



ارزیابی اثرات قلبی-عروقی تجویز ترامادول به کمک اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی در سگ

مجید مسعودی فرد^۱، فریدون صابری افشار^۱، محمدرضا اسماعیلی نژاد^۱، عاصمه محمودی^۲^۱ گروه جراحی و رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران^۲ دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایرانdoi [10.22059/jvr.2019.267699.2862](https://doi.org/10.22059/jvr.2019.267699.2862)

تاریخ دریافت: ۵ اسفند ماه ۱۳۹۸، تاریخ پذیرش: ۱۵ اردیبهشت ماه ۱۳۹۹

چکیده

زمینه مطالعه: امروزه در دامپزشکی با گسترده شدن مصرف داروهای ضد درد، توجه بیشتری به ترامادول معطوف شده است. از طرفی محدودیت کاربرد داروهای مسکن غیر استروئیدی به خصوص در حیوانات کوچک اهمیت این دارو را در سگ و گربه به مراتب افزوده است. از مصرف بالینی این دارو در دامپزشکی مدت زیادی نمی‌گذرد. بنابراین بررسی اثرات مختلف این دارو بر روی ارگان‌های مختلف بدن هنوز هم موضوع مهمی در تحقیقات گوناگون می‌باشد.

هدف: هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی اثرات قلبی عروقی تجویز ترامادول به کمک اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی در سگ می‌باشد.

روش کار: بدین منظور، از ۵ قلابه سگ نر بالغ در محدوده سنی ۳-۵ سال و در محدوده وزنی ۲۶-۲۰ کیلوگرم استفاده گردید. در ابتدا سلامتی هر یک از حیوانات از طریق معاینات بالینی و آزمایشگاهی مورد تأیید قرار گرفت. سپس حیوانات به مدت دو هفته نگهداری شده و در طول این مدت، واکسیناسیون و انگل‌زدایی شدند. در این مطالعه هر کدام از حیوانات در سه مرحله ارزیابی شدند. مرحله اول قبل از تزریق ترامادول، مرحله دوم بلافاصله پس از تزریق و مرحله سوم یک ساعت پس از تزریق. در انتها نتایج به دست آمده از تصاویر اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی توسط نرم افزار آماری SPSS-20 مورد آنالیز قرار گرفت و $P \leq 0.05$ به عنوان معنی‌داری بین داده‌ها تلقی گردید.

نتایج: از میان فاکتورهای اندازه گیری شده، تنها پنج مورد: حجم بطن چپ در پایان دیاستول و سیستول، فاصله زمانی بین شروع موج Q تا بسته شدن دریچه آئورت، حجم ضربه‌ای قلب و کسر خروجی قلبی اختلاف معنی‌داری را بین سه مرحله تزریق نشان می‌دادند.

نتیجه‌گیری نهایی: ترامادول در مقایسه با سایر داروهای مخدر و استروئیدی اثرات ضد دردی قابل توجه و عوارض قلبی کمتری را نشان می‌دهد. با این وجود با توجه به اهمیت موضوع، مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: ترامادول، اکوکاردیوگرافی، الکتروکاردیوگرافی، قلب، سگ

کپی‌رایت © تحقیقات دامپزشکی: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است.

نویسنده مسئول: مجید مسعودی فرد، گروه جراحی و رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران

پست الکترونیکی: mmfard@ut.ac.ir

مقدمه

شده بر روی حیوانات، محققان معتقدند که این ماده یک آگونیست برای گیرنده‌های مو (μ) اوپیئید است و در اثر ممانعت از باز جذب نوراپی نفرین و سروتونین، اثرات ضد دردی خود را ظاهر می‌کند. از نظر ساختمانی شباهت زیادی به کدئین دارد و در گروه سه متیل اتر مشترک هستند و مسیر متابولیکی مشابهی را در کبد دنبال می‌کند که در نهایت کدئین به مورفین و ترامادول تبدیل می‌شود.

ترامادول که به نام‌های ترامد، بایومادول، لیکسیدول و گاهی پیرالجن شناخته می‌شود، یک داروی مسکن شبیه تریاک است. این دارو برای اولین بار توسط یک شرکت آلمانی در دهه ۱۹۷۰ با نام تجاری ترامال ساخته شد. این دارو برای تسکین دردهای متوسط تا شدید تجویز می‌شود. اگرچه مکانیسم اثر این دارو به‌طور کاملاً دقیق شناخته نشده است ولی با توجه به کارهای تحقیقاتی انجام

دهد طراحی شده است. با گسترده تر شدن تجویز بالینی ترامادول در دامپزشکی ضرورت انجام چنین مطالعه‌ای احساس می‌شود.

مواد و روش کار

بدین منظور، از ۵ قلاده سگ نر بالغ عقیم نشده در محدوده سنی ۳-۵ سال و در محدوده وزنی ۲۶-۲۰ کیلوگرم استفاده گردید. در ابتدا سلامتی هر یک از حیوانات از طریق معاینات اولیه بالینی، آزمایش‌های مربوط به شمارش سلول‌های خونی، آنزیم‌های کبدی و صفراوی و فاکتورهای دستگاه ادراری (شامل اوره، کراتینین و آزمایش ادرار)، همچنین گوش دادن به صدای قلب و ریه، ثبت نوار قلبی و اکوکاردیوگرافی اولیه، مورد بررسی قرار گرفت. سپس حیوانات به مدت دو هفته در پانسیون نگهداری شده و در طول این مدت، واکسیناسیون و انگل‌زدایی به روش مرسوم انجام شد. به منظور کاهش استرس در این دو هفته و نیز آشنایی سگ‌ها با محیط، هر کدام از آن‌ها سه بار در روزهای مختلف و به مدت ۳۰ دقیقه به اتاق سونوگرافی آورده شدند. هر یک از حیوانات در ساعت مشخص و یکسان و در روزهای متوالی در شرایط آرام و با حداقل استرس مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه هر کدام از حیوانات در سه مرحله ارزیابی شدند. مرحله اول: قبل از تزریق ترامادول، مرحله دوم: بلافاصله پس از تزریق و مرحله سوم: یک ساعت پس از تزریق.

مرحله اول: حدود ۱۵-۱۰ دقیقه حیوانات در اتاق

سونوگرافی رها می‌شدند تا استرس آن‌ها به حداقل برسد. سپس درجه حرارت رکتوم، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس آن‌ها ثبت می‌شد. فضای بین دنده ای ۳-۵ در هر دو سمت چپ و راست به منظور اکوکاردیوگرافی، بالای مفصل آرنج و قسمت قدامی مفصل زانو به منظور اتصال الکتروکاردیوگراف و نیز قسمت زیر آرنج به منظور زدن آنژیوکت تراشیده می‌شد. نواحی تراشیده شده به منظور از بین بردن چربی سطح پوست به الکل آغشته می‌شد. سپس الکترودهای دستگاه اکوکاردیوگراف به بالای آرنج و قسمت قدامی زانو متصل گردید. بعد از آرام شدن حیوان، نوار قلبی در شش اشتقاق I، II، III، aVR، aVF، aVL، تهیه می‌گردید.

پارامترهای مورد بررسی در نوار قلبی شامل موارد: تعداد ضربان قلب (Heart rate)، ریتم قلبی (Rhythm)، زمان و ارتفاع موج P، فاصله زمانی P تا R (P-R interval)، زمان موج QRS، ارتفاع موج R، زمان و ارتفاع موج T، فاصله زمانی Q تا T (Q-T interval)،

ترامادول معمولاً به شکل نمک هیدروکلراید تولید شده و به دو شکل خوراکی (بیشتر کپسول و قرص ۵۰ و ۱۰ میلی گرمی) و آمپول ۱۰۰ میلی گرم در هر میلی لیتر به بازار عرضه می‌شود. مقدار جذب و تأثیر فرم تزریقی ترامادول بسیار بیشتر از فرم خوراکی است. ترکیب ترامادول و استامینوفن نیز در بازار موجود است. این دارو در درمان دردهای نسبتاً شدید حاد یا مزمن از قبیل دردهای بعد از عمل جراحی و یا دردهای سرطانی توسط پزشکان و دامپزشکان تجویز می‌شود.

اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی، تکنیک‌های تشخیصی غیرتهاجمی و آسان برای بررسی قلب در تمامی پستانداران و نشخوارکنندگان می‌باشند و به طور گسترده‌ای در حیوانات خانگی، گاو و اسب برای ارزیابی فعالیت الکتریکی قلب از طریق ثبت عبور ایمپالس‌های الکتریکی، تغییرات ساختاری، ضخامت دیواره و وضعیت ظاهری و عملکردی دریاچه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴).

امروزه در دامپزشکی با گسترده شدن مصرف داروهای ضد درد، توجه بیشتری به ترامادول معطوف شده است. از طرفی محدودیت کاربرد داروهای مسکن غیر استروئیدی به خصوص در حیوانات کوچک اهمیت این دارو را در سگ و گربه به مراتب افزوده است (۱). از مصرف بالینی این دارو در دامپزشکی مدت زیادی نمی‌گذرد. بنابراین بررسی اثرات مختلف این دارو بر روی ارگان‌های مختلف بدن هنوز هم موضوع مهمی در تحقیقات گوناگون می‌باشد. تا به امروز پژوهش‌های انجام شده برای بررسی اثرات این دارو بر روی قلب و عروق نتایج متعدد و گاهی متناقضی را ارائه کرده‌اند. تعدادی از آن‌ها کاهش قدرت انقباضی قلب و افت فشار خون را گزارش نموده‌اند هر چند مطالعات دیگری اثرات قلبی این دارو را حداقل و قابل اغماض دانستند (۱). کاهش و حتی افزایش تعداد ضربان قلب در بررسی‌های متعدد محققان در انسان و حیوان گزارش شده است. هرچند دوز به کار رفته دارو، وضعیت سلامتی موجود و دیگر عوامل محیطی می‌تواند در نتایج حاصله مؤثر باشند، با این وجود بررسی تغییرات نوار قلبی از نظر ریتم و شکل امواج و پارامترهایی که با اکوکاردیوگرافی از نظر قدرت انقباضی قلب، اندازه حفرات آن و سرعت حرکت خون در عروق اساسی بدست می‌آید، می‌تواند اطلاعات ارزشمند دیگری از تأثیرات این دارو بر روی قلب و عروق را نشان دهد. مطالعه حاضر با همین نگرش که بتواند اثرات قلبی عروقی ترامادول را در سگ با دقت بیشتری مورد بررسی قرار

و پاها کاملاً کشیده، دست‌ها موازی هم و پاها موازی هم بوده و سر حیوان نیز با آرنج شخص مقید کننده، مهار می‌شد. در مرحله مقید کردن از هیچ‌گونه داروی آرام بخش استفاده نمی‌شد. چون این داروها عملکرد قلب را تحت تأثیر قرار داده و مانع ارزیابی درست و دقیق می‌شوند. برای کاهش آرتیفکت هوا بین ترانس‌دیوسر و سطح بدن، از ژل لوبریکنت استفاده می‌شد. سپس برچسب‌های مخصوص الکتروکاردیوگرافی به آرنج و زانو متصل می‌گردید و در ادامه، الکتروکاردیوگرافی، از الکتروکاردیوگرافی به آن‌ها متصل می‌شد. در حین مرجع زمانی استفاده می‌شد. ابتدا اکوکاردیوگرافی دو بعدی در موقعیت‌های پاراسترنال راست، پاراسترنال قدامی چپ و پاراسترنال خلفی چپ انجام شد. اکوکاردیوگرافی مد حرکت و داپلر نیز در همان حین انجام گرفت. اکوکاردیوگرافی با دستگاه سونوگرافی شرکت Sonosite مدل Micromaxx و با پراب فازی مولتی فرکانس براساس توصیه‌های Thomas و همکاران در سال ۱۹۹۳ انجام شد و تصاویر ذخیره گردید (۱۱). برای افزایش دقت در انجام کار، پارامترهای مورد نظر سه بار در سیکل‌های متفاوت اندازه‌گیری شده و از میانگین آن‌ها استفاده گردید. اکوکاردیوگرافی به ترتیب در نماهای دو بعدی، مد حرکت و داپلر طیفی انجام گرفت. پارامترهای اندازه‌گیری شده در اکوکاردیوگرافی عبارت بودند از: قطر حفره بطن چپ در پایان سیستول (LVIDs)، قطر حفره بطن چپ در پایان دیاستول (LVIDd)، قطر دیواره آزاد بطن چپ در پایان سیستول (LVPWs)، قطر دیواره آزاد بطن چپ در پایان دیاستول (LVPWd)، دیواره بین بطنی در پایان دیاستول (IVSd)، دیواره بین بطنی در پایان سیستول (IVSs)، کسر کوتاه سازی بطن چپ (FS%)، حجم بطن چپ در پایان دیاستول (LVVed)، حجم بطن چپ در پایان سیستول (LVVes)، کسر خروجی قلبی (EF%)، حجم ضربه ای قلب (SV)، میزان خروجی قلب (CO)، زمان پیش از خروج خون از بطن چپ (PEP)، زمان خروج خون از بطن چپ (LVET)، فاصله زمانی بین شروع موج Q تا بسته شدن دریچه آئورت (QAVC)، حداکثر سرعت جریان خون دریچه میترال در دو موج (Mitral valve E and A waves velocity)، اینترگریتی دریچه آئورت (Aortic VTI) و حداکثر سرعت جریان خون دریچه آئورت (Aortic peak velocity). جدول ۱ نحوه محاسبه پارامترهای به دست آمده از فرمول را نشان می‌دهد. اطلاعات حاصل از این مرحله به‌عنوان اطلاعات پیش از تزریق ترامادول ثبت شد.

فاصله زمانی S تا T (S-T segment) و محور الکتریکی قلب (Electrical axis) بودند. برای رسیدن به نتایج دقیق‌تر، هر فاکتور پنج بار اندازه‌گیری شد و میانگین آن‌ها به عنوان عدد نهایی ثبت گردید.

تعداد ضربان قلب (HR): سه روش برای تعیین تعداد ضربان قلب از روی الکتروکاردیوگرام وجود دارد که در این مطالعه از روش زیر استفاده گردید: هر پنج مربع بزرگ ده‌تایی در نوار قلبی معادل سه ثانیه می‌باشد. تعداد کمپلکس‌های QRS در این زمان شمرده شد و سپس در عدد ۲۰ ضرب شد تا تعداد ضربان قلب در یک دقیقه محاسبه گردد.

موج P: برای محاسبه ارتفاع موج P، از خط ایزوالکتریک تا قله این موج تعداد مربع‌های کوچک شمرده و در ۰/۱ ضرب گردید. عدد حاصل بر حسب میلی ولت ثبت شد. در اندازه‌گیری زمان موج P، تعداد مربع‌های روی خط افقی در ۰/۰۲ ضرب گردید و زمان بر حسب ثانیه ثبت شد.

P-R interval: این زمان از ابتدای موج P تا ابتدای R در نظر گرفته شد. سپس تعداد مربع‌ها ضرب در ۰/۰۲ شد.

زمان QRS: از ابتدای Q تا انتهای S تعداد مربع‌ها در ۰/۰۲ ضرب شد.

موج R: در موج R فقط ارتفاع آن مهم است. از خط ایزوالکتریک تا قله R تعداد مربع‌ها شمرده و در ۰/۱ ضرب شد.

Q-T interval: این زمان از ابتدای Q تا انتهای S در نظر گرفته شد و در نهایت تعداد مربع‌ها در ۰/۰۲ ضرب گردید.

S-T segment: برای اندازه‌گیری قطعه S-T، تعداد مربع‌ها از انتهای S تا ابتدای T شمرده و در ۰/۰۲ ضرب شد.

موج T: در مورد این موج، مثبت بودن، منفی بودن یا دو فازی بودن بررسی گردید.

محور الکتریکی قلب: در بین شش اشتقاق تهیه شده، اشتقاقی که برآیند کمپلکس QRS آن نزدیک‌تر به صفر است، در نظر گرفته‌شد. اشتقاق عمود بر اشتقاق قبلی، محور الکتریکی قلب را تعیین می‌کند.

در ادامه حیوانات بر روی میز مخصوص اکوکاردیوگرافی قرار گرفته و توسط دو نفر همکار مقید می‌شدند. به‌صورتی که دست‌ها

جدول ۱. نحوه محاسبه برخی از پارامترهای اکوکاردیوگرافی.

پارامتر	فرمول
CO	SV×HR
EF%	$(LVVd-LVVs/LVVd) \times 100$
FS%	$((LVIDd-LVIDs)/LVIDd) \times 100$
LVVed	$7(LVIDd3)/(2.4+LVIDd)$
LVVes	$7(LVIDs3)/(2.4+LVIDs)$
QAVC	PEP+LVET
SV	LVVed-LVVes

از تزریق با ۱ ساعت بعد از تزریق و پارامتر QAVC صرفاً در زمان‌های قبل از تزریق با زمان ۱ ساعت بعد از تزریق بود. تغییرات در مورد مابقی پارامترهای اکوکاردیوگرافی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. جداول ۲ و ۳ بیانگر آنالیز توصیفی شاخص‌های به دست آمده از تصاویر اکوکاردیوگرافی می‌باشند.

همچنین در مطالعات الکتروکاردیوگرافی انجام شده در این طرح، شاخص‌های اختصاصی به صورت کلی از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند ولی به صورت انفرادی در دو مورد از سگ‌ها ایست سینوسی (Sinus arrest) در اثر تزریق ترامادول ایجاد شد. جدول ۴ آنالیز توصیفی شاخص‌های به دست آمده از تصاویر الکتروکاردیوگرافی را نشان می‌دهد.

بحث

امروزه در دامپزشکی با گسترده شدن مصرف داروهای ضد درد، توجه بیشتری به ترامادول معطوف شده است. از طرفی محدودیت کاربرد داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی به خصوص در حیوانات کوچک اهمیت این دارو را در گربه‌ها و سگ‌ها به مراتب افزوده است. از مصرف بالینی این دارو در دامپزشکی مدت زمان زیادی نمی‌گذرد، بنابراین بررسی اثرات مختلف این دارو بر روی اندام‌های مختلف بدن هنوز هم موضوع مهمی در پژوهش‌های گوناگون است. از طرفی مقدار مصرفی این دارو، وضعیت سلامتی حیوان و دیگر عوامل محیطی می‌تواند در بروز نتایج حاصله از بررسی‌های اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی تغییر ایجاد کند.

مرحله دوم: در این مرحله ترامادول به‌میزان ۳ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل وریدی در آنژیوکت تزریق گردید. بلافاصله بعد از تزریق ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت رکتوم حیوان اندازه‌گیری شد. سپس نوار قلب در شش اشتقاق و اکوکاردیوگرافی مانند مرحله قبلی انجام گردید. اطلاعات حاصل از این مرحله تحت عنوان اطلاعات زمان تزریق ثبت شد.

مرحله سوم: بعد از پایان مرحله دوم، سگ‌ها در اتاق سونوگرافی تنها گذاشته شدند و بعد از یک ساعت، مرحله سوم مطالعه کاملاً مشابه مراحل قبل شامل علائم حیاتی حیوان، اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی انجام شد.

در انتها نتایج به دست آمده از تصاویر اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی توسط نرم افزار آماری SPSS-20 مورد آنالیز قرار گرفت و اطلاعات عددی حاصل از سه مرحله آزمایش مورد مقایسه قرار گرفت و $P \leq 0.05$ به عنوان معنی‌داری بین داده‌ها تلقی گردید.

نتایج

در مورد ارزیابی‌های اکوکاردیوگرافی، پارامترهای LVVed، SV، LVVes، EF% و QAVC اختلاف معنی‌داری را در مراحل سه گانه اندازه‌گیری نشان می‌دادند ($P \leq 0.05$). از این میان فاکتورهای EF% و SV در زمان یک ساعت بعد از تزریق با دو زمان دیگر، فاکتور LVVed صرفاً بین دو زمان بلافاصله بعد از تزریق با ۱ ساعت بعد از تزریق، پارامتر LVVes بین دو زمان بلافاصله بعد

جدول ۲. آنالیز توصیفی شاخص‌های به دست آمده از تصاویر اکوکاردیوگرافی در سه زمان مورد مطالعه. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین زمان‌های مختلف می‌باشد ($P \leq 0.05$).

شاخص	مرحله	بزرگترین داده	میانگین	کوچکترین داده	P
IVSd	قبل از تزریق	۰/۹۸	۰/۸۵	۰/۷۵	۰/۷۶۳
	بلافاصله بعد از تزریق	۱/۰۴	۰/۸۶	۰/۷	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۱/۰۹	۰/۹۰۲	۰/۷۶	
IVSs	قبل از تزریق	۱/۳۶	۱/۱۸۴	۱	۰/۵۲
	بلافاصله بعد از تزریق	۱/۳۷	۱/۱۰۶	۰/۹	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۱/۳۷	۱/۱۹۲	۱/۰۲	
LVIDd	قبل از تزریق	۴/۰۵	۳/۸۷۶	۳/۷	۰/۹۹۷
	بلافاصله بعد از تزریق	۴/۲۸	۳/۸۶۶	۳/۲۶	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۴/۳۷	۳/۸۷۸	۳/۵۵	
LVIDs	قبل از تزریق	۲/۹۸	۲/۷۸۲	۲/۵۹	۰/۷۱
	بلافاصله بعد از تزریق	۲/۰۷	۲/۸۳۴	۲/۵۸	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۲/۹۷	۲/۷۶۲	۲/۶۲	
LVPWd	قبل از تزریق	۰/۹۱	۰/۸۱۸	۰/۶۳	۰/۶۹۱
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۹۸	۰/۸۲۸	۰/۷۱	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۹۷	۰/۸۴۲	۰/۹۳	
LVPWs	قبل از تزریق	۱/۱۸	۱/۱۰۸	۰/۹۶	۰/۱۱۱
	بلافاصله بعد از تزریق	۱/۳۷	۱/۱۴	۱/۰۳	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۱/۳۳	۱/۱۷۶	۱/۰۹	
LVVed	قبل از تزریق	۶۰/۳	۵۶/۶۶	۵۰	*۰/۰۰۸
	بلافاصله بعد از تزریق	۶۹/۲	۶۴/۶۹	۶۰/۱	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۶۷/۸	۶۴/۲۲	۵۴/۹	
LVVes	قبل از تزریق	۳۲/۲	۲۷/۶۴	۲۴/۴	*۰/۰۵۴
	بلافاصله بعد از تزریق	۳۶/۷	۳۲/۲۴۴	۲۷/۵	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۳۱/۱	۲۶/۵۴	۲۲/۸	
FS%	قبل از تزریق	۳۳/۶	۲۷/۹۶	۲۳/۸	۰/۰۹۸
	بلافاصله بعد از تزریق	۲۷/۲	۲۶/۶۲	۲۲/۲	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۳۳/۴	۲۸/۵۶	۲۵/۱	
EF%	قبل از تزریق	۵۶/۴	۵۱/۵	۴۴/۴	*۰/۰۰۴
	بلافاصله بعد از تزریق	۵۸/۵	۵۰/۱	۴۴/۱	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۶۲/۹	۵۸/۶۲	۵۲/۸	
SV	قبل از تزریق	۳۲/۶	۲۹/۰۲	۲۵/۶	*۰/۰۰۵
	بلافاصله بعد از تزریق	۳۸/۹	۳۲/۷۱۶	۲۶/۶	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۴۱/۶	۳۷/۶۸	۳۲/۱	
CO	قبل از تزریق	۳/۴۳	۲/۸۸۴	۲/۶۵	۰/۱۲۳
	بلافاصله بعد از تزریق	۳/۵۶	۳/۲۴	۲/۷۹	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۳/۶۳	۳/۲۰۲	۲/۶۹	

گرم/کیلوگرم ترامادول داخل رگی تجویز شد. این تزریق سبب افزایش خفیف فشار سرخرگی و نیز افزایش مقاومت عروقی شد، ولی تغییرات معنی‌داری را در تعداد ضربان قلب و پارامترهای اکوکاردیوگرافی ایجاد نکرد (۱۰). در واقع به این نتیجه رسیدند که ترامادول نوعی داروی سرکوب کننده خفیف قلبی است.

مقالات بسیاری در مورد اثرات مناسب ضد دردی ترامادول و اثرات جانبی آن در مقایسه با دیگر داروهای مخدر در انسان موجود می‌باشد (۲، ۵). Takaharu و همکاران در سال ۲۰۱۱ عوارض قلبی - عروقی ترامادول را در سگ‌های بیهوش شده با سووفلوران (sevoflurane) بررسی کردند. در آن مطالعه شش قلاده سگ با سووفلوران بیهوش شده و سپس برای هرکدام به میزان ۴ میلی

جدول ۳. آنالیز توصیفی شاخص‌های به دست آمده از تصاویر اکوکاردیوگرافی در سه زمان مورد مطالعه. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین زمان‌های مختلف می‌باشد ($P \leq 0.05$).

شاخص	مرحله	بزرگترین داده	میانگین	کوچکترین داده	P
PEP	قبل از تزریق	۰/۰۶۶	۰/۰۶۰۶	۰/۰۶	۰/۲۱۷
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۰۷	۰/۰۶۶۶	۰/۰۶	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۰۷	۰/۰۶۶	۰/۰۶	
LVET	قبل از تزریق	۰/۲	۰/۱۹۲	۰/۱۸	۰/۲۱۷
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۲	۰/۱۹۷	۰/۱۹	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۲۲	۰/۲۰۴	۰/۱۹۵	
QAVC	قبل از تزریق	۰/۲۶	۰/۲۵۳	۰/۲۴	*۰/۰۷۹
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۲۷	۰/۲۶۳	۰/۲۵۹	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۲۸	۰/۲۷۰	۰/۲۶	
E peak velocity	قبل از تزریق	۱۵۹/۷۳	۱۴۷/۴۸	۱۳۸/۸۷	۰/۱۶
	بلافاصله بعد از تزریق	۱۵۸/۲۵	۱۴۸/۵۰۴	۱۳۵/۳۴	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۱۶۲/۳	۱۵۰/۷۱۶	۱۴۳/۴	
A peak velocity	قبل از تزریق	۸۱/۶۴	۷۲/۴۳	۵۹/۹۶	۰/۱۸۰۸
	بلافاصله بعد از تزریق	۸۳/۸۶	۷۳/۷۴۶	۶۱/۶۷	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۸۰/۹۹	۷۲/۶۴۶	۶۰/۶۶	
Aortic VTI	قبل از تزریق	۲۰/۳	۱۷/۹۲	۱۵/۱	۰/۱۵۹
	بلافاصله بعد از تزریق	۲۱/۹	۱۹/۲۳	۱۷/۵	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۲۰/۹	۱۹/۸۶۶	۱۹/۸	

جدول ۴. آنالیز توصیفی شاخص‌های به دست آمده از تصاویر الکتروکاردیوگرافی در سه زمان مورد مطالعه.

شاخص	مرحله	بزرگترین داده	میانگین	کوچکترین داده	P
ضربان قلب	قبل از تزریق	۱۱۵	۹۸/۷۵	۸۰	۰/۰۶۲
	بلافاصله بعد از تزریق	۱۱۵	۹۸/۷۵	۸۰	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۱۰۰	۸۵	۸۰	
P-R Interval	قبل از تزریق	۰/۲	۰/۱۳	۰/۱	۰/۰۵
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۱۲	۰/۱۱	۰/۰۸	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۱۵	۰/۱۱۵	۰/۱	
QRS	قبل از تزریق	۰/۰۶	۰/۰۵۵	۰/۰۵	۰/۳۳۳
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۰۶	۰/۰۵۵	۰/۰۴	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۰۶	۰/۰۵۵	۰/۰۴	
R Amplitude	قبل از تزریق	۰/۷۸	۰/۵۸۳	۰/۷	۰/۲۴۲
	بلافاصله بعد از تزریق	۱/۱	۰/۹۱۲	۰/۶۵	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۱/۲	۰/۰۱۲	۰/۷	
Q-T Interval	قبل از تزریق	۰/۲۴	۰/۲۲	۰/۲۱	۰/۶۲۷
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۲۵	۰/۲۳۲	۰/۲۲	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۲۶	۰/۲۳۲	۰/۱۷	
S-T Segment	قبل از تزریق	۰/۱۲	۰/۰۹۵	۰	۰/۷۷۲
	بلافاصله بعد از تزریق	۰/۱۲	۰/۰۹۵	۰/۰۶	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۰/۱۲	۰/۱	۰/۰۷	
Electrical Axis	قبل از تزریق	۹۰	۸۲/۵	۶۰	۰/۳۹۱
	بلافاصله بعد از تزریق	۹۰	۶۷/۵	۳۰	
	۱ ساعت بعد از تزریق	۹۰	۷۵	۶۰	

حاضر نیز می‌توان نتیجه گرفت که ترامادول موجب افزایش قدرت انقباضی قلب و افزایش برون ده قلبی و نیز افزایش بازده قلبی گردیده است. در همه موارد فوق مکانیسم اثر ترامادول یکسان بوده و با اتصال به گیرنده‌های مو که گیرنده‌های درد هستند، مانع باز جذب نوراپینفرین و سروتونین شده و به این صورت اثرات ضد دردی خود را آشکار می‌کند. با توجه به نقش ضد دردی ترامادول و استفاده از آن پس از عمل جراحی، این تغییر کارکرد قلب در جهت افزایش بسیار مفید و حائز اهمیت می‌باشد. به این دلیل که بعد از عمل جراحی به علت استفاده از داروهای بیهوشی و همچنین خونریزی‌های هنگام عمل، فشار خون حیوان کاهش پیدا می‌کند. در مجموع اغلب داروهای اوبیوئیدی هیچ نوع تأثیر قابل توجه مستقیمی به جز برادی کاردی بر قلب ندارند، فشار خون به طور معمول در افرادی که ترامادول دریافت می‌کنند به خوبی حفظ می‌شود مگر آنکه سیستم قلبی-عروقی تحت استرس قرار گیرد، که در این حالت ممکن است فشار خون کاهش یابد. همچنین اثر ثابتی از این دارو بر برون ده قلبی دیده نشده و نوار قلبی نیز تغییرات محسوسی نشان نمی‌دهد (۷).

در مطالعات الکتروکاردیوگرافی انجام شده در این طرح، تغییرات شاخص‌های اختصاصی آن به صورت کلی معنی‌دار نبود ولی به صورت انفرادی در دو مورد از حیوانات ایست سینوسی در اثر تزریق ترامادول ایجاد شد. همان‌طور که گفته شد ترامادول نوعی داروی ضد درد مخدر صنعتی است و مخدرها به دلیل کاهش تون سمپاتیک و افزایش تون عصب واگ دارای اثر مهار روی سیستم قلبی-عروقی هستند. زیرا تحریک عصب واگ ضربان قلب را کاهش می‌دهد و تحریک شدید آن حتی ممکن است منجر به ایست قلبی شود (۸). پاپانه‌های عصب واگ در محل گره ضربان ساز قلب یک واسطه شیمیایی را به نام استیل کولین آزاد می‌کنند که فعالیت قلب را کاهش می‌دهد و به نظر می‌رسد که ایست سینوسی به وجود آمده در اثر تزریق ترامادول به این علت باشد، هرچند که تأیید آن نیاز به مطالعات تکمیلی دارد.

نتیجه گیری نهایی: محدودیت کاربرد داروهای ضدالتهاب

غیر استروئیدی و نیز اثر ضد دردی ترامادول، موجب توجه بیشتر به این دارو شده است. مصرف هر دارویی زمانی مفید است که عوارض جانبی کمتری را در مقایسه با سایر داروها ایجاد کند. به‌منظور استفاده گسترده از ترامادول و اهمیت این موضوع، باید از ایمن بودن این دارو اطمینان حاصل کرد.

مطالعه حاضر نتایج برعکس مطالعه فوق را نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر ترامادول موجب افزایش قدرت انقباضی قلب و افزایش معنی‌دار شاخص‌های SV، QAVC و LVVed شد. Monteiro و همکاران در سال ۲۰۰۹ مطالعه مقایسه‌ای اثر ضد دردی مورفین، متادون، بوتورفانول و ترامادول در ترکیب با آسه پرومازین را در سگ انجام دادند. تعداد ضربان قلب در ترکیب ترامادول-آسه پرومازین و بوتورفانول-آسه پرومازین کاهش پیدا کرد ولی تغییر فشار خون سرخرگی در مورد ترکیب ترامادول-آسه پرومازین از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (۸). در مطالعه حاضر تزریق تکی ترامادول موجب تغییر معنی‌دار در ضربان قلب حیوانات نشد که کاملاً مشابه نتایج مطالعه Chantal و همکاران در سال ۲۰۰۸ می‌باشد (۶). Nishioka در سال ۱۹۷۹ تأیید کرد که تزریق ترامادول با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم، در زمان‌های ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از تزریق موجب کاهش انقباض پذیری عروق در سگ‌های هوشیار شده و باعث سرکوب خفیف عضله قلبی می‌شود (۹). در مطالعه حاضر نیز تزریق ترامادول موجب افزایش قدرت انقباضی قلب تا یک ساعت بعد از تزریق شد. بررسی عوارض احتمالی قلبی متعاقب تزریق ترامادول در حیوانات دیگر نیز انجام گرفته است. به عنوان مثال Raina و همکاران در سال ۲۰۰۸ تغییرات الکتروکاردیوگرافی قلب را متعاقب تزریق عضلانی ترامادول (۱ میلی گرم/کیلوگرم) در بزهای کاگانی (Kagani) بررسی کردند، که در آن مطالعه شاخص‌های نوار قلب، قبل و بعد از تزریق دارو تغییرات معنی‌داری را نشان ندادند (۱۲) که از این نظر با نتایج الکتروکاردیوگرافی مطالعه حاضر هم راستا می‌باشند. از طرفی Egger و همکاران در سال ۲۰۰۹ گزارش کردند که کاهش زودگذر اما معنی‌دار تعداد ضربان قلب بلافاصله بعد از تزریق ۴/۴ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل وریدی در خرگوش‌های بیهوش شده با ایزوفلوران رخ می‌دهد (۳). همچنین در مطالعات انسانی، Mildh و همکاران در سال ۱۹۹۸ اثر ترامادول و مپریدین (Meperidine) را بررسی کردند، که در مطالعه آن‌ها تغییرات معنی‌داری در تعداد ضربان قلب و فشار خون سرخرگی مشاهده نشد (۷).

بررسی مطالعات گذشته اثرات متفاوتی از ترامادول را بر سیستم قلبی-عروقی را مورد توجه قرار داده است. برخی کاهش ضربان قلب و فشار خون سرخرگی را گزارش کرده‌اند، در حالیکه برخی مطالعات حاکی از افزایش این شاخص‌ها می‌باشند. برخی دیگر نیز اختلاف معنی‌داری را گزارش نکرده‌اند. با توجه به مطالعه

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از همکاری های ارزشمند اعضای هیئت علمی بیمارستان تخصصی دام های کوچک دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران و کارشناسان بخش های رادیولوژی و جراحی

(مهندس داوود فسخودی و مهندس عیسی نژاد) و همه افرادی که در اجرای این طرح یاری رساندند کمال سپاس و قدردانی را دارند.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

References

- Braga, K.V., Fantoni, D.T. (2005). Evaluation of tramadol, an "atypical" opioid analgesic in the control of immediate postoperative pain in dogs submitted to orthopedic surgical procedures. *Braz J Vet Res Anim Sci*, 42(4), 250-258. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2005.26418>
- Côrea Natalini, C., da Silva Polydoro, A., Crosignani, N. (2007). Antinociceptive effects of epidural tramadol administration in dogs as an analgesic technique for experimental stifle surgery. *Acta Sci Vet*, 35(2), 189-195.
- Egger, C.M., Souza, M.J., Greenacre, C.B., Cox, S.K., Rohrbach, B.W. (2009). Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. *Am J Vet Res*, 70(8), 945-9. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.8.945>
- Hallowell, G., Potter, T.J., Bowen, I.M. (2007). Methods and normal values for echocardiography in adult dairy cattle. *J Vet Cardiol*, 9 (2), 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2007.10.001> PMID: [18037362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037362/)
- Krantz, M.J., Garcia, J.A., Mehler, P.S. (2005). Tramadol associated pericarditis. *Int J Cardiol*, 99(3), 497-499. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.075> PMID: [15771942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15771942/)
- McMillan, C.J., Livingston, A., Clark, C.R., Dowling, P.M., Taylor, S.M., Duke, T., Terlinden, R. (2008). Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Can J Vet Res*, 72(4), 325. PMID: [18783021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18783021/)
- Mildh, L.H., Leino, K.A., Kirvelä, O.A. (1999). Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. *J Clin Anesth*, 11(4), 310-316. PMID: [10470633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470633/)
- Monteiro, E.R., Junior, A.R., Assis, H.M.Q., Campagnol, D. Quitzan, J.G. (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 36(1), 25-33. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x> PMID: [19121156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19121156/)
- Nishioka, K. (1979). The effect of non-narcotic analgesic, tramadol, on cardiac contractility in dog. *Toho J Exper Med*, 128(4), 401-402.
- Takaharu, I., Noamichi, T., Kodai, K., Tomohito, I., Jun, T., Kenjiro, M., Mohammed, U., Hiroki, I., Kazuto, Y. (2007). Cardiovascular effects of tramadol in dogs anaesthetized with sevoflurane. *J Vet Med Sci*, 73(12), 1603-1609.
- Thomas, W.B., Gaber, C.E., Jacob, G.J., Kaplan, P.M., Lombard, C.W., Moise, N.S., Moses, B.L. (1993). Recommendation for standards in transthoracic two dimensional echocardiography in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 7(4), 247-252. PMID: [8246215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8246215/)
- Verma, P.K., Raina, R., Pankaj, N.K. (2008). Effects of tramadol on electrocardiogram, mean electrical axis and respiration in Kagani goats (*Capra hircus*). *Ir J Pharmacol Therap*, 7(2), 157-160.



Assessment of Echocardiographic and Electrocardiographic Effects of Tramadol Administration in Dog

Majid Masoudifard¹, Fereydoon Saberi Afshar¹, Mohammad Reza Esmailinejad¹, Asemeh Mahmoudi²

¹ Department of Surgery and Radiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

² Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

doi [10.22059/jvr.2019.267699.2862](https://doi.org/10.22059/jvr.2019.267699.2862)

Received: 24 February 2020, Accepted: 4 May 2020

Abstract

BACKGROUND: Nowadays, due to widespread usage of anti-pain drugs, more attention is being paid to tramadol, although it has only been recognized rather recently in veterinary medicine. Therefore, evaluation of its effects on various organs is a principal issue.

OBJECTIVES: The aim of present study was to investigate cardiac function change following administration of tramadol using electrocardiography and echocardiography.

METHODS: Five healthy dogs aged 3-5 years and weighting 20-26 kg were selected for study. To check the health of animals, clinical and laboratory examinations were performed. Then animals were kept for 2 weeks and vaccination and anti parasite therapy were prescribed for them. This study was conducted in 3 stages and ECG and echocardiography were recorded: before tramadol injection, immediately after injection and one hour after that. Parametric data analysis of variance with repeated measure was conducted using SPSS version 20.

RESULTS: Along evaluated parameters, only left ventricular volume in end-diastole and end-systole, time interval between the Q wave to aortic valve closure, stroke volume and ejection fraction showed significant difference between the three stages.

CONCLUSIONS: In conclusion, tramadol shows remarkable anti-pain effects with low cardiac side-effects in comparison to other opioid drugs. However, more studies are needed due to the importance of this subject.

Keywords: Tramadol, Echocardiography, Electrocardiography, Heart, Dog

Copyright © 2020. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution- 4.0 International License which permits Share, copy and redistribution of the material in any medium or format or adapt, remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially.

Corresponding author's email: mmfard@ut.ac.ir Tel/Fax: 021-66933222

How to cite this article:

Masoudifard, M., Saberi Afshar, F., Esmailinejad, M., Mahmoudi, A. (2020). Assessment of Echocardiographic and Electrocardiographic Effects of Tramadol Administration in Dog. J Vet Res, 75(3), 348-356.
<https://doi.org/10.22059/jvr.2019.267699.2862>

Figure Legends and Table Captions

Table 1. List of the calculated parameters with each specific formula.

Table 2. Results of cardiac parameters from echocardiographic planes in three stages of experiment.

Table 3. Results of cardiac parameters from echocardiographic planes in three stages of experiment.

Table 4. Results of parameters from electrocardiographic images in three stages of experiment.