

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde tramadolün devamlı infüzyon ve hasta kontrollü analjezi ile uygulanmasının karşılaştırılması

Öner Mentеш (*), Ali Harlak (*), Mehmet Eryılmaz (*), Müjdat Balkan (*), Orhan Kozak (*), İsmail Arslan (*), C. Turgut Tufan (*)

ÖZET

Kolelitiazisin tedavisinde altın standart laparoskopik kolesistektomidir. Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi sonrası devamlı infüzyon veya hasta kontrollü analjezi olarak uygulanan tramadol analjilerinin etkinliği, tüketimi ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Prospektif ve randomize olarak oluşturulan her iki grupta 35'er hasta çalışmaya dahil edildi. Grup I'deki hastalarda tramadol 100 mg intravenöz olarak verildikten sonra 12.5 mg/saat hızda 24 saat devamlı infüze edildi. Grup II'deki hastalara hasta kontrollü analjezi kullanıldı ve 50 mg yükleme dozu, 5 mg/saat bazal infüzyon, bolus doz 20 mg, kilitle kalma 30 dk, 4 saat limitli 200 mg tramadol uygulandı. Hastaların 0, 2, 4, 8, 12, 24. saatlerde vizuel analog skala skorları (0-100), periferik oksijen saturasyonu, solunum sayısı, kalp atım hızı, non-invaziv arteriyel kan basıncı değerleri kaydedildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, kilo, ASA ve ameliyat süresi açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı. Vizuel analog skala skoruna göre hiçbir çalışma saatinde farklılık saptanmadı. Grup I'deki hastaların hepsi 400 mg tramadol ile tedavi olurken, Grup II'deki hastalar ise 164 ± 52.19 (60-200) mg tramadol ile tedavi edildi. Laparoskopik kolesistektomi sonrasında ağrı tedavisinde tramadol etkin ve güvenilir bulundu. İlacın her iki yöntemle verilmesinde etkinlik açısından farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, intravenöz tramadol, laparoskopik kolesistektomi, postoperatif ağrı

Summary

Comparison of tramadol use in continuous infusion versus patient controlled analgesia in pain management after laparoscopic cholecystectomy

Laparoscopic cholecystectomy is the gold standart operation in cholelithiasis. The efficacy, consumption and side effects of tramadol analgesia used either continuous infusion or patient controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy were compared in the present study. Thirty-five patients were recruited in each group constituted prospectively in a randomized manner. Tramadol with an intravenous loading dose of 100 mg and a subsequently continuous infusion of 12.5 mg/h for 24 hours was given in Group I. Patient controlled analgesia was used in Group II, and an intravenous loading dose of 50 mg tramadol with a basal infusion rate of 5 mg/h, a bolus dose of 20 mg, a lock-out time of 30 minute and a maximum dose of 200 mg with 4 hours limited were performed. Visual analog scale scores (0-100), peripheral oxygen saturation, respiratory rate, heart rate and noninvasive arterial blood pressure values were recorded in all patients at 0, 2, 4, 8, 12 and 24 hours. There were no significant differences between the two groups regarding age, gender, weight, ASA status and duration of the operation. There were no significant differences between the two groups on the basis of visual analog scale scores obtained at any of the time measurements. All the patients in Group I were treated with a total tramadol consumption of 400 mg whereas the patients in Group II were treated with a mean tramadol consumption of 164 ± 52.19 (60-200) mg. Tramadol proved its efficacy and safety in the present study. There were no significant differences between the use of the drug in either route regarding efficacy.

Key words: Patient controlled analgesia, intravenous tramadol, laparoscopic cholecystectomy, postoperative pain

Giriş

Laparoskopik kolesistektomi (LK) hızlı iyileşme sağlanması ve daha az cerrahi travmaya neden olması nedeniyle, semptomatik safra taşlarının tedavisinde sık tercih edilen bir yöntemdir (1,2). LK'nin açık kolesistektomiye göre en önemli avantajı, ameliyat sonrası ağrının daha az olması ve daha az analjezik tüketimidir (3). Bu sayılan avantajların yanında, pek çok hasta LK sonrasında hala anlamlı derecede ağrıdan yakınmaktadır (4).

Bu çalışmada, santral etkili bir analjezik olan tramadolün LK sonrası ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi (HKA) veya devamlı infüzyon yöntemleriyle uygulanmasının analjezik etkinlik, analjezik tüketimi ve yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Randomize ve prospektif olarak yapılan bu çalışmaya ASA I-II statüsündeki 70 hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi hastalar çalışma hakkında bilgilendirildiler ve yazılı onamaları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, ASA III ve daha yüksek risk grubunda olan hastalar, ameliyatına laparoskopik olarak başlanıp, daha sonra herhangi bir nedenle açık kolesistektomiye geçilen hastalar, acil cerrahi girişimle ameliyat olanlar, gebe veya laktasyon döneminde olanlar, sosyal veya mental yönden çalışmaya katılmayacak olanlar çalışma dışında bırakıldılar. Hastalar ameliyat öncesi dönemde vizüel analog skala (VAS) (0-100) değerlendirmesi konusunda bilgilendirildiler. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası 0, 2, 4, 8, 12, 18, 24. saatlerde solunum ve nabız sayıları, non-invaziv arteriyel kan basınçları, periferik oksijen saturasyon değerleri (SpO₂) kaydedildi. HKA grubuna dahil olacak hastalar cihaz kullanımı hakkında ameliyattan bir gün önce bilgilendirildiler.

Hastalara ameliyattan önce premedikasyon olarak 0.5 mg atropin intramüsküler olarak yapıldıktan sonra anestezide indüksiyon olarak fentanyl 2 cc intra-

*GATF Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Aynı basım isteği: Dr. Öner Mentеш, GATF Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Etilik-06018, Ankara

E-mail: onermentes@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 12.11.2008 • **Kabul tarihi:** 11.02.2009

venöz (İV) olarak, vekuronyum bromid 0.1 mg/kg İV olarak, propofol 2 mg/kg İV olarak, lidokain 1.5 mg/kg İV olarak verildikten sonra takip eden dönemde %66 NO₂+%33 O₂+%1-1.5 izofluran+vekuronyum bromid 2 mg/kg/saat İV olarak, uyandırmada %100 O₂+deküarizasyon yapılmıştır. Nazogastrik sonda uygulaması sonrası, küçük bir infra-umbilikal insizyonla Weres iğnesi yardımıyla CO₂ insüflasyonu ve pnömoperitoneum sağlandı. Ameliyat süresince intraperitoneal CO₂ basıncı 10–12 mmHg arasında tutuldu. Tüm hastaların ameliyatları ikisi 5 cm'lik, ikisi 10 cm'lik toplam dört trokar yardımıyla gerçekleştirildi.

Kapalı zarf yöntemi ile randomizasyon sağlanmıştır. Ameliyat bitimini takiben Grup I'deki hastalara tramadol (Contramal®, Abdi İbrahim, Türkiye) 100 mg İV olarak verildikten sonra, 500 ml serum fizyolojik içerisine de 300 mg tramadol konularak 12.5 mg/saat olacak şekilde 24 saat devamlı infüzyon uygulandı. Grup II'deki hastalara da HKA cihazı yardımıyla (Provider®, Abbott Laboratories, Chicago, USA) 50 mg yükleme dozu, 5 mg/saat bazal infüzyon, bolus doz 20 mg, kilitli kalma 30 dk, 4 saat limiti 200 mg şeklinde uygulandı. Hastaların 0, 2, 4, 8, 12, 24. saatlerdeki VAS değerleri sorgulandı, her iki tedavi grubunda yan etkiler takip edildi.

İstatistiksel değerlendirmede, SPSS 10.0 paket programı kullanılmıştır. Ölçümler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur. Grupların demografik verileri ve VAS skorlarının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, grupların saatlere göre ve genel ortalama olarak kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ve non-invaziv arteriyel kan basınçları (mmHg) değerlerinin karşılaştırılmasında (eşleştirilmiş gruplarda) t testi, yan etkilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Yapılan bütün testlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, ameliyat süresi ve ASA skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo I). Gruplar arasında non-invaziv arteriyel kalp basıncı, nabız ve solunum sayıları, SpO₂ değerleri açısından, ameliyat öncesi ve takip saatlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (Tablo II, III, IV, V). Gruplar arasında VAS ağrı skorları karşılaştırıldığında 0, 2, 4, 8, 12, 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (Tablo II). Her iki grubun 24 saatlik VAS ortalaması Grup I için 25.02±12.57, Grup II için 25.53±14.65 olarak saptandı. Grup I'deki hastalarda 400 mg tramadol ile ameliyat sonrası etkin analjezi sağlanırken, Grup II'deki hastalarda 164±52.19 (60-200) mg tramadol ile aynı analjezi düzeyine ula-

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Grup I	Grup II	p değeri
Yaş (yıl)	43.26±11.81	48.31±14.85	0.101
Cinsiyet (E/K)	9/26	10/25	0.788
Ağırlık (kg)	72.43±13.94	75.86±9.97	0.302
Ameliyat süresi (dk)	75.57±16.43	85.14±21.02	0.459
ASA Skoru (I/II)	23/12	25/10	0.609

Tablo II. Grupların saatlere göre ve genel ortalama olarak vizüel analog skala değerleri (0–100)

Zaman	Grup I	Grup II	p değeri
0. Saat	67.86±26.43	71.14±29.4	0.466
2. Saat	35.86±23.74	34.71±25.63	0.887
4. Saat	21.0±17.31	25.71±22.23	0.51
8. Saat	11.71±12.12	16.86±15.81	0.199
12. Saat	12.43±14.82	13.71±15.3	0.606
18. Saat	14.14±13.9	10.71±14.81	0.147
24. Saat	12.14±15.87	5.86±10.32	0.06
Genel Ortalama	25.02±12.57	25.53±14.65	0.702

Tablo III. Grupların saatlere göre ve genel ortalama olarak kalp atım hızı değerleri (vuru/dk)

Zaman	Grup I	Grup II	p değeri
0. saat	73.4±9.07	74.74±15.9	0.66
2. saat	77.03±10.22	76.94±11.24	0.73
4. saat	79.09±12.61	80.71±12.12	0.68
8. saat	79.71±12.61	77.74±12.51	0.26
12. saat	78.46±11.42	78.00±12.1	0.09
18. saat	78.83±9.97	79.94±9.16	0.14
24. saat	78.74±9.12	80.31±9.89	0.86
Genel ortalama	77.32±8.67	77.77±8.13	0.72

Tablo IV. Grupların saatlere göre ve genel ortalama olarak periferik oksijen satürasyonu değerleri (%)

Zaman	Grup I	Grup II	p değeri
0. saat	94.11±2.25	94.86±2.81	0.95
2. saat	94.23±2.03	94.46±2.36	0.436
4. saat	94.60±2.14	94.43±2.24	0.687
8. saat	94.63±1.82	94.40±1.80	0.448
12. saat	94.4±2.43	94.37±2.17	0.359
18. saat	94.89±2.05	95.14±1.78	0.378
24. saat	94.51±2.09	94.71±1.76	0.862
Genel ortalama	94.48±1.49	94.48±1.61	0.724

Tablo V. Grupların saatlere göre ve genel ortalama olarak non-invaziv arteriyel kan basınçları değerleri (mmHg)

Zaman	Grup I		Grup II		p değeri
	Sistolik	Diyastolik	Sistolik	Diyastolik	
0. saat	129.86±19.08	79.86±9.51	129.86±19.08	78.71±8.34	0.95
2. saat	123.86±16.72	76.0±9.84	123.86±16.72	73.29±8.66	0.436
4. saat	122.290±17.12	75.14±9.43	122.290±17.12	74.0±8.89	0.687
8. saat	121.29±15.45	73.57±9.59	121.29±15.45	72.0±8.06	0.448
12. saat	119.86±15.36	73.29±7.95	119.86±15.36	71.71±9.92	0.359
18. saat	119.29±13.67	71.0±6.51	119.29±13.67	70.14±8.7	0.378
24. saat	119.86±14.56	73.71±10.46	119.86±14.56	74.43±7.74	0.862
Genel ortalama	122.24±13.37	74.65±6.21	122.24±13.37	73.47±5.81	0.724

Tablo VI. Hastalarda görülen bulantı-kusmanın takip dönemlerine göre dağılımı

Zaman	Grup I	Grup II	p değeri
0. saat	2	4	0.431
2. saat	1	4	0.164
4. saat	2	2	1.0
8. saat	5	3	0.439
12. saat	3	3	0.602
18. saat	1	1	1.0
24. saat	0	1	0.314

şılmıştır. Her iki grup arasında yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo VI).

Tartışma

Ameliyat sonrası ağrı varlığı, hastanede kalış süresini uzatan, morbidite ve mortalitede artışa neden olan en önemli faktörlerdendir. Bu nedenle tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Akut postoperatif ağrı şiddeti ve eşiği, hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Bu nedenle aynı doz ile her hastada etkin analjezi sağlamak mümkün olmamaktadır (5).

LK sonrasında görülen ağrı, cerrahi manipülasyona, ameliyat süresince uygulanan intraabdominal basınç düzeyi ve basınç artışına, intraperitoneal verilen karbondioksidin iritasyonuna, ameliyat sırasında olan safra sızmalarına bağlı olarak görülen visseral orijinli ağrı ile trokarların karın duvarına giriş yerlerinden kaynaklanan insizyonlara bağlı somatik tipte bir ağrıdır (6-8). LK sonrasında ağrı genellikle epigastriumda, sırtta ve omuzlarda hissedilmektedir. En sık görüldüğü yer ise üst abdomendir (9). Klinik deneyimler ve yapılan çalışmalara göre oluşan ağrı, açık cerrahiye göre kısa süreli ve az şiddetlidir (10,11).

Zubaroglu ve ark. laparoskopik ve açık kolesistektomi sonrasında hastaların hissettikleri ağrıyı karşıla-

tırmışlardır. Ameliyat sonrası 24. saatte VAS skoruna göre LK olan hastalar 15.9±4.2 düzeyinde ağrı hissederken, açık kolesistektomi olan hastalarda bu skor 41.7±12.5 düzeyinde bulunmuştur. Hissedilen ağrının tedavisi için LK ameliyatı olanların 137.5±10.5 mg meperidin tüketimi olmuştur (12). Bu çalışma bize LK sonrasında da hastaların opioidlerle tedavi olmalarını gerektirecek ağrıya maruz kaldıklarını göstermektedir.

Tramadol santral etkili, sentetik analjeziktir. Zayıf opioid grubunda yer alıp, hem opioid hem de non-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır (13). Tramadol, postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Yan etki emniyeti sunması, güçlü opioidlere göre monitörizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olması ve özel personel eğitimi ihtiyacı olmaması klinikte yaygın kullanım alanı bulmasına neden olmuştur (14).

Akut ağrıda İV tramadol infüzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar ile birlikte (15), kişiye özgü ağrı tedavisini mümkün kılan HKA yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalar da mevcuttur (16).

HKA yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada tramadol petidin, morfin, fentanil gibi güçlü opioidlerin eşdeğer dozları ile karşılaştırıldığında analjezik olarak benzer etki gösterirken, daha az yan etki göstermesi nedeniyle güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır (17). Çalışmamızda her iki tedavi grubundaki hastaların hiçbirisinde ciddi bir yan etki görülmemiştir. En sık saptanan yan etki, bulantı-kusma olmuş ancak, hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Tramadol ile yapılan çalışmalarda da yan etki olarak en sık bulantı-kusma ile karşılaşılmaktadır. Bu etkinin, diğer opioidlerde olduğu gibi kemoreseptör triger zona etki ederek ortaya çıktığı, insidansının "peak" serum konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18).

Kırdemir ve ark., elektif ortopedik veya abdominal kanser cerrahisi uygulanan hastalarda HKA ile tramadol, morfin ve tramadol devamlı infüzyonun etkinliklerini araştırmışlardır. HKA ile tramadolü 100 mg yükleme, 20 mg bolus, kilitli kalma süresi 20 dakika ve 5 mg/saat infüzyon şeklinde uygulamışlardır. Devamlı infüzyonu ise 100 mg yükleme ve 12 mg/saat sürekli infüzyon ile toplam 500 mg olarak kullanmışlardır. Çalışma sonucunda ise her iki uygulamanın eşdeğer analjezi sağladığını bulmuşlardır (19). Çalışmamızda kullanılan tramadol ile doz benzerliği ve her iki grup arasında farklı uygulama olmasına karşılık eşdeğer analjezi sağlanmıştır.

Jellinek ve ark. jinekolojik cerrahi sonrasındaki ağrı tedavisinde tramadolü HKA ve devamlı infüzyon şeklinde kullanmışlardır. Tramadolü İV olarak 3 mg/kg yükleme dozu, 0.35 mg/kg/saat devamlı infüzyon şeklinde vermişlerdir. HKA dozunu da 3 mg/kg yükleme, bolus doz 30 mg, kilitli kalma süresi 5 dk, devamlı infüzyon 5 mg/saat olarak uygulamışlardır. İV devamlı infüzyonda 339±100 mg, HKA grubunda 364±46 mg tramadol tüketimi olmuş ve her iki grubun VAS değerleri arasında farklılık bulunmamıştır (20). Bu çalışmada da farklı iki şekilde kullanılan tramadolün etkinliği çalışma sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.

Tunç ve ark., torakotomi sonrası ağrı tedavisinde tramadolü HKA ve devamlı infüzyon şeklinde uygulamışlardır. HKA'de 100 mg yükleme dozu, 20 mg bolus doz, kilitli kalma süresi 5 dk, devamlı infüzyon grubunda da 3 mg/kg yükleme dozunu takiben 0.35 mg/kg/saat devamlı infüzyon şeklinde uygulamışlardır. Çalışma sonunda her iki farklı yöntemle uygulanan tramadolün eşdeğer analjezi sağladığını bildirmişlerdir (21).

Rud ve ark. çeşitli nedenlerle ameliyat olan 135 hastayı iki gruba ayırmış ve tramadolü devamlı infüzyon ve tekrarlayan dozlar şeklinde uygulamışlardır. Yüz mg yükleme dozunu takiben 12 mg/saat devamlı infüzyon, diğer gruba da plasebo uygulamışlardır. Ek olarak, gerektiğinde her iki gruba bolus 50 mg tramadol uygulamışlardır. Tramadol devamlı olarak uygulanan grupta ek tramadol uygulama ihtiyacı az olmuştur. Yirmi dört saat sonunda devamlı infüzyon grubunda 449.5±66 mg, diğer grupta 201.6±83.9 mg tramadol tüketimine rağmen devamlı infüzyonun yan etkilerde artma yapmadığını ve daha iyi analjezi sağladığını bildirmişlerdir (22).

Her iki gruptaki hastaların ameliyat sonrası 0. ve 2. saatlerde orta ve üst düzeyde ağrı hissetmeleri laparoskopik kolesistektomi sonrasında etkin ağrı tedavisinin önemini göstermektedir ve opioid grubu analjezik bir ilacın tedavide gerekli olabileceğini göstermiştir.

Ağrı tedavisinin başarısında, uygun analjezik seçimi kadar uygulama şekli ve dozaj da önem taşımaktadır. Tramadol laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde çalışmamızda etkin olarak bulunmuştur. Hastaların 8. saatten sonraki ve genel VAS ortalamaları da bunu göstermektedir. Hiçbir hastada da morbidite veya mortaliteye neden olabilecek yan etkiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde her iki yöntemle uygulanan tramadol'de de etkin analjezi sağlanmıştır. HKA genel olarak bireysel ağrı tedavisi sağlayarak daha az ve kişiye özgü doz ile güvenli ve rahat analjezi sağlamıştır. HKA analjezi uygulanan gruptaki hastalarda ortalama 164±52.19 mg gibi düşük dozda, diğer grupta ise 400 mg standart tramadol tüketimine eş değer analjezi sağlanmıştır. Ancak cihaza bağımlı olması, özel set gereksinimi, eğitilmiş personel ihtiyacı, her merkezde bulunmaması gibi faktörler HKA kullanımını sınırlamaktadır. Devamlı infüzyonun ise daha rahat ve her yerde uygulanabilirliği nedeniyle HKA olmadığı durumlarda da güvenle kullanılabilceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. NIH Consensus Development Panel on Gall Stones and Laparoscopic Cholecystectomy. JAMA 1993; 269: 1018-1024.
2. Widdison AL. A systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. Ann R Coll Surg Engl 1996; 78: 476.
3. Joris J, Cigarni I, Legrand M, et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. Br J Anaesth 1992; 69: 341-345.
4. Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, et al. Preincisional local anaesthesia with bupivacaine and pain after laparoscopic cholecystectomy. A double-blind randomized clinical trial. Surg Endosc 1993; 7: 482-488.
5. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. Anesthesiol Clin North America 2000; 18: 575-599.
6. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1996; 82: 44-51.
7. Szem JW, Hydo L, Barie PS. A double-blinded evaluation of intraperitoneal bupivacaine vs saline for the reduction of postoperative pain and nausea after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1996; 10: 44-48.
8. Pasqualucci A, Contardo R, Da Broi U, et al. The effects of intraperitoneal local anesthetic on analgesic requirements and endocrine response after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind controlled study. J Laparoendosc Surg 1994; 4: 405-412.
9. Dobbs FF, Kumar V, Alexander JI, Hull MG. Pain after laparoscopy related to posture and ring versus clip steri-

- lization. Br J Obstet Gyneacol 1987; 94: 262-266.
10. Soper NJ, Barteau JA, Clayman RV, Ashley SW, Dunnegan DL. Comparison of early postoperative results for laparoscopic versus standart open cholecystectomy. Surg Gynecol Obstet 1992; 174: 114-118.
 11. Lee IO, Kim SH, Kong MH, et al. Pain after laparoscopic cholecystectomy: the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. Can J Anaesth 2001; 48: 545-550.
 12. Zubarođlu E, alışkan K, Keskin K, Serim , Seratlı O, zgüven R. Laparoskopik ve aık kolesistektominin post operatif ağrı yönünden karşılaştırılması. Ağrı Dergisi 1997; 9: 24-29.
 13. Rafa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260: 275-285.
 14. Spacek A. Kombinations-infusionanalgesie: eine alternative zur PCA? Anesthesiol Intensivemed Notfallmed Schmerzher 1999; 34: 363-366.
 15. Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Troidl H. Zur inzidenz postopertiver schmerzen auf chirurgischen normalstation. Anaesthesist 1992; 81: 737-741.
 16. Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA. Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo and active drug controlled study. Eur J Anaesthesiol 1997; 14: 646-654.
 17. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. Türk Anest Rean Mec 1997; 25: 207-213.
 18. Bamiğbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. Pain Reviews 1998; 5: 155-159.
 19. Kırdemir P, zkoak I, Marřan A, Muratlı N, Güğüş N. Hasta kontrollü analjezi (PCA) tramadol ve morfin uygulamasının tramadol infüzyonu ile karşılaştırılması. Gülhane Tıp Dergisi 2000; 42: 178-181.
 20. Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, et al. Tramadol in postoperative pain therapy. Patient controlled analgesia versus continuous infusion. Anaesthesist 1990; 39: 513-520.
 21. Tunç M, Ulus F, Göktař U, Sazak H, şavkılıoğlu S. Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde; tramadol ile intravenöz hasta kontrollü analjezi ve devamlı infüzyonun karşılaştırılması. S.D.Ü. Tıp Fak Derg 2006; 13: 5-10.
 22. Rüd U, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. Postoperative analgesia with tramadol. Continuous infusion versus repetitive bolus administration. Anaesthesist 1994; 43: 316-321.