

การศึกษาเพื่อตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของทรามาคอลและสารเมตาบอไลต์เอ็มหนึ่ง ในพลาสมาและนม น้ำเหลืองในแม่สุนัขที่ได้รับการศัลยกรรมผ่าคลอด จำนวน 10 ตัว ภายหลังจากให้ ยาทรามาคอลขนาด 4.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ หลังจากถูกสุนัขตัวสุดท้ายถูกนำ ออกจากมดลูก และทำการเก็บตัวอย่างเลือด 3 มิลลิลิตรและนม น้ำเหลือง 3 มิลลิลิตรที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 และ 6 ชั่วโมง หลังการให้ยา และนำไปตรวจวัดระดับยาทรามาคอลและสารเมตาบอไลต์ เอ็มหนึ่ง ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง (HPLC) ชนิดรีเวอร์สเฟสโดยมีเครื่อง ตรวจวัดแบบฟลูออเรสเซนซ์ จากผลการวิจัยพบว่า ระดับความเข้มข้นของทรามาคอลในพลาสมา สูงสุดเวลาอ้างอิงที่ 0 (12,351.00 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 19,383-5,318)) และระดับความเข้มข้น จะลดลงอย่างรวดเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชั่วโมงที่ 0.5 ($p < 0.05$) และลดลงอย่างต่อเนื่องใน ชั่วโมงที่ 1 ถึง 6 ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในขณะที่ ตรวจพบความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์เอ็มหนึ่งในพลาสมาสูงสุดในชั่วโมงที่ 0.5 (191.14 นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตร (95%CI: 268.39-113.90)) และพบการลดลงของระดับความเข้มข้นอย่างต่อเนื่องในชั่วโมงที่ 1 ถึง 3 และลดลงน้อยกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถตรวจวัดได้ (< 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในชั่วโมงที่ 4 ถึง 6 ตามลำดับ ผลความเข้มข้นของยาทรามาคอลในนม น้ำเหลืองสูงสุดในชั่วโมงที่ 0.5 (2,836.10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95% CI: 4,105.80-1,566.30)) และพบการลดลงอย่างต่อเนื่องอย่าง ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในชั่วโมงที่ 1 ถึง 3 และมีค่าน้อยกว่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่ สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างถูกต้อง (< 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในชั่วโมงที่ 4 ถึง 6 ตามลำดับ ในขณะที่ระดับความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์เอ็มหนึ่งในนม น้ำเหลืองสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ ชั่วโมงอ้างอิงที่ 0 โดยมีระดับความเข้มข้นเท่ากับ 137.92 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 183.21-95.90) และความเข้มข้นที่ตรวจพบมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และสูงสุดที่เวลา 0.5 ชั่วโมง คือ 295.55 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 442.22-148.90) และลดลงอย่างต่อเนื่องจนมีค่าน้อยกว่า ระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างถูกต้อง (< 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในชั่วโมงที่ 4 ถึง 6 ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์เอ็มหนึ่งในนม น้ำเหลือง จะสูงกว่าความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์เอ็มหนึ่งในพลาสมาในทุกช่วงเวลา ผลการศึกษาความสัมพันธ์ สถิติทดสอบสหสัมพันธ์ของเพียร์สัน พบว่าระดับความเข้มข้นของทรามาคอลในพลาสมาและ ทรามาคอลในนม น้ำเหลืองมีความสัมพันธ์กันในเชิงบวกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชั่วโมงที่ 1.5 ถึง 6 ($r = 0.83, 0.62, 0.91, 0.85, 0.82$ และ 0.85 ตามลำดับ) และระดับความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์ เอ็มหนึ่งในพลาสมาและสารเมตาบอไลต์เอ็มหนึ่งในนม น้ำเหลืองมีความสัมพันธ์กันในเชิงบวก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชั่วโมงอ้างอิงที่ 0 ถึง 2 ชั่วโมง ($r = 0.89, 0.73, 0.69, 0.86$ และ 0.78 ตามลำดับ) จากการวิจัยครั้งนี้สรุปได้ว่า เพื่อความปลอดภัยของลูกสุนัขแรกคลอด ควรเริ่มให้ลูกสุนัขกินนมจาก แม่สุนัขที่ได้รับการฉีดยาทรามาคอลเพื่อลดปวดได้อย่างน้อย 3 ชั่วโมง นอกจากนี้ควรทำการศึกษา เพื่อหาช่วงระยะเวลาปลอดภัยและพิษวิทยาของทรามาคอลและสารเมตาบอไลต์เอ็มหนึ่งในลูกสุนัข ต่อไป

The purpose of this study was to determine the concentration of tramadol and active metabolite *o*-desmethytramadol (M1) concentrations in plasma and in colostrum. Tramadol in a dose of 4.4 mg/kg was given intravenously after removing the last puppy from the uterus in 10 bitches, admitted for cesarean section. Three milliliters of plasma and colostrum were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 and 6 hr after drug administration. All samples were analyzed by reversed phase HPLC with fluorescence detection to measure the tramadol and *o*-desmethytramadol (M1) concentrations. The results showed plasma tramadol concentrations were highest at 0 hr (12,351.00 ng/ml (95%CI: 19,383-5,318)), and significantly decreased at 0.5 hr ($p < 0.05$). Plasma tramadol levels continued decreasing from 1 to 6 hr without significantly different. Meanwhile, the highest level of M1 in plasma was found at 0.5 hr (191.14 ng/ml (95%CI: 268.39-113.90)) and decreasing from 1 to 3 hr. Plasma M1 concentration was less than detection limit (< 20 ng/ml) at 4 to 6 hr. The highest level of tramadol in colostrum was found at 0.5 hr (2,836.10 ng/ml (95%CI: 4,105.80-1,566.30)), and continuously decreased from 1 to 3 hr.

The concentrations of tramadol in colostrum were less than the limit of detection (< 30 ng/ml) at 4 to 6 hr. Meanwhile, the levels of M1 in colostrum were highest at 0 hr (137.92 ng/ml (95%CI: 183.21-95.90)) and significantly increased ($p < 0.05$) at 0.5 hr, at 295.55 ng/ml (95%CI: 442.22-148.90). The colostral M1 concentrations were found under the limit of detection (< 20 ng/ml) at 4 to 6 hr, respectively. In addition, the concentrations of M1 in colostrum were higher than M1 in plasma all time points. There was significantly correlated between the concentrations of tramadol in plasma and those in colostrum from hr 1.5 to 6 ($r = 0.83, 0.62, 0.91, 0.85, 0.82$ and 0.85 , respectively). Likely, the concentrations of M1 in plasma and those in colostrum were significantly correlated from hr 0 to 2 ($r = 0.89, 0.73, 0.69, 0.86$ and 0.78 , respectively). From this study, we recommended that breast feeding to puppy should be allowed at least 3 hrs after tramadol administration for post operative analgesia. Furthermore, safety period and toxicology of tramadol and its metabolites in puppy should be further investigated.