

KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

TOTAL DİZ PROTEZİNDE PREEMPTİF DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL VEYA PARASETAMOL/TRAMADOL KOMBİNASYONUN POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ**PREEMPTIVE EFFECT OF DEXKETOPROPHEN TROMETAMOL OR PARACETAMOL/TRAMADOL COMBINATION ON POSTOPERATIVE ANALGESIA****Gözde Bumin AYDIN¹, Reyhan POLAT¹, Emine ARIK¹, Jülde ERGİL¹, Birol TUNÇ², İbrahim ÖZTÜRK¹****¹S.B. Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği****²S.B. Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği**¹Ministry of Health Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinic, Ankara, Turkey²Ministry of Health Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic, Ankara, Turkey**ÖZET**

Amaç: Postoperatif ağrıda tramadol ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımı sıklıkla. Bu randomize çift kör çalışmada deksketoprofen trometamol ile parasetamol/tramadol kombinasyonunun genel anestezi altında diz protezi olacak hastaların postoperatif 24 saatlik tramadol tüketimine, hastaların VAS değerlerine, ek analjezik ihtiyacına ve yan etki insidansı üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Metot: Etik kurul onamı alındıktan sonra ASA I-II grubu total diz protezi ameliyatı planlanan, 56 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele 28'er kişilik iki gruba ayrıldı. Grup A'ya deksketoprofen trometamol, Grup Z'ye parasetamol/tramadol kombinasyonu operasyondan 1 saat önce oral olarak verildi. Her iki gruba da standart genel anestezi yöntemi ve ekstübasyondan önce 1 mg kg⁻¹ tramadol intravenöz uygulandı. Tüm hastalara tramadol HKA bağlandı. Hastaların 24 saatlik tramadol tüketimi, ek analjezik ihtiyacı varlığı, yan etkiler, VAS skorları, demografik verileri, cerrahi süresi kaydedildi.

Bulgular: A grubuna göre Z grubunda medyan verilen bolus doz sayısı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekken ($p=0.007$), medyan istenilen bolus doz sayısı ise istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p=0.004$). A grubuna göre Z grubunda ek analjezi ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı daha nadir ve daha geçti ($p<0.001$). A grubuna göre Z grubunda VAS skorları istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.001$).

Sonuç: Bizim çalışmamızda preemptif uygulanan parasetamol/tramadol kombinasyonunun hastaların postoperatif VAS değerlerini düşürdüğüne, daha az ve geç ek analjezik kullanmalarına sebep olduğu gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Postoperatif analjezi; deksketoprofen trometamol; parasetamol/tramadol; hasta kontrollü analjezi

SUMMARY

Objective: The use of tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain is common. In this randomized, double blind study, we aimed to evaluate the analgesic efficacy of dexketoprophen trometamol and paracetamol/tramadol combination in 24 hour tramadol consumption of the patients, their VAS values, extra analgesic need, and side effects who undergo total knee prosthesis under general anesthesia.

Methods: After the approval of the Ethics Committee, the study was performed on 56 patients (ASA I-II) planned for total knee prosthesis. The patients who were randomly allocated into two equal groups received oral dexketoprophen trometamol (Group A) or paracetamol/tramadol combination (Group Z), 1 hour before the operation. All patients received standard general anesthesia and received 1 mg kg⁻¹ tramadol intravenously before extubation. All patients received patient controlled analgesia with tramadol, and their 24 hour tramadol consumption, VAS scores, extra analgesic need and side effects, demographic variables and duration of operation were recorded.

Results: In group Z, median bolus doses of tramadol given was significantly high ($p=0.007$), but median attempt was significantly low ($p=0.004$). Additive analgesic need was statistically low and late in group Z ($p<0.001$). VAS scores were statistically low in Z group ($p<0.001$) compared to A group.

Conclusion: It has been observed that preemptive consumption of paracetamol/tramadol combination is associated with a decrease in VAS scores, less and late consumption of additive analgesics in postoperative patients.

KEY WORDS: Postoperative analgesia; dexketoprophen trometamol; paracetamol/tramadol; patient controlled analgesia

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 07/04/2014

Kabul tarihi/Accepted: 29/04/2014

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Gözde Bumin Aydın, S.B. Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği/Altındağ /Ankara

E-posta (E-mail): drgozdeaydin@yahoo.com

GİRİŞ

Postoperatif ağrının epidemiyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz arttıkça travmadan ve cerrahi girişimden önce analjezik tedavi verilmesi ile ağrının azalması veya ağrı ortaya çıkmadan engellenmesinin mümkün olduğu ortaya çıkmıştır (1). Preemptif analjezi cerrahi sırası veya sonrasında gelişebilecek nosiseptif uyarıların modülasyonu ve analjezik ihtiyacını azaltmayı hedefleyen bir uygulamadır (2). Preemptif analjezi, cerrahi stimulus verilmeden analjezik tedavi verilmesi anlamında olup, santral sinir sistemini noxious stimülusun etkilerinden korumak ve hastanın hiperaljezi ve alodinisi hissetmesini engellemek amaçlıdır (3). Lokal anestezikler, opioidler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), asetaminofen grubu ilaçlar, antidepresanlar tek veya kombinasyon olarak preemptif analjezide kullanılırlar (4). Total diz protezi sonrasında postoperatif ağrı önemli bir problemdir. %60 hastada çok ciddi, %30 hastada orta düzeyde ağrı mevcuttur. Bu ağrı iyi bir diz rehabilitasyonu için gereken erken ve yoğun fizik tedavi alma şansını azaltmaktadır (5).

Deksketoprofen, NSAİİ'nin arilpropiyonal ailesinden rasemik bir karışım olan ketoprofenin aktif enantiyomeridir. Ketopropene göre daha lipofilik olması ve molekülüne trometamol eklenmesi ile çözünürlüğünün artırılmış olması etkisinin daha hızlı başlamasına ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az görülmesine neden olmaktadır (6, 7). Oral uygulamadan yaklaşık 30 dakika sonra Cmax'a ulaşır, preemptif olarak etkinliği pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (6, 7).

Tramadol santral etkili zayıf opioid etkisi olan sentetik bir analjeziktir. Yetersiz sedatif etkisinden dolayı genel anesteziye destek için önerilmemesine rağmen tramadol postoperatif ağrı tedavisinde oldukça etkilidir. Postoperatif ağrı ile solunum gayreti sınırlanabilir, bu nedenle solunum depresyonu yapıcı etkisi olmadığı kanıtlanmış olan tramadolun preemptif olarak kullanılması uygundur (8). Parasetamol non opioid bir ajan olarak COX inhibisyonu yapmakta ve serotoninerjik sisteme indirek etki ile analjezi sağlamaktadır (9). Oral tramadolun parasetamolle kombinasyonu, tramadolun veya parasetamolun tek verilmesinden daha etkilidir (10).

Postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulamaları, konvansiyonel analjezi yöntemlerine göre daha etkin olup, yüksek oranda hasta memnuniyeti ve hastaların iyileşme sürecine olan olumlu katkıları nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir. HKA yöntemi, hastaların ne zaman ve ne kadar analjezik kullanacaklarına kendilerinin karar verdiği bir yöntemdir. HKA yönteminde hasta gereksinim duydukça daha önceden programlanmış doz sınırları ve kilitli kalma

süresi içinde bolus enjeksiyonlar sağlayan bir düğmeye basarak analjezik ilacı kendi kendine uygular. HKA yöntemleri içerisinde en sık kullanılan intravenöz HKA'dır (11).

Bu çalışmada operasyondan 1 saat önce oral, tek doz olarak uygulanan deksketoprofen trometamol ile parasetamol/tramadol kombinasyonunun genel anestezi altında diz protezi yapılacak hastalara uygulanmasının 24 saatlik HKA cihaz kontrolünde tramadol tüketimine, VAS değerlerine, ek analjezik ihtiyacına ve yan etki insidansı üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onamı alındıktan sonra ASA I-II grubu total diz protezi ameliyatı planlanan, yaşları 18-70 arasındaki 56 hasta çalışmaya alındı. Parasetamol, NSAİİ ve opioid alerjisi olan hastalar, ciddi hepatik, renal, gastrik veya koagülasyon bozuklukları olan veya ameliyattan 2 hafta öncesine kadar analjezik kullanımı olan hastalar ve mental, kültürel olarak HKA cihazı kullanamayacak hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Preoperatif vizitte tüm olgulara, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazının (Abbott Pain Manager, Abbott Laboratories, Chicago, IL) kullanımı ve vizüel analog skala (VAS; 0=ağrı yok, 10=olabilecek en şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi. Hastalar kapalı zarf yöntemi ile rastgele 28'er kişilik iki gruba ayrıldı. Grup A'ya 25 mg deksketoprofen trometamol, Grup Z'ye 325/37.5 mg parasetamol/tramadol kombinasyonu çalışmayla ilgisi olmayan bir anestezi asistanı tarafından operasyondan 1 saat önce oral olarak bir yudum su ile verildi. Her iki gruba da premedikasyon verilmedi. Tüm hastalara %100 oksijenle 3 dakika preoksijenasyon ve standart genel anestezi yöntemi uygulandı. İndüksiyonda propofol (2mg kg⁻¹), fentanyl (50µg) ve rokiyonyum (0.5 mg kg⁻¹) uygulandı ve % 2 sevofluran ve % 50 N₂O/ O₂ karışımı ile anestezi idamesi sağlandı. Ekstübasyondan önce her iki gruba da 1 mg kg⁻¹ tramadol intravenöz olarak uygulandı.

Hastaların postoperatif değerlendirmeleri çalışma hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Derlenme odasında HKA cihazı (bolus doz 0.2 mg kg⁻¹ tramadol, kilitli kalma süresi: 20 dakika, 4 saat limitle) hastalara intravenöz olarak takıldı. Aldrette skoru 9 ve üzeri hastalar servislerine çıkartıldı. Postoperatif ağrı değerlendirmesi 0-4, 4-8 ve 8-24 saatler arasında istirahatte iken yapıldı. İstirahatte VAS değeri ≥3 olan hastalara servis hemşireleri tarafından 75 mg diklofenac sodyum intramusküler olarak uygulandı. 24. saatte HKA cihazı çıkartıldı.

Hastaların 24 saatlik tramadol tüketimi, ek analjezik ihtiyacı varlığı, yan etkiler, 0-4, 4-8 ve 8-24. saatlerdeki

ağrı değerlendirmeleri, hastaların demografik verileri, cerrahi süresi kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in kesin sonuçlu testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri, operasyon süresi, yan etki görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1) ($p > 0,05$). Hastaların hepsi ASA 2 grubundaydı.

Tablo 1. Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	Grup A (n=28)	Grup Z (n=28)	p-değeri
Yaş (yıl)	64,1 $\pm$ 8,3	63,4 $\pm$ 5,0	0,685
Cinsiyet			0,236
Erkek	3 (%10,7)	0 (%0,0)	
Kadın	25 (%89,3)	28 (%100,0)	
Cerrahi Süre (dk)	157,5 (140-180)	160 (140-180)	0,591
Yan Etki	9 (%32,1)	3 (%10,7)	0,051

A grubuna göre Z grubunda medyan verilen bolus doz sayısı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,007$), medyan istenilen bolus doz sayısı ise istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p=0,004$).

Gruplar arasında toplam verilen ve toplam kalan ilaç dozları da istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,648$). A grubuna göre Z grubunda ek analjezi ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı daha nadir bulundu ($p < 0,001$). Ek analjezi ihtiyacı olan olgular içerisinde A grubuna göre Z grubunda ek analjezi verilme zamanı istatistiksel olarak anlamlı daha geçti (Tablo 2) ($p < 0,001$).

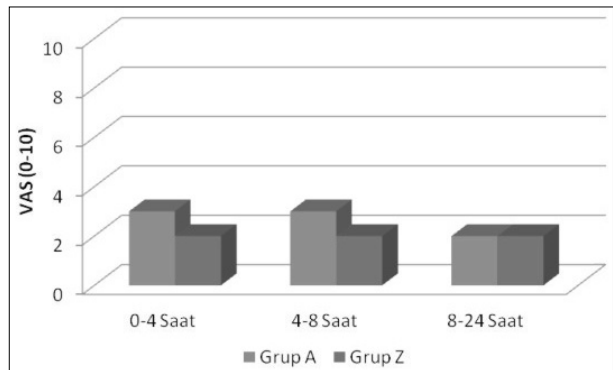
A grubuna göre Z grubunda 0-4 ve 4-8 saat arası medyan ağrı düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$) ($p < 0,001$). Gruplar arasında 8-24 saatleri arasındaki medyan ağrı düzeyleri ise istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 3) (Şekil 1) ($p=0,128$).

Tablo 2. Gruplara Göre Olguların Diğer Klinik Bulguları

Değişkenler	Grup A (n=28)	Grup Z (n=28)	p-değeri
Verilen Bolus Doz Sayısı	16 (4-20)	18 (3-23)	0,007
İstenen Bolus Doz Sayısı	28 (4-37)	22 (17-44)	0,004
Toplam Verilen (mg)	300 (60-300)	300 (24-300)	0,648
Kalan (mg)	0 (0-240)	0 (0-276)	0,648
Ek Analjezi	17 (%60,7)	5 (%17,9)	<0,001
Ek Analjezi Zamanı (saat)	5,8 (2-10)	12 (12-18)	<0,001

Tablo 3. İzlem Zamanlarına Göre VAS Düzeyleri

İzlem Aralığı	Grup A (n=28)	Grup Z (n=28)	p-değeri
0-4 Saat	3 (2-4)	2 (2-3)	<0,001
4-8 Saat	3 (2-5)	2 (2-3)	<0,001
8-24 Saat	2 (0-4)	2 (2-4)	0,128



Şekil 1. Her iki grubun izlem zamanlarına göre VAS düzeyleri

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda parasetamol/tramadol kombinasyonunun ameliyattan 1 saat önce preemptif olarak uygulanmasının postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını gözlemledik.

A grubunda hastaların ağrıları daha fazla olduğu için HKA cihazından istenilen bolus doz sayısı anlamlı olarak fazla idi, fakat cihazın 20 dakikalık kilit süresi nedeniyle hastalar istedikleri bolus dozların hepsini alamadılar ve ek analjezik ihtiyacı duydular. Z grubunda medyan verilen bolus doz sayısı anlamlı olarak daha yüksekti. Bunun nedeninin ise kilit süresinden daha uzun aralıklarla hastaların analjezik ihtiyaçlarının olmasıdır.

Postoperatif ağrının negatif etkileri iyi bir postoperatif analjezikle azalabilir. Yetersiz postoperatif ağrı kontrolü ile kısa ve uzun dönemde pek çok komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında ateletaksi, pnömoni, derin ven trombozu, pulmoner emboli, psikolojik travma, idrar retansiyonu, miyokard iskemisi ve infarktüsü sayılabilir (1). İyi bir analjezik planı ile, hastanın anksiyetesi, morbidite, maliyet, hastanede kalış

süresi azaltılabilir. Bu nedenle postoperatif ağrı kontrolü önemlidir (12).

Tramadol μ reseptörlerinde agonist olarak ve santral sinir sisteminde 5HT3 ve noradrenerjinin geri alınımını inhibe ederek etki eden bir opioid analjeziktir. Analjezik etkinliği morfinden düşüktür (9). Parasetamol sinir sisteminde siklooksijenazı selektif olarak inhibe eden non-steroid antiinflatuvar bir ajandır. Analjezik ve antiipretetik etkinliği bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda parasetamolun opioidlerle kombine edildiğinde opioid koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir (13). Tramadol/parasetamol kombinasyonu analjezik amaçlı sıklıkla kullanılmaktadır.

Periferik ve santral sinir sistemi sensitizasyonunda etkin olan COX-2 ve prostoglandin sentezini cerrahi travma uyarır. Preoperatif uygulanan NSAİİ'lerin etkinliğindeki anahtar rol, spinal seviyedeki COX-2 up regülasyonunun inhibisyonuna bağlıdır (14). Biz çalışmamızda klinik olarak ülkemizde çok kullanılan bir analjezik olan deksketoprofen trometamolu kullandık.

Diz ameliyatlarından önce her iki analjezik ilacı, oral biyoyararlanımı düşünerek, Cmax'a ulaşacakları zaman olan preoperatif 1 saat önce uyguladık.

Deksketoprofen trometamol oral uygulandıktan sonra hızlı olarak emilir ve Cmax değerine 0.25-0.75 saatte ulaşır (2). Mc Gurk ve arkadaşlarının diğ çekimi ile oluşturdukları ağrı modelinde analjezik etkinliğinin 30 dakikada ortaya çıktığını ve 4-6 saat sürdüğünü ortaya sürmüşlerdir. Plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiş olan çalışmalara rağmen, bizim ortalama üç saate yakın süren ameliyatlarımızda preemtif ilacımız bir saat de önceden verildiğinde deksketoprofen grubunda ek analjezik isteme zamanının diğ gruptan erken olması beklenen bir durumdur (7). Plaseboya göre üstün görünen çalışmalar mevcutken bizim çalışmamızda parasetamol/tramadol kombinasyonu daha etkin çıkmıştır.

Parasetamol/tramadol kombinasyonunda parasetamol hızlı etkinlik göstererek doz alımından 20 dakika sonra analjezik etkinliği başlamakta ve ardından etkinliğin azaldığı dönemde ise tramadolun etkinliği devreye girmektedir ve ortalama 8 saat sürmektedir. Filiz J ve arkadaşlarının insanlarda yapmış olduğu deneysel ağrı çalışmasında parasetamol/tramadol kombinasyonunun supra additif etki ile analjezi ve anti-hiperaljezi sağladığı gösterilmiştir (15). Emir E ve arkadaşlarının spinal vertebral cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmaları parasetamol/tramadol kombinasyonunda, sadece tramadol kullanan gruba göre toplam analjezik ihtiyacı, ek analjezik ihtiyacı daha az bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda da parasetamol/tramadol kombinasyonunun ek analjezik ihtiyacı deksketoprofen grubuna göre

daha az ve geç gelişmiştir. Schug SA klinikte kullanılan parasetamol/tramadol fiks doz oranının sinerjik etki sağladığını bildirmiştir (17). Biz de çalışmamızda preemtif parasetamol/tramadol kullanan hastaların postoperatif 0-4 ve 4-8 saat VAS değerlerini daha düşük bulduk. Dhillon S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da parasetamol/tramadol kombinasyonunun orta şiddetli ağrılarda hızlı etkileyerek multimodal analjezi sağladığı belirtilmiştir (18). Shen'in çalışmasında preemtif tramadol uygulanmasının postoperatif düşük doz tramadol infüzyonunun üstün bir analjezik etkisi, düşük yan etki insidansı ve yüksek hasta tatminkarlığına sebep olduğunu gösterilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda her gruba operasyon bitiminde 1 mg kg⁻¹ tramadol uygulanmış olması ve HKA yönteminde bolus tramadol kullanılması, tramadol preemtif uygulanan grupta bu ilacın plazma konsantrasyonunun sabit düzeylerde kalmasını ve bu hastaların az ek analjezik alma ihtiyaçlarının doğmasına sebep olmuş olabileceğini düşündürdü. Chiaretti ve arkadaşlarının bolus doz ve infüzyon tramadol uyguladığı çalışmasında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişler ve tramadol'ün sürekli kullanımında etkisinin daha fazla olduğunu ve yan etkisinin az geliştiğini bildirmişlerdir (20). Biz her iki grupta da yakın sıklıkla yan etki gözlemledik. Bir çalışmada da tramadol 1 mg kg⁻¹ uygulanmasının 0.1 mg kg⁻¹ morfine eş değer postoperatif ağrı kaybı yarattığı belirtilmiştir (19).

Deksketoprofen orta ve ciddi ağrıda az gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle tercih edilen bir NSAİİ'dir. Tramadol ise solunum ve kardiyovasküler sisteme etkileri yönünden güvenli bir opioid analjeziktir, fakat bulantı, kusma yan etkileri mevcuttur. Biz her iki grupta da benzer oranda yan etki gözlemledik.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda preemtif uygulanan parasetamol/tramadol kombinasyonunun postoperatif hastaların VAS değerlerini düşürdüğü, daha az ve geç ek analjezik kullanmalarına sebep olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Arıcı S, Gurbet A, Türker G, Yavaşcağlu B, Şahin Ş. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. Ağrı 2009; 21: 54-61.
2. Kara İ, Tuncer S, Erol A, Reisli R. Preemtif deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkisi. Ağrı 2011; 23: 18-21.
3. Tuncer B, Babacan A, Arslan M. Preemptive intraarticular tramadol for pain control after arthroscopic knee surgery. Ağrı 2007; 19: 42-49.

4. Wn k W, Zajczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 547-552.
5. Singelyn F J, Deyaert M, Jorist D, Pendevillet E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998; 87: 88-92.
6. Tuncer S, Tavlan A, K stek i H, Reisli R, Otelcio lu S. Postoperatif a rıda deksketoprofen kullanımı. *A rı* 2006; 18: 30-35.
7. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002; 88: 520-526.
8. Solmaz AF, Yılmaz A, Hasdo an M,  zatamer O, Alkış N. Adenotonsillektomi ve tonsillektomi ge iren  ocuklarda postoperatif a rı tedavisinde preemptif tramadol ve parasetamol n etkinliklerinin karşılaştırılması. *Med J Suleyman Demirel University* 2014; 21: 11-15.
9. Can M, Hatipoğlu Z, Eser C, Güneř Y. Meme küçültme cerrahisinde postoperatif ağrının kontrolünde preemptif oral tramadol ile tramadol-parasetamol ve tramadol-gabapentinin etkinliğinin araştırılması. *Çukurova Medical Journal* 2013; 38: 417-425.
10. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symp Manag* 2002; 23: 121-130.
11. Yarkan Uysal H, Acar V, Kaya A, Ceyhan A. Postoperatif a rı tedavisinde uygulanan hasta-kontrollü analjezi y ntemlerinin retrospektif incelemesi. *J Clin Exper Invest* 2013; 4: 159-165.
12. Kehlet H, Jarrgen D. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-1056.
13. Hernández-Palaz n J, Tortosa J, Martínez-Lage J, Pérez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 1473-1476.
14. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2411-2418.
15. Filitz J, Ihmsen H, Günther W et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008; 136: 262-270.
16. Emir E, Serin S, Erbay RH, Sungurtekin H, Tomatir E. Tramadol versus low dose tramadol-paracetamol for patient controlled analgesia during spinal vertebral surgery. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26: 308-315.
17. Stephan A. Schug. Combination analgesia in 2005- a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 16-S21.
18. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 711-738.
19. Wang FZ, Shen XZ, Xu SQ, Liu YS. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 1198-1205.
20. Chiaretti A, Viola L, Pietrini D et al. Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 93-100.