

# Sezaryen cerrahisinde intravenöz parasetamolün postoperatif analjezi ve tramadol tüketimine etkisi

## *The effects of intravenous paracetamol on postoperative analgesia and tramadol consumption in cesarean operations*

Alper KILIÇASLAN,<sup>1</sup> Sema TUNCER,<sup>2</sup> Ali YÜCEAKTAŞ,<sup>1</sup> Mehmet UYAR,<sup>3</sup> Ruhiye REİSLİ<sup>2</sup>



### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, sezaryen operasyonlarında hasta kontrollü analjezide (HKA) intravenöz (iv) tramadol ile kombine edilen iv parasetamolün postoperatif ağrı kontrolü ve tramadol kullanımı ve yan etkileri araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Sezaryen operasyonu geçirecek ASA I-II grubu 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı ve bütün olgulara standart genel anestezi uygulandı. Grup I' e operasyon sonlanmadan 15 dk önce ve operasyon sonrası 6 saat ara ile 100 cc serum fizyolojik, grup II' ye ise aynı zaman aralıklarında 1gr iv parasetamol ilk 24 saat verildi. Cerrahinin sonunda olgulara iv HKA cihazı ile tramadol uygulandı. Ağrı ve sedasyon skorları 1., 3., 6., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma sonunda tramadol tüketimi ve yan etkiler kaydedildi. Ağrı skorları ve tramadol tüketimi parasetamol grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Sedasyon skorları ve bulantı-kusma gruplar arasında benzer bulundu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak sezaryen operasyonları sonrası tramadol ile birlikte kullanılan parasetamol güvenilir ve etkin bir analjezi sağlamakta, tramadol tüketimini azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: Parasetamol; postoperatif analjezi; sezaryen; tramadol.

### Summary

**Objectives:** In this study, the effects and side effects of intravenous paracetamol application, combined with patient-controlled intravenous tramadol analgesia, were investigated in elective cesarean operations for postoperative pain control and its tramadol-sparing effect.

**Methods:** Fifty ASA I-II patients scheduled for cesarean operation were enrolled in this study. Patients were randomly divided into two groups: group I served as a control group, with saline administration (100 ml) 15 min before the end surgery and every 6 h for 24 h, whereas group II received paracetamol (1 g/100 ml) at the stated time points. All patients received a standard anesthetic protocol. At the end of surgery, all patients received tramadol i.v. via a PCA (patient-controlled analgesia) device. Pain and sedation scores were assessed at 1, 3, 6, 12 and 24 h postoperatively.

**Results:** Tramadol consumption and adverse effects were noted in the first 24 hours following surgery. The pain scores were significantly lower in the paracetamol group when compared with the control group ( $p<0.05$ ). The cumulative tramadol consumption was lower in the paracetamol group than the control group ( $p<0.05$ ). No significant difference was observed in sedation scores and nausea-vomiting scores between the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** We conclude that paracetamol is a safe and effective treatment option in post-cesarean pain for combination with tramadol, as it produces effective analgesia and reduces tramadol consumption.

Key words: Paracetamol; postoperative analgesia; cesarean; tramadol.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Algoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

Departments of <sup>1</sup>Anesthesiology, <sup>2</sup>Algoogy, <sup>3</sup>Public Health, Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

Başvuru tarihi - 8 Mayıs 2008 (Submitted - May 8, 2008) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 8 Haziran 2009 (Accepted after revision - June 8, 2009)

**İletişim (Correspondence):** Dr. Sema Tuncer. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, 42080 Konya, Turkey.

Tel: +90 - 332 - 223 61 09 e-posta (e-mail): tuncersema@hotmail.com

## Giriş

Sezaryen operasyonları sonrası kısa sürede annenin bebeği ile ilgilenilecek duruma gelmesi için, iyi bir analjezi ile erken mobilizasyon sağlanmalıdır.<sup>[1]</sup> Ağrı, cerrahi kesi ve uterus kontraksiyonlarına bağlıdır ve bu ağrının kontrolünde opioidler, hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda doğum analjezisinde uterus kontraksiyonlarını önlemede sistemik opioidlerin yetersiz kaldığı gösterilmiştir.<sup>[2,3]</sup> Bu nedenle sezaryen sonrası HKA'da opioid kullanımında hasta isteğinin ve buna bağlı olarak da opioide bağlı istenmeyen etkilerin de daha fazla olacağı, ayrıca opioid ve metabolitleri de anne sütüne geçeceği için yenidoğanın nörolojik ve adaptif kapasite skorlarının da etkileneceği bir gerçektir.<sup>[4]</sup>

Multimodal analjezi, farklı mekanizmalara karşı birden fazla ilacın birlikte kullanımı ile aditif ve sinerjik etki yaratarak, her grup ilaçtan daha düşük dozlara gereksinim duyulması ve böylece kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin sıklığını da azaltarak daha başarılı bir analjezi sağlanmasıdır.<sup>[5]</sup> Analjezik etkinliği artırmak, opioid tüketimi ve opioidlere bağlı yan etkileri azaltmak için, sezaryen operasyonlarında da multimodal analjezi önerilmektedir.<sup>[6]</sup> Bu amaçla özellikle opioid ile nonopioidlerin birlikte kullanımı oldukça yaygındır.<sup>[1,4,7,8]</sup>

Analjezik ve antipiretik etkiye sahip olan parasetamolün analjezik etkisi, siklooksijenaz-1'in (COX-1) varyantı olduğu kabul edilen COX-3'ün inhibisyonu ile oluşan santral antinösetif etki ile olmaktadır.<sup>[9]</sup> Spinal kordda nösetif sinyal transmisyonunu inhibe eden serotonerjik inen yolları da aktive ettiğine dair veriler vardır.<sup>[10]</sup> Sezaryen sonrası analjezik seçiminde önemli bir konu anne sütüne geçmeyecek, anne ve yenidoğanı en az etkileyecek ajanların kullanılmasıdır. Emziren annelerde parasetamolün güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>[11,12]</sup>

Postoperatif analjezi amacı ile hasta kontrollü analjezide kullanılan opioidlerin en korkulan yan etkisi solunum depresyonudur. Kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapması, daha az sedasyona yol açması, intestinal motiliteyi daha az etkilemesi ve postoperatif analjezide oldukça etkin olması nedeni ile hasta kontrollü analjezide trama-

dol yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>[13-15]</sup> Postoperatif analjezide oldukça etkin olduğu ve nonopioidlerle kombine edildiğinde sinerjik etki yarattığı birçok çalışmada gösterilmiş olan tramadolün sezaryen operasyonlarında da oldukça etkin ve güvenle kullanılabileceği rapor edilmiştir.<sup>[7,16]</sup> Tramadol anne sütüne çok düşük oranda (%0.1) geçmektedir.<sup>[17]</sup> Sezaryen sonrası postoperatif analjezi amacı ile 2-4 gün 400 mg/gün tramadol kullanılan bir çalışmada da, yeni doğanın etkilenmediği rapor edilmiştir.<sup>[18]</sup>

Literatürde sezaryen operasyonlarında tramadol ve parasetamolün birlikte kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, bu çalışmada sezaryen uygulanan olgularda parasetamolün analjezik etkinliği, yan etkileri ve HKA'da tramadol tüketimine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Fakülte etik kurul ve olguların sözlü olarak bilgilendirilip onayı alındıktan sonra ASA I-II grubu, elektif sezaryen operasyonu planlanan olgular çalışmaya alındı. Bilinen kalp, böbrek, karaciğer ve hematolojik hastalığı, alerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içerisinde analjezik kullanımı olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve iletişim kurulamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 50 olgu kapalı zarf yöntemi ile randomize olarak iki gruba ayrıldı. Cerrahi süresince ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişen olguların çalışmadan çıkarılması planlandı. Preoperatif vizitte tüm olgulara HKA cihazının (Abbott Pain Manager, Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD) kullanımı ve VAS (Vizüel Analog Skala; 0=ağrı yok ve 10=olabilecek en şiddetli ağrı) öğretildi.

Tüm olgulara anestezi indüksiyonunda 2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum uygulandı. Anestezi idamesi %50 O<sub>2</sub> ve N<sub>2</sub>O ve %1'lik sevofluran ile sağlandı. Gereğinde kas gevşemesi için ek doz 0.15 mg/kg rokuronyum ve bebek çıktıktan sonra da analjezik olarak 1.5 µg/kg i.v fentanil uygulandı. Grup I'e operasyon sonlanmadan 15 dk önce ve operasyon sonrası 6 saat ara ile 100 cc serum fizyolojik, grup II'ye ise aynı zaman aralıklarında 1 gr intravenöz (iv) parasetamol (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb, Fransa) ilk 24 saat verildi. Çalışma ilaçları, ilaçlar hakkında bilgisi olmayan bir anesteziist ta-

**Tablo 1.** Olguların demografik verileri, anestezi ve cerrahi süreleri, gebelik süreleri (ort±SD)

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)
Yaş (yıl)	27.6±5.4	28.8±4.8
Vücut ağırlığı (kg)	73.5±6.8	72.3±5.4
Anestezi süresi (dk)	52.4±7.0	51.3±6.9
Cerrahi süresi (dk)	43.0±5.2	44.2±3.6
Gebelik süreleri (hafta)	38.5±2.5	38.3±0.8

rafından verildi. Derlenme odasında VAS >3 olduğunda, 1 mg/kg tramadol iv uygulandı, yeterli analjezi sağlanamazsa (VAS ≥3) 10 dk ara ile 20 mg tramadol iv ilave edildi ve sonrasında analjezi, HKA cihazı ile sağlandı (bolus doz 20 mg tramadol ve kilitli kalma süresi 10 dk). Hastalar yatakta istirahat halinde iken, postoperatif ağrı ve sedasyon değerlendirilmesi, 1., 3., 6., 12. ve 24. saatlerde yapıldı. Sedasyon düzeyi 5 puanlı (0=uyanık, 1=yarı uykulu 2=uyuyor, emirle uyanabiliyor 3=uyuyor, sarsmakla uyanabiliyor 4=uyandırılmıyor) gözlemcinin uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası ile değerlendirildi.<sup>[19]</sup> Tramadol tüketimi ve yan etkiler çalışma sonunda kaydedildi. Bulantı (0=yok, 1=hafif, 2=şiddetli) ve kusma (0=yok, 1=hafif, 2=şiddetli) 3 puanlı skala ile değerlendirildi. Bulantı-kusma skoru 2 olan veya bulantıyı tolere edemeyen olgulara 10 mg iv metoklopramid verilmesi planlandı.

Bütün değerlendirmeler olgunun hangi gruptan olduğunu bilmeyen akut ağrı ekibindeki bir anestezi tarafından yapıldı ve kaydedildi. Daha önce yapılan bir çalışmada proparasetamol uygulanma-

sı, postoperatif dönemde opioid ihtiyacını yaklaşık %40 azaltmıştır.<sup>[20]</sup> Bu çalışmadaki veri temel alınarak, opioid kullanımında gruplar arasında %40 fark olacağı tahmin edilerek  $\alpha=0.05$  ve  $\beta=0.20$  ile “power analiz” yapıldı. Her grup için 25 olgu yeterli bulundu. Veriler ortalama (ort) ± Standart sapma (SD) ve sayı olarak verildi. İstatistiksel analiz olarak independent student t testi ve  $\chi^2$  testi kullanıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Olguların demografik özellikleri anestezi ve cerrahi süreleri her iki grupta benzerdi (Tablo 1). Cerrahi sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon nedeni ile çalışmadan çıkarılan olgu olmadı. Değerlendirme saatlerindeki VAS skorları, parasetamol grubunda daha düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 2). Toplam tramadol tüketimi, analjezik isteği (demand: DEM) ve hastaya analjezik sunumu (delivery: DEL) parasetamol grubunda daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Sedasyon skorları, bulantı-kusma insidansı ve antiemetik kullanımı değerlendirildiğinde gruplar ara-

**Tablo 2.** Olguların VAS değerleri, analjezik sunumu, analjezik isteği ve toplam tramadol tüketimi (ort±SD)

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)
Postoperatif 1. saat (VAS)	4.0 ±1.0	2.9± 0.6*
Postoperatif 3. saat (VAS)	3.8±0.7	2.8± 0.5*
Postoperatif 6. saat (VAS)	3.1±0.6	2.4± 0.5*
Postoperatif 12. saat (VAS)	1.9 ±0.5	1.4±0.5*
Postoperatif 24. saat (VAS)	1.7±0.5	1.2±0.4*
HKA analjezik sunumu (DEL)	23.5± 3.4	17.8±2.5*
HKA analjezik isteği (DEM)	72.9±15.2	58.4±20.0*
Tramadol tüketimi (mg/24saat)	572±7.0	411.2±.8.0*

\* $p<0.05$ .

**Tablo 3.** Yan etkiler ve sedasyon skorları (olgu sayısı)

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)
Bulantı		
Yok	13	14
Hafif	4	5
Şiddetli	8	6
Kusma		
Yok	21	22
Hafif	3	2
Şiddetli	1	1
Anti-emetik kullanımı	12	9
Ağız kuruluğu	7	1*
Baş dönmesi-sersemlik	9	2*
Sedasyon (0/1/2/3/4)		
Postoperatif 1. saat	13/8/4/0/0	16/8/1/0/0
Postoperatif 3. saat	15/6/4/0/0	19/5/1/0/0
Postoperatif 6. saat	17/6/2/0/0	21/4/0/0/0
Postoperatif 12. saat	21/4/0/0/0	23/2/0/0/0
Postoperatif 24. saat	22/3/0/0/0	24/1/0/0/0

\*p&lt;0.05.

sında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ağız kuruluğu ve baş dönmesi parasetamol grubunda daha az görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 3).

## Tartışma

Sezaryen sonrası ağrı kontrolünde analjezik etkinliği artırmak opioid tüketimi ve opioidlere bağlı yan etkileri azaltmak için, opioidler ile birlikte nonopioidler kullanılmaktadır.<sup>[8]</sup> Uterus kontraksiyonlarını azaltarak etkin analjezi sağlaması ve opioid ihtiyacını azaltmaları nedeni ile nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) sezaryen operasyonlarında kullanılmaktadır.<sup>[1,4,7]</sup> Fakat bu ajanların trombosit agregasyonunu azaltması ve kanama zamanını uzatması, doğum öncesi uygulanırsa yenidoğanda pulmoner hipertansiyona neden olması gibi istenmeyen yan etkileri ve uterus relaksasyonuna neden olarak uterus atonisi gelişebileceği korkusu kullanımlarını sınırlamaktadır.<sup>[1,4,21]</sup> NSAİİ ilaçların kullanımında görülen kanama, dispepsi gibi istenmeyen birçok etki parasetamol kullanımında görülmemektedir.<sup>[22,23]</sup> Analjezik etkinliği ve güvenilirliği oldukça iyi tanımlanmış olan parasetamol, hamilelikte ve emziren annelerin ağrı tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir.<sup>[22,23]</sup>

Postoperatif dönemde oral alamayan ve etkinin hızlı başlaması istenen durumlarda iv yol tercih edilir.<sup>[24]</sup> İntravenöz parasetamol infüzyon şeklinde (15 dk) uygulandığında etkisi oral parasetamole göre daha hızlı başlamakta ve daha efektif analjezi sağlamaktadır.<sup>[25]</sup> Postoperatif analjezi amacı ile iv 1 gr parasetamolün 6 saat ara ile uygulanması ve günlük 4 gr'ın üzerine çıkılmaması önerilmektedir.<sup>[10]</sup> Fakat farklı dozlarda parasetamol uygulanan çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada başlangıç dozu olarak 2 gr kullanıldığında daha efektif analjezi sağlandığı rapor edilmiştir.<sup>[26]</sup> Son yıllarda yapılan ve tek doz 3 gr iv parasetamol uygulanan bir çalışmada ise duyarlı bireylerde hepatoselüler hasara neden olabileceği, bu nedenle 1 gr'ın üzerinde kullanılmaması önerilmiştir.<sup>[27]</sup> Parasetamol kullanımına bağlı en korkulan yan etki hepatotoksisitedir. Bu nedenle günlük 7.5 gr'ın üzerine çıkılmamalı ve alkol bağımlılarında kullanılmamalıdır.<sup>[28]</sup> Sezaryen operasyonlarında 4 gr/gün parasetamol uygulanan çalışmalarda parasetamole bağlı herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.<sup>[29,30]</sup> Bu nedenlerle bu çalışmada başlangıç dozu ve idamede 1 gr olmak üzere 4 gr/gün parasetamol kullandık.

Parasetamolün farklı cerrahi girişimlerde, postope-

ratif ağrı kontrolünde etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu birçok yayında bildirilmiştir. Tonsillektomi sonrası 1 gr parasetamolün 6 saat ara ile uygulandığı erişkin hastalarda, efektif analjezi sağlandığı ve oldukça iyi tolere edildiği rapor edilmiştir.<sup>[31]</sup> Kardiyak cerrahide 6 saat ara ile 72 saat parasetamol uygulanan olgularda, parasetamole bağlı herhangi bir yan etki gözlenmediği ve opioid tüketiminin azaldığı bildirilmiştir.<sup>[32]</sup> Ortopedik cerrahi sonrasında iv parasetamol (4 gr/gün) uygulanan çalışmada da, parasetamol grubunda morfin kullanımı daha az ve ağrı skorları daha düşük bulunmuştur.<sup>[33]</sup> Jinekolojik cerrahide uygulanan rektal parasetamol, postoperatif opioid kullanımını azaltmıştır.<sup>[34]</sup> Laparotomi veya laparoskopi uygulanan ve iv parasetamolün etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ise, majör cerrahilerde mutlaka multimodal bir analjezik yaklaşım gerekliliği vurgulanmıştır.<sup>[35]</sup> Sezaryen sonrası parasetamol ve ibuprofen uygulanan olgularda morfin tüketiminin azaldığı ve benzer analjezik etki sağlandığı rapor edilmiştir.<sup>[29]</sup> Çalışmamızda parasetamol grubunda VAS değerleri plasebo uygulanan gruba göre daha fazla azalmış ve tramadol tüketimi daha düşük bulunmuştur.

Tramadol kullanımında en sık izlenen yan etki bulantı ve kusmadır. Multimodal analjezide amaç kullanılan ajanların yan etkisinin de azaltılmasıdır. Rawal ve arkadaşları<sup>[36]</sup> el cerrahisi sonrası postoperatif analjezide oral metamizol, oral tramadol ve iv parasetamolün etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, tramadolün diğer ilaçlara göre daha etkin analjezi sağladığını ancak yan etkilerin tramadol grubunda daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Tramadol ve parasetamolün birlikte kullanıldığı diş, ortopedik ve abdominal cerrahilerde bulantı, kusma ve baş dönmesi yalnız taramadol kullanılan grupta daha fazla görülmüştür.<sup>[37-39]</sup> Literatürde sezaryen operasyonlarında taramadol ve parasetamolün birlikte kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Fakat, tramadol ve NSAİİ birlikte kullanıldığı sezaryen operasyonu uygulanan olgularda tramadol kullanımı azalmasına rağmen, bulantı ve kusma insidansı benzer bulunmuştur.<sup>[8]</sup> Jinekolojik ve obstetrik cerrahide bulantı ve kusma görülme insidansı yüksektir.<sup>[40,41]</sup> Çalışmamızda da parasetamol grubunda daha az tramadol tüketilmesine rağmen, bulantı-kusma insidansının iki grupta da benzer olmasını uygulanan operasyona bağlı olduğunu düşü-

nüyoruz. Tramadole bağlı ağız kuruluğu, baş dönmesi gibi diğer yan etkiler ise parasetamol grubunda daha az görülmüştür. Parasetamol kullanımına bağlı herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, sezaryen operasyonlarında intravenöz parasetamol ile tramadolün birlikte kullanımı, tramadol tüketimini azaltmakta ve efektif ağrı kontrolü sağlamaktadır.

## Kaynaklar

1. Olofsson CI, Legeby MH, Nygård EB, Ostman KM. Diclofenac in the treatment of pain after caesarean delivery. An opioid-saving strategy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88(2):143-6.
2. Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Hjelm A, Irestedt L. Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(10):968-72.
3. Ranta P, Spalding M, Kangas-Saarela T, Jokela R, Hollmén A, Jouppila P, et al. Maternal expectations and experiences of labour pain--options of 1091 Finnish parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(1):60-6.
4. Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(4):310-5.
5. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77(5):1048-56.
6. Elhakim M, Nafie M. I.v. tenoxicam for analgesia during caesarean section. *Br J Anaesth* 1995;74(6):643-6.
7. El-Tahan MR, Warda OM, Yasseen AM, Attallah MM, Matter MK. A randomized study of the effects of preoperative ketorolac on general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2007;16(3):214-20.
8. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 2003;97(2):526-33.
9. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(21):13926-31.
10. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(5):562-5.
11. Prescott LF. New perspectives on paracetamol. [Article in French] *Drugs* 2003;63:51-6. [Abstract]
12. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003;26(13):925-35.
13. Keskinbora K, Aydınli I. An atypical opioid analgesic: tramadol. *Ağrı* 2006;18(1):5-19.
14. Tuncer S, Tavlan A, Kösteci H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18(3):30-5.
15. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently con-

- tribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260(1):275-85.
16. 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 Symptom Manage* 2002;23:121-30.
  17. Kmetec V, Roskar R. HPLC determination of tramadol in human breast milk. *J Pharm Biomed Anal* 2003;32(4-5):1061-6.
  18. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, Sy SK, Kristensen JH, Goy R, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):661-6.
  19. Hall DL, Rezvan E, Tatakis DN, Walters JD. Oral clonidine pretreatment prior to venous cannulation. *Anesth Prog* 2006;53(2):34-42.
  20. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, Bellanger A, Langeron O, Coriat P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003;90(3):314-9.
  21. Rosaeg OP, Lui AC, Cicutti NJ, Bragg PR, Crossan ML, Krepiski B. Peri-operative multimodal pain therapy for caesarean section: analgesia and fitness for discharge. *Can J Anaesth* 1997;44(8):803-9.
  22. Bannwarth B, Pehourcq F. Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003;63:2-5.
  23. Day RO, Graham GG, Whelton A. The position of paracetamol in the world of analgesics. *Am J Ther* 2000;7(2):51-4.
  24. Jarde O, Baccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 1997;14:474-7.
  25. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 2005;94(5):642-8.
  26. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain* 2006;10(4):371-7.
  27. Silvanto M, Munsterhjelm E, Savolainen S, Tiainen P, Niemi T, Ylikorkala O, et al. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(9):1147-54.
  28. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42(6):1364-72.
  29. Alhashemi JA, Alotaibi QA, Mashaat MS, Kaid TM, Mujallid RH, Kaki AM. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCA after Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 2006;53(12):1200-6.
  30. Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA. A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008;17(1):9-14.
  31. Atef A, Fawaz AA. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(3):351-5.
  32. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Di Bartolomeo R, Grillone G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(3):527-31.
  33. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005;102(4):822-31.
  34. Schug SA, Sidebotham DA, McGuinness M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998;87(2):368-72.
  35. Fijalkowska A, Trela-Stachurska K, Rechberger T. Efficacy of intravenous paracetamol for early postoperative analgesia after gynaecological surgery. *Anaesth Int Therapy* 2006;38:66-3.
  36. Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallén J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg* 2001;92(2):347-51.
  37. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48(3):79-81.
  38. Fricke JR Jr, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004;109(3):250-7.
  39. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N; CAPSS-115 Study Group. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004;187(4):521-7.
  40. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1992;6:25-31.
  41. Korttila K. The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69(7 Suppl 1):20S-23S.