

## Torakotomi sonrası analjezide, intravenöz tramadol ile hasta-kontrollü analjezi ve devamlı infüzyonun karşılaştırılması

### *Comparison of patient-controlled analgesia and continuous infusion with intravenous tramadol in post-thoracotomy analgesia*

Gönül Sağıroğlu<sup>1</sup>, Burhan Meydan<sup>1</sup>, İlker İskender<sup>2</sup>, Mustafa Küpeli<sup>2</sup>, Mine Demir<sup>2</sup>,  
Aysun Mısırhoğlu<sup>2</sup>, Çağatay Tezel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğ. ve Ar. Hast. Anestezi Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğ. ve Ar. Hast. Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 06.04.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 06.07.2011

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, torakotomi sonrası analjezide, intravenöz hasta kontrollü analjezi ve devamlı intravenöz infüzyonla uygulanan tramadolün analjezik etkinliği, tüketimi ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Elektif torakotomi uygulanacak 40 olgu çalışmaya alındı. Grup I'deki olgulara 100 mg yükleme dozu, 5 mg saat-1 bazal infüzyon, 20 mg bolus dozu, 5 dk kilit süresi, 4 saat limitli 300 mg tramadol uygulandı. Grup II'deki olgulara 100 mg yükleme dozunu takiben 12 mg saat-1 devamlı infüzyon uygulandı. Postoperatif yoğun bakım ünitesinde 0,4,16,24. saatlerde Visual Analog Skala (VAS) ve sedasyon skorları sorgulandı. 0,1,2,4,8,16,24. saatlerde sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, periferik O<sub>2</sub> satürasyonu, solunum sayısı kaydedildi. Yirmidört saat sonunda tüketilen tramadol miktarı ve komplikasyonlar değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup içinde başlangıca göre diğer saatler karşılaştırıldığında, 4. saatten başlayarak tüm zamanlarda VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi (p<0.001). Grup içinde başlangıca göre diğer saatler karşılaştırıldığında 4. saatten başlayarak tüm zamanlarda sedasyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi (p<0.001). Total tramadol tüketimi grup I'de (374.2±132.5 mg), grup II'ye göre (292.4±80.1 mg) anlamlı derecede yüksekti (p<0.05). Grup I'de dört hastada hipotansiyon gözlemlendi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

**Sonuç:** Torakotomi sonrası analjezide her iki yöntemle uygulanan tramadol ile etkin analjezi sağlanabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Torakotomi, hasta kontrollü analjezi, intravenöz tramadol

#### ABSTRACT

**Objectives:** We aimed to compare the consumption, and analgesic and adverse effects of tramadol that given via continuous intravenous infusion and intravenous patient-controlled analgesia.

**Materials and methods:** Forty patients who planned for elective thoracotomy were included in this study. Group I patients received 100 mg loading dose, 5 mg hour-1 basal infusion, 20 mg bolus dose, 5 minutes locked out time, 4 hours limit of 300 mg tramadol. Group II patients received 100 mg loading dose followed by continuous infusion of 12 mg hour-1. Visual Analogue Scale (VAS) scores and sedation scores were determined at postoperative 0, 4, 16, 24<sup>th</sup> hours. Systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure, respiratory rate, heart rate, peripheral O<sub>2</sub> saturation scores were recorded at postoperative 0,1,2,4,8,16,24<sup>th</sup> hours. After 24 hours complications and amount of used tramadol were recorded.

**Results:** A significant decrease was observed in VAS scores starting from the fourth hour compared to all other times in both groups (p<0.001). When the beginning time and the other times in groups was compared, there was a statistically significant decreasing observed in sedation scores starting from the 4<sup>th</sup> hour to all other times (p<0.001). Total tramadol consumption in group I (374.2±132.5 mg) was found to be significantly higher compared with group II (292.4±80.1 mg) (p<0.05). Hypotension was observed in four patients in group I and this difference was statistically significant (p<0.05).

**Conclusion:** We concluded that tramadol given both intravenous methods was effective for analgesia after post-thoracotomy pain.

**Key words:** Thoracotomy, patient controlled analgesia, intravenous tramadol

## GİRİŞ

Torakotomi sonrası ağrı toraks cerrahisinde postoperatif komplikasyonların bilinen en önemli nedenidir.<sup>1</sup> Yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda mobilizasyon gecikmekte, düzenli solunum yerine takipneik ve yüzeysel solunum ortaya çıkmaktadır. Bu olumsuzluklar doku oksijenasyonunda bozulma, atelektazi, derin ven trombozu gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Şiddetli ağrı nedeniyle plazmada artan katekolamin düzeyleri, sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artmasına neden olarak, özellikle koroner arter hastalığı olanlarda ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Torakotomi sonrası ağrının etkin bir analjeziyle giderilmesi, iyileşmeyi hızlandırarak komplikasyon oranını azaltmaktadır.<sup>2</sup>

Hastalar intravenöz (iv), intramüsküler veya subkutan opioid uygulamalarıyla karşılaştırıldığında iv hasta kontrollü analjezi (HKA)'yi tercih etmektedirler. Geleneksel analjezik rejimlerine kıyasla iv HKA üstün bir postoperatif analjezi sağlar, pulmoner komplikasyon riskini azaltır ve hasta memnuniyetini artırır.<sup>3</sup>

Çalışmamızda, torakotomi sonrası analjezide, iv HKA ve devamlı infüzyonla uygulanan tramadolün analjezik etkinliği, tüketimi ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul izni ve hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra çalışma başlatıldı. Akciđer kanseri nedeniyle pnömonektomi veya lobektomi uygulanan, Amerikan Anestezistler Derneği'nin (American Society of Anesthesiologists: ASA), olguların cerrahi sonrası fiziksel durumunu belirlemek için hazırladığı sınıflamaya göre ASA I-III grubuna giren 40 olgu prospektif çalışmaya dahil edildi ve randomize olarak 20 kişilik iki gruba ayrıldı. Grup I (HKA grubu)'e HKA cihazı (CADD-Legacy PCA) ile 100 mg yükleme dozunu takiben 5 mg ml-1 olacak şekilde hazırlanan solüsyondan 5 mg saat-1 bazal infüzyon, 20 mg bolus doz, kilit süresi 5 dk, 4 saatlik maksimum doz 300 mg olacak şekilde uygulandı. Grup II (İV grup)'ye 100 mg yükleme dozunu takiben, 100 ml serum fizyolojik içerisinde 400 mg tramadol olacak şekilde hazırlanan solüsyondan 12 mg saat-1 devamlı infüzyon uygulandı.

Tüm hastalar, preoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri VAS cetveli ve HKA cihazı hakkında bilgilendirildi. HKA cihazını kullanamayacak durumda olan, belirgin kardiyovasküler veya psikiyatrik bozukluğu olan, çalışma ilacına karşı alerjisi olduğu bilinen, girişimi reddeden ve solunum fonksiyon testleri sınırdaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulara preoperatif dönemde premedikasyon uygulanmadı. Anestezi induksiyonu 1µg kg-1 fentanil, 5-7 mg kg-1 tiyopental ve 0.1 mg kg-1 vekuronyum ile sağlandı, çift lümenli tüple entübasyon gerçekleştirildi. İdamede %100 oksijen, %1-2 isofluran, 0.03 mg kg-1 vekuronyum ve 50 µg saat-1 fentanil kullanıldı. Ameliyat bitimini takiben postoperatif yoğun bakım ünitesine alınan hastalara 0. saatteki 100 mg yükleme dozu takiben tramadol infüzyonuna başlandı.

VAS dereceleri ve sedasyon skorları 0, 4, 16, 24. saatlerde sorgulandı. VAS hastaların ağrı düzeylerinin sözel olarak değerlendirilmesinde kullanılan skaladır. Hastalardan hiç ağrısının olmamasını 0 puan, duyabileceği dayanılmaz ağrıyı 10 puan olarak derecelendirmesi istendi.

Sedasyon için "Sedasyon Skoru" (0=spontan gözler açık, 1=sözlü uyarı ile gözler açık, 2=gözler zorla açık, 3=gözlerini açamıyor, uyuyor) kullanıldı. Sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), solunum sayısı (SS), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerleri 0, 1, 2, 4, 8, 16, 24. saatlerde kaydedildi. Her iki grupta da 24 saat süresince tüketilen total tramadol miktarları ile hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu, bulantı-kusma ve kaşıntı gibi komplikasyonlar kaydedildi. Grupların anestezi ve cerrahi süreleri de kaydedildi.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 programı kullanıldı. Demografik verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında 'Independent-Samples T Test' kullanıldı. Gruplar arası VAS ve sedasyon skorlarının karşılaştırmalarında 'Mann-Whitney U Test', grup içerisinde zamana bağlı değişim için 'Wilcoxon Signet Ranks Test', yan etkilerin karşılaştırılmasında ise 'Chi-Square Test' kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma şeklinde sunuldu. Olasılık değerinin p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

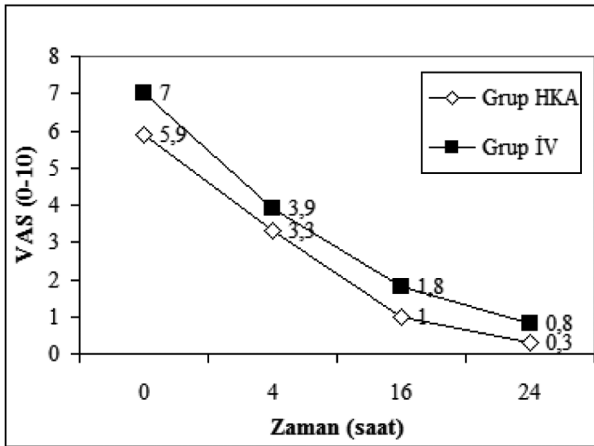
Her iki grubun demografik verileri ve ASA skorları benzer bulundu (Tablo 1). Gruplar arasında OAB, KAH, solunum sayıları ve SpO<sub>2</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 1.** Hastalara ait demografik veriler ve ASA skoru.

	Grup HKA (n=20)	Grup İV (n=20)
Yaş (yıl)	55±12	46±15
Cinsiyet (K/E)	4/16	9/11
Ağırlık (kg)	73±12	69±15
Boy (cm)	168±6	169±11
ASA (I/II/III)	9/8/3	12/5/3

**Grup HKA:** Hasta kontrollü analjezi grubu, **Grup İV:** İntravenöz grup. **ASA:** Amerikan Anestezistler Derneği.  $p>0.05$ .

Gruplar arasında VAS değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Grup içinde başlangıca göre diğer saatler karşılaştırıldığında, 4. saatten başlayarak tüm zamanlarda VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi ( $p<0.001$ ) (Grafik 1). Gruplar arasında sedasyon skorları açısından anlamlı fark bulunmadı. Grup içinde başlangıca göre diğer saatler karşılaştırıldığında, 4. saatten başlayarak tüm zamanlarda sedasyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi ( $p<0.001$ ).



**Grafik 1.** Her iki grubun VAS değerleri

**Grup HKA:** Hasta kontrollü analjezi grubu, **Grup İV:** İntravenöz grup. Çalışma gruplarında VAS ile değerlendirilen postoperatif ağrı skorları. **VAS 0. saat:**  $p>0.05$ , **VAS 4-24. saat:**  $p<0.001$

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde, grup I'de dört (%20) hastada gözlenen hipotansiyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Grup I'de bir (%5) hastada saptanan bradikardi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Her iki gruptan beş (%25) hastada gözlenen bulantı ve kusma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Postoperatif 24 saatlik dönemde komplikasyonlar.

	Grup HKA (n=20)	Grup İV (n=20)
Hipotansiyon	4*	0
Bradikardi	1	0
Bulantı ve kusma	5	5

\*  $p<0.05$  Gruplar arası karşılaştırma

Grup HKA: Hasta kontrollü analjezi grubu, Grup İV: İntravenöz grup.

Total tramadol tüketimi 24. saatte grup I'de (374.2±132.5 mg), grup II'ye (292.4±80.1 mg) göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Anestezi süresi grup I'de 210.7±66.3 dk, grup II'de 232.2±74.6 dk, cerrahi süre grup I'de 177.2±63.2 dk, grup II'de 198.5±73.1 dk olarak bulundu. Gruplar arasında anestezi süresi ve cerrahi süre açısından anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Torakotomi sonrası ağrı toraks cerrahisinde postoperatif komplikasyonların bilinen en önemli nedenidir. Yetersiz ventilasyon sonunda öksürük, ateletaksi, mukus birikmesi, hipoksi, pulmoner enfeksiyon kaçınılmazdır. Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine yol açar.<sup>4</sup>

Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde parenteral opioid uygulaması birçok hastada güvenli olarak kullanılmasına karşın solunum depresyonu, bulantı ve bağırsak disfonksiyonuna neden olabilir.<sup>1</sup>

Tramadol HCL, akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan santral etkili bir analjeziktir. Analjezik etkisinde hem opioid hem de non-opioid mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Solunum ve kardiyovasküler sisteme etkileri yönünden güvenli olması, bağımlılık yapma potansiyelinin düşük ol-

ması ve major organ toksisitesine neden olmaması gibi özellikleri nedeniyle uzun süreli analjezi sağlamak için de uygun bir ajandır.<sup>5</sup>

İlaç yoğunluğundaki ani düşmeleri önlemek için devamlı iv infüzyonlar tercih edilmelidir. Ancak solunum depresyonu riski nedeniyle, sistemik opioid uygulaması yakın takip edilebilecek hastalarda kullanılmalıdır.<sup>6</sup>

Major cerrahiler sonrası ağrı tedavisinde HKA yöntemi ile kullanılan tramadolün etkin bir analjezi sağlayabilmesi, seçilen doz ve doz aralıklarına da bağlıdır. De Witte ve ark.<sup>7</sup> kilit süresi 5 dk, bolus 24 mg iv tramadol uygulaması ile yeterli analjezi sağlamıştır. Diğer bir seride 0,5 mg kg-1 yükleme dozunu takiben, bolus 2 mg, kilit süresi 30 dk, 15 mg saat-1 iv tramadol infüzyonu uygulanmış ve etkin postoperatif analjezi elde edilmiştir.<sup>8</sup> Balci'nin serisinde<sup>9</sup> 1 mg kg-1 tramadol yükleme dozunun ardından 20 mg bolus doz, 5 dk kilit süresi, 10 mg saat-1 tramadol infüzyonu ile benzer analjezik etkinlik sağlanmış ve tramadol tüketimi  $409 \pm 7.06$  mg olarak bildirilmiştir. Diğer başka bir seride bolus dozu 20 mg, kilit süresi 15 dk tramadol uygulaması ile yeterli analjezi sağlanmış ve tramadol tüketimi  $267,0 \pm 91,4$  mg olarak bulunmuştur.<sup>10</sup> Türe'nin serisinde<sup>11</sup> tramadol yükleme doz 1-1,5 mg kg-1, bolus 20 mg, kilit süresi 8 dk olacak şekilde kullanılmış ve etkin postoperatif analjezi elde edilmiştir. Diğer bir seride de 10 dk kilit süresi, 30 mg iv bolus tramadol uygulaması ile benzer analjezik etkinlik sağlanmıştır.<sup>12</sup>

Hadi'nin serisinde<sup>13</sup> 2.5 mg kg-1 yükleme dozu takiben, 10 dk kilit süresi ve 10 mg ek tramadol dozları ile morfine eşdeğer ağrı skorları elde edilmiştir. Silvasti ve ark. (14) 10 mg yükleme dozu, 5 dk kilit süresi ve 450 µ kg-1 ek tramadol dozları ile morfini karşılaştırmışlar; tramadolün morfine benzer postoperatif analjezi, daha az sedasyon ile daha yüksek bulantı ve kusma insidansına sahip olduğunu bildirmiştir. Diğer bir seride de iv HKA yöntemi ile tramadol ve opioid uygulanmış ve benzer sonuçlar bulunmuştur.<sup>15</sup> Ünlügenç'in serisinde<sup>16</sup> de 1 mg kg-1 yükleme dozu, 10 dk kilit süresi ve 0,2 mg kg-1 ek tramadol dozları ile morfin ve petidine eşdeğer ağrı skorları elde edilmiş ve tramadol tüketimi  $320 \pm 10$  mg olarak bildirilmiştir. Erolçay ve ark.<sup>17</sup> torakotomi olgularında bolus 20 mg, kilit süresi 10 dk olacak şekilde 24 saat süresince iv tramadol ve morfin uygulamış; her iki uygulamanın

benzer analjezik etkinlik sağladığını, olduğunu bildirmiştir.

Menteş'in serisinde<sup>18</sup> yükleme 50 mg, kilit süresi 30 dk, bolus doz 20 mg ve 5 mg saat-1 bazal tramadol infüzyonu uygulanan grup ile yükleme 100 mg, 12.5 mg saat-1 devamlı infüzyon uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Her iki grupta eşdeğer analjezi elde edilmesine karşın total tramadol tüketimi HKA grubunda, devamlı infüzyon grubundan daha düşük bulunmuştur. Diğer başka bir seride de HKA ve devamlı infüzyon şeklinde uygulanan tramadol ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>19</sup>

Kırdemir'in serisinde<sup>20</sup> yükleme 100 mg, kilit süresi 20 dk, bolus doz 20 mg ve 5 mg saat-1 tramadol uygulanan grup ile 100 mg yükleme dozunu takiben 12 mg saat-1 devamlı infüzyon uygulanan grup karşılaştırılmış; ağrı skorları ve total tramadol tüketimi benzer bulunmuştur. Tunç ve ark.<sup>21</sup> tramadol ile 100 mg yükleme, 5 dk kilit süresi, 20 mg bolus doz uygulanan grup ile 3 mg kg-1 yükleme, 0.35 mg kg saat-1 devamlı infüzyon uygulanan grubu karşılaştırmıştır. Analjezik etkinliği benzer, total tramadol tüketimini HKA grubunda, devamlı infüzyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Jellinek'in serisinde<sup>22</sup> tramadol ile yükleme 3 mg kg-1, kilit süresi 5 dk, bolus doz 30 mg ve bazal infüzyon 5 mg saat-1 uygulanan grup ile yükleme 3 mg kg-1, 0.35 mg kg saat-1 devamlı infüzyon uygulanan grup karşılaştırılmış ve her iki yöntemle de eşdeğer analjezi elde edilmiştir. Bu çalışmalardaki farklı iki şekilde uygulanan tramadolün analjezik etkinliği ile total tramadol tüketimi çalışma sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda 24. saatteki total tramadol tüketimi HKA grubunda devamlı infüzyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tramadol kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki bulantı ve kusmadır. HKA yöntemi ile klasik iv uygulamaya göre kullanılan toplam tramadol miktarı azalmaktadır.<sup>23</sup> Buna rağmen, bulantı ve kusma halen sorun olmaya devam etmektedir.<sup>9,10,11,13,15,18,21</sup> Çalışmamızda her iki grupta 24 saat boyunca izlenen bulantı ve kusma sıklığı (%25) benzer bulundu ve hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektirmedi.

Tramadol, solunum ve kardiyovasküler sisteme etkileri yönünden güvenli bir opioid analjeziktir.<sup>24</sup> Yükleme tramadol dozunu takiben idamede infüzyon uygulanan bir çok seride istatis-

tiksel olarak anlamlı hipotansiyon ve bradikardi gözlemlenmemiştir.<sup>9,18,21,22</sup> Buna karşın Stamer ve ark.<sup>19</sup> HKA grubunda sistolik arter basıncında anlamlı düşme olduğunu, kalp hızındaki düşmenin ise istatistiksel olarak önemlilik düzeyine ulaşmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda HKA grubunda 4 (%20) hastada hipotansiyon, 1 (%5) hastada bradikardi saptandı. HKA grubunda hemodinamik değişikliğin daha yüksek oranda görülmesinin daha fazla tramadol tüketimi ile ilişkili olduğu kanısındayız.

Genel olarak postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı ve daha az sedasyona yol açtığı belirtilmiştir.<sup>25</sup> Devamlı infüzyon ve HKA'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda sedasyon skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>7,18,21</sup> Serimizde de solunum depresyonuna neden olacak sedasyona rastlanmaması bu çalışmaları desteklemektedir.

Tramadol tüketimi 24 saat sonunda HKA grubunda tramadol tüketimi daha düşük dozda olmasına rağmen her iki grupta eşdeğer analjezi elde edilmiştir. HKA yöntemi, analjezik gereksinimine hastanın kendisinin karar verebilmesi ve ağrısını kendisinin kontrol edebilmesi esasına dayanır. Ancak HKA uygulamalarının deneyimli eleman gerektirmesi, özel set ve cihazların yüksek maliyetli olması gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Sonuç olarak torakotomi sonrası analjezide her iki yöntemle uygulanan tramadol ile etkin analjezi sağlandığı gözlemlendi.

## KAYNAKLAR

1. Kapıcıbaşı HO, Meydan B, Koşar A, ve ark. Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde interkostal sinir blokajının etkisi. *Türk Toraks Dergisi* 2008; 9(2):57-9.
2. Yeğin A, Erdoğan A, Hadimioğlu N. Toraks cerrahisinde ameliyat sonrası analjezi. *Türk Toraks Dergisi* 2005; 13(4):418-25.
3. Walder B, Schafer M, Henzi I, et al. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain: A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(7):795-804.
4. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000:3-162.
5. Baykara N, Karabey F, Özdamar D, Toker K. Kombine spinal-epidural anestezi yöntemi ile gerçekleştirilen alt batin operasyonlarından sonra tramadol ya da morfinle epidural hasta kontrollü analjezi. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 25(3):111-6.
6. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th edn. New York: Mc Graw-Hill, 2001:569-619.
7. De Witte JL, Schoenmackers B, Sesler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anaesth Analg* 2001; 92(5):1319-21.
8. Casali R, Lepri A, Cantini Q, Landi S, Novelli GP. Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain. *Minerva Anaesthesiol* 2000; 66(3):147-52.
9. Balcı C, Karabekir HS, Sıvacı RG, Toprak D, Ela Y, Panca-roğlu M. Lomber disk cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif analjezide lornoksikam ve tramadolün hasta kontrollü analjezi yöntemi ile etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006; 34(4):228-35.
10. Kemal SÖ, Şahin Ş, Apan A. Postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz hasta kontrollü analjezi yöntemi ile kullanılan tramadol, tramadol-metamizol ve tramadol lornoksikamın karşılaştırılması. *Ağrı* 2007; 19(1):4-9.
11. Türe H, Karacalar S, Ekşi A ve ark. The efficacy of intravenous patient-controlled analgesia using tramadol following supratentorial tumor resection with craniotomy. *Marmara Medical Journal* 2010; 23(1):14-2.
12. Arcioni R, Della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT3 spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anaesth Analg* 2002; 94(6):1553-7.
13. Hadi MA, Kamaruljan HS, Saedah A, Abdullah NM. A comparative study of intravenous patient-controlled analgesia morphine and tramadol in patients undergoing major operation. *Med J Malaysia* 2006; 61(5):570-6.
14. Silvestri M, Startling N, Pitkanen M, Rosenberg PH. Comparison of intravenous patient controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvaskuler breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(7):448-55.
15. Murphy J, Yan D, Hanna M. Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids. *J Opioid Management* 2010; 6(2):141-7.
16. Unlugenc H, Vardar MA, Tetiker S. A Comparative study of the analgesic effect of patientcontrolled morphine, pethidine and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anaesth Analg* 2008; 106(1):309-12.
17. Erolcay H, Yuceyar L. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(2):141-6.
18. Mentş Ö, Harlak A, Eryılmaz M, Balkan M, Kozak O. Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde tramadolün devamlı infüzyon ve hasta kontrollü analjezi ile uygulanmasının karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009; 51:6-10.
19. Stamer UM, Höthker F, Lehnen K, Stüber F. Postoperative analgesia with tramadol and metamizol. Continual infusion versus patient controlled analgesia. *Anaesthesist* 2003; 52(1):33-41.

20. Kırdemir P, Özkoçak I, Marşan A, Muratlı N, Göğüş N. Hasta kontrollü analjezi (PCA) tramadol ve morfin uygulamasının tramadol infüzyonu ile karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2000; 42(2):178-81.
21. Tunç M, Ulus F, Göktaş U, Sazak H, Şavkıloğlu S. Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde; tramadol ile intravenöz hasta kontrollü analjezi ve devamlı infüzyonun karşılaştırılması. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2006; 13(1):5-10.
22. Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, et al. Tramadol in post-operative pain therapy. Patient controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthesist* 1990; 39(10):513-20.
23. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic Opioid Analgesics. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain*, 3th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:1682-709.
24. Scott L, Perry C. Tramadol a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60(1):139-76.
25. Bloch MB, Dayer RA, Hejike SA, James MF. Tramadol infusion postthoracotomy pain relief: A placebo-controlled comparison with epidural morphine. *Anaesth Analg* 2002; 94(3):523-8.