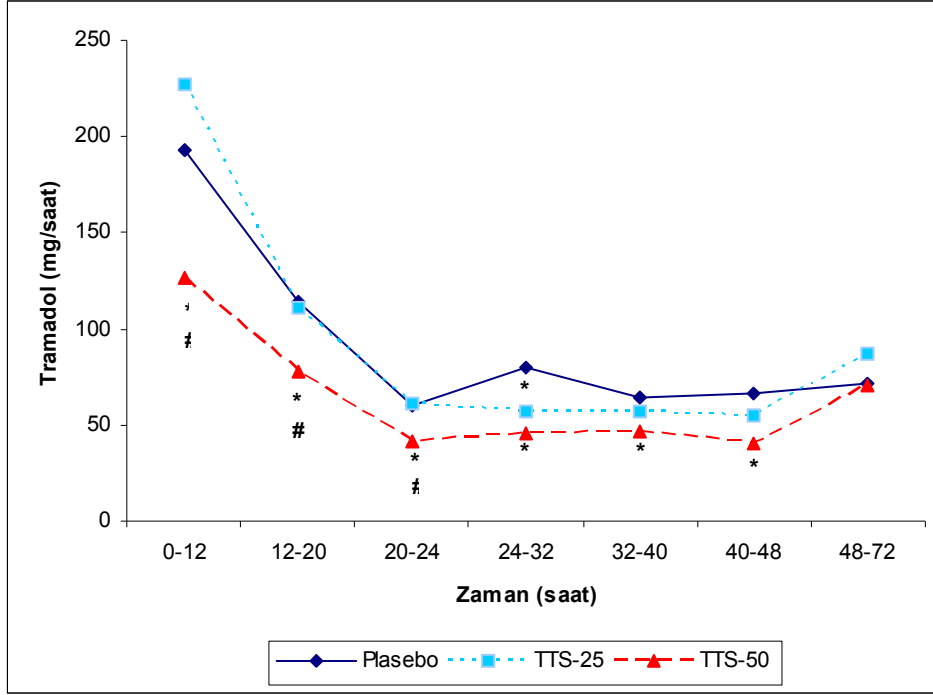
Şekil 2. İstirahatteki VAS değerleri.



\* p<0.05; Grup I ile karşılaştırıldığında.

# p<0.05; Grup II ile karşılaştırıldığında.

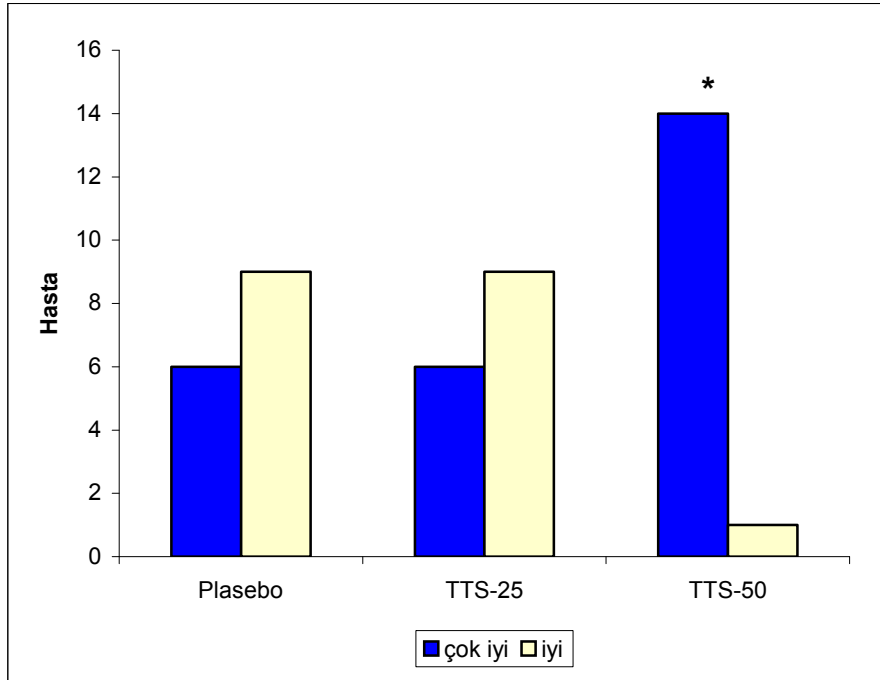
Şekil 3. Tramadol tüketiminin gruplar arası dağılımı.



\* p<0.05; Grup I ile karşılaştırıldığında.

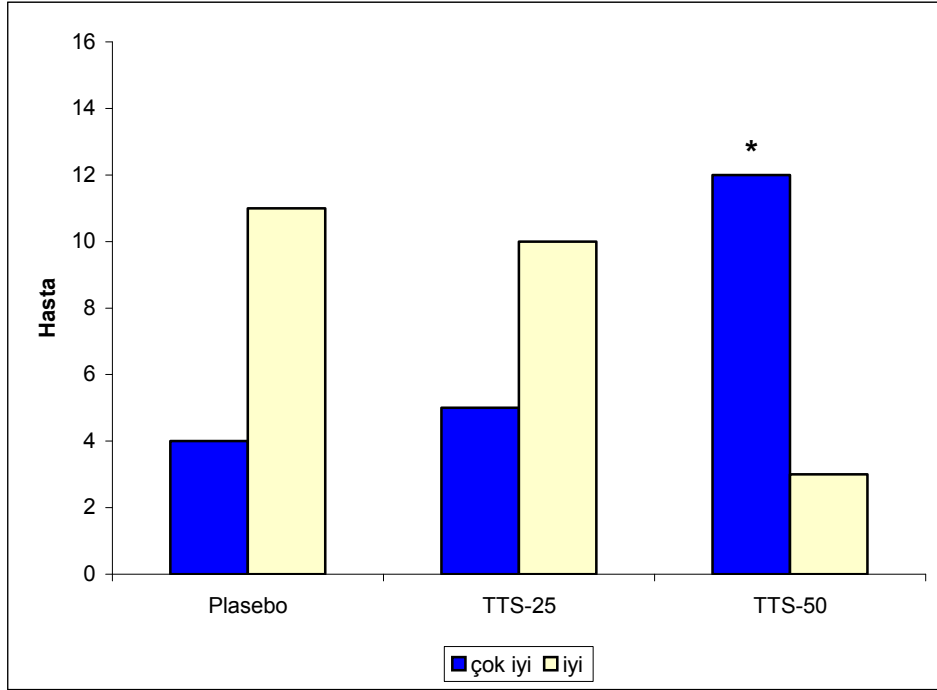
# p<0.05; Grup II ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4. Hasta memnuniyeti.



\* p<0.05; Grup I ile karşılaştırıldığında.

Şekil 5. Doktor memnuniyeti.



\* p<0.05; Grup I ile karşılaştırıldığında.

Tablo II. Yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

	Grup I	Grup II	Grup III
Bulantı	7 (% 46.7) *	14 (% 93.3)	13 (% 86.7)
Kusma	4 (% 26.7)	7 (% 46.7)	6 (% 40.0)
Sedasyon	0	4 (% 26.7)	5 (% 33.3)
Baş dönmesi	6 (% 40)	11 (% 73.3)	10 (% 66.7)
Terleme	14 (% 93.3)	13 (% 86.7)	12 (% 80.0)
Kaşıntı	1 (% 6.7)	3 (% 20.0)	5 (% 33.3)
Baş ağrısı	3 (% 20.0)	5 (% 33.3)	7 (% 46.7)
Sp O2<90	2 (% 13.3)	4 (% 26.7)	6 (% 40.0)
Sol. depresyonu	0	1 (% 6.7)	1 (% 6.7)
Ağız kuruluğu	12 (% 80.0)	9 (% 60.0)	12 (% 80.0)
İdrar retansiyonu	1 (% 6.7)	1 (% 6.7)	1 (% 6.7)
Konstipasyon	3 (% 20.0)	7 (% 46.7)	9 (% 60.0)
Lokal kaşıntı	3 (% 20.0)	4 (% 26.4)	1 (% 6.7)
Lokal eritem	0	0	0

\* p<0.05; Grup II ve Grup III ile karşılaştırıldığında.

### TARTIŞMA

Transdermal fentanil güçlü opioidlerin verilmesinde yeni, kolay ve noninvaziv bir yoldur. Biz, fentanilin etkiye başlama süresinin

uzunluğunu göz önüne alarak TTS fentanil yamalarını operasyondan 1 saat önce uyguladık. Erken postoperatif dönemde de tramadolun

yükleme dozundan sonra hasta kontrollü bolus uygulamasını tercih ettik.

Başlangıçta transdermal fentanil ile yapılan birçok çalışmada akut postoperatif ağrının giderilmesi amaçlanmıştır. Fakat fentanilin farmakokinetik özellikleri bu şekilde kullanımını kısıtlamaktadır (9,10). Bu tedavinin en ciddi komplikasyonu hipoventilyasyondur. Postoperatif hastalarda (%4), kanser hastalarına (%2) oranla daha sık görülmektedir. Fentanile bağlı solunum komplikasyonlarının 75-100µg. saat<sup>-1</sup>lik dozlarda ve uygulamadan 24 saat sonra gözlemlendiği bildirilmektedir. Ancak 36. saatte yada daha sonra görüldüğü de rapor edilmiştir (1).

Akut ağrı tedavisinde daha önce TTS fentanil ile yapılan çalışmalarda, hasta kontrollü analjezide solunum depresyonu yapıcı etkisi daha yüksek olan morfin kullanılmıştır (5-7). Oysa biz çalışmamızda bundan kaçınmak için tramadol tercih ettik. Tramadol ve TTS fentanilin 25 ve 50 µg.saate<sup>-1</sup>lik dozları ile ciddi bir solunum komplikasyonuna rastlamadık. Fentanil uygulanan gruplarda bulantı dışındaki yan etkilerde anlamlı bir farklılık gözlemedik. Jeal ve ark (1) yaptıkları çalışmada transdermal fentanile bağlı cilt irritasyonunu %3, sedasyonu ise %2 oranında tespit etmişlerdir. Biz hastalarımızın hiçbirinde cilt irritasyona rastlamadık ve verdiğimiz dozlarda TTS fentanile bağlı istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren sedasyon izlemedik.

Parenteral düşük doz opioid verilışı künst istirahat ağrısı üzerinde etkili olabilir. Fakat hareket ile olan keskin ağrının azaltılması için yüksek plazma konsantrasyonları gerekir. PCA kullanılmasının istirahat ağrısında etkili olduğunu bununla birlikte hareketteki keskin ağrıda çok etkili olmadığını gösteren çalışmalar vardır (6-8). Biz de çalışmamızda PCA'ya fentanil TTS ilave edilen hastalarda hareket ağrısında daha etkin analjezi sağlandığını tespit ettik.

İstirahat VAS değerleri plasebo grubuna oranla TTS-50 grubunda 4, 12, 24, 32, 40, 48. saatlerde düşük bulunurken TTS-25 grubunda 12. saatte anlamlı olarak düşük bulundu.

Bunun nedeninin istirahatdaki ağrı algılamasının hareketteki keskin ağrıdan daha değişken olmasından ve hastaların kültür düzeylerindeki farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Lehmann ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fentanil yamasının uygun bir şekilde kullanıldığında kronik ağrının yanında akut postoperatif ağrı tedavisinde de etkili olabileceğini vurgulamışlardır (11).

Sonuç olarak, transdermal 50 µg.saate<sup>-1</sup> fentanilin özellikle hareketteki VAS değerlerinde azalmaya neden olması, ilave analjezik ihtiyacını azaltması, yan etkilerinin kabul edilebilir olması ve hasta doktor memnuniyetinin iyi olması nedeniyle TTS-25 fentanile oranla akut postoperatif ağrıda daha üstün olduğu düşüncesine biz de vardık.

#### KAYNAKLAR

1. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency in pain control. *Drugs* 1997;53:109-38
2. Houmes RJM, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficiency and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-514.
3. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesth* 1995;12:265-271.
4. Vickers MD, O' Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47:291-6.
5. Bulow HH, Linnemann M, Berg H, Lang-Jensen T, LaCour S, Jonsson T. Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:835-9.
6. Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50:300-3.
7. Sevarino FB, Naulty JS, Sinatra R, Chin ML, Paige D, Conry K, Silverman DG. Transdermal fentanyl for postoperative pain management in patient recovering from abdominal gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1992;77: 463-6.

8. Sandler AN, Baxter AD, Katz J, Samson B, Friendlander M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1994;81:1169-80.
9. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:59-89.
10. Esteve M. Transcutaneous fentanyl. *Can J Anesth.* 1994;42:195-217
11. Lehmann LJ, De Sio JM, Radvany T, Bikhazi GB. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anesth* 1997;22:24-8.