

Alt ekstremitte kemik cerrahisinde hasta kontrollü analjezide ondansetronun tramadol ve morfin tüketimine etkisi

Zeynep Çubukçu *, Hayri Özbek *, Yasemin Güneş *,
Murat Gündüz *, Dilek Özcengiz *, Geylan Işık *

SUMMARY

Effect of ondansetron in lower extremity bone surgery on morphine and tramadol consumption using patient controlled analgesia

In this study, we aimed to assess the effect of administration of ondansetron on morphine and tramadol consumptions. After approval by the ethics committee, 120 patients with ASA status I or II, who will undergo elective lower extremity surgery, were included in the study. Patients were randomly divided into 4 groups following the anesthesia induction. Group I received tramadol as PCA with an infusion of 0.3 mg/kg following a loading dose of 1.5 mg/kg administered 1 hour before the end of the surgery. Group II received ondansetron 0.1 mg/kg following induction of anesthesia, additionally. Group III received morphine as PCA with an infusion following a loading dose of 0.15 mg/kg administered 30 minutes before the end of surgery. Group IV received ondansetron 0.1 mg/kg following induction of anesthesia, additionally. Pain scores(VAS), nausea, vomiting and sedation scores, analgesic consumptions and adverse effects were recorded at 5th, 15th, 30th, 45th minutes and 4th, 8th, 12th and 24th hours postoperatively. Postoperative VAS, nausea, vomiting and sedation scores were similar among the groups. The analgesic consumption was found significantly higher at 4th, 8th, 12th and 24th hours in group II. No statistically significant difference was found in analgesic consumption between group III and IV at all times. We concluded that, ondansetron, when administered as nausea prophylaxis in patients receiving tramadol and morphine as PCA, did not effect morphine consumption whereas did increased tramadol consumption.

Key words: Morphine HCl, ondansetron, Patient Controlled Analgesia, postoperative analgesia, tramadol HCl.

ÖZET

Çalışmamızda, alt ekstremitte cerrahisinde postoperatif analjezi amaçlı hasta kontrollü analjezi yöntemiyle morfin ve tramadol uygulanan hastalara, antiemetik profilaksi amacıyla ondansetron uygulanmasının analjezik tüketimi üzerine etkisini araştırmayı planladık. Etik kurul onayı alındıktan sonra alt ekstremitte cerrahisi planlanan ASA I-II grubu 100 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar anestezi induksiyonundan sonra rastgele dört gruba ayrıldı. Grup I'e operasyon bitiminden bir saat önce 1.5 mg kg-1 tramadol yüklemeye dozu uygulandıktan sonra HKA pompası set doz 0.3 mg kg-1, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde analjezi sağlandı. Grup II'de ek olarak anestezi induksiyonundan sonra 0.1 mg kg-1 ondansetron uygulandı. Grup III'e operasyon bitiminden 30 dakika önce 0.15 mg kg-1 morfin yüklemeye dozu uygulandıktan sonra HKA pompasıyla HKA set doz 0.03 mg kg-1, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde analjezi sağlandı. Grup IV'e ek olarak anestezi induksiyonundan sonra 0.1 mg kg-1 ondansetron uygulandı. Tüm gruplarda; ağrı skorları (VAS), bulantı, kusma ve sedasyon skorları, analjezik tüketimleri ve olası yan etkiler postoperatif 5., 15., 30., 45. dakikalar, 4., 8., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. Hastaların postoperatif VAS, bulantı, kusma ve sedasyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Analjezik tüketimi Grup I ve II karşılaştırıldığında ilk 45 dakikada istatistiksel olarak anlamlı değil iken 4., 8., 12. ve 24. saatlerde grup II'de anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Grup III ve IV karşılaştırıldığında tüm zamanlarda analjezik tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak, HKA yöntemiyle tramadol ve morfin uygulanan hastalarda ondansetronun tramadol tüketimini artırırken morfin tüketimini etkilemediği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, Morfin HCl, Ondansetron, Postoperatif analjezi, Tramadol HCl

(*) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Başvuru adresi:

Doç. Dr. Yasemin Güneş, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, 01330, Adana
Tel: (0 322) 338 67 42 Faks: (0 322) 338 67 42 e-posta: ygunes@cu.edu.tr

(*) Cukurova University Faculty Of Medicine Department Of Anesthesiology

Correspondence to:

Yasemin Güneş, Assoc. Prof, Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, 01330, Adana, TURKEY
Tel: (+90 322) 338 67 42 Fax: (+90 322) 338 67 42 e-mail: ygunes@cu.edu.tr

Giriş

Alt ekstremitte kemik cerrahisi sonrasında oluşan ağrının tedavisinde günümüzde farklı özelliklere sahip birçok ilaç ve yöntem kullanılmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkin yöntemlerden biri de hasta kontrollü analjezidir (HKA) (Lehmann 1995, White 1988). Hasta kontrollü analjezi uygulanan hastalarda, opioid analjeziklere bağlı olarak gelişen bulantı-kusma oldukça önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (Tramer ve ark. 1999, Woodhouse ve ark. 1997).

Ondansetron selektif bir 5HT₃ reseptör antagonis-tidir. Postoperatif dönemde gelişen bulantı kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde sıklıkla uygulanmaktadır (Splinter ve ark 1995, Gan ve ark 1994). Tramadol, zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin ve serotoninin presinaptik geri alınımını inhibe, serotonin salını-mını stimüle ederek etki gösteren santral etkili bir analjeziktir (Raffa ve ark. 1992). Ondansetronun zayıf bir opioid olan tramadolün analjezik etkisini azalttığı bildirilmiştir (Arcioni ve ark. 2002). Ç a - lışmamızda alt ekstremitte kemik cerrahisinde, postoperatif hasta kontrollü analjezi yöntemiyle tramadol ve morfin uygulanan hastalarda ondansetronun analjezik tüketimi üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Materyal ve Metot

Yerel etik kurul ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra alt ekstremitte kemik cerrahisi planlanan ASA-I, II grubu 100 hasta çalışma kapsamına alındı. Ciddi koroner, böbrek, karaciğer hastalığı olanlar ile öyküsünde taşit tutması ve daha önceki operasyonlarında ciddi bulantı, kusma bildiren olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Yaşı 18'in altında, HKA cihazını kullanamayacak olan ve morfin, ondansetron, tramadol allerjisi olduğu bilinen hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Olguların hiçbirisine premedikasyon uygulanmadı. HKA'de kullanılacak pompa sistemi, (Abbot Pain Management Provider- USA) ağrının nasıl değerlendirileceği ve Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında hastalara sözlü bilgi verildi. Preoperatif hazırlık odasında antekübital bölgeden iv. yol açılan olgulara 5-10 mg kg⁻¹ serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Operasyon odasına alınan tüm olgularda EKG (Petaş KMA 250), sistolik ve diyastolik arter basınçları (Ohio 2105 Adult-Pediatric Non İnvaziv Blood Pressure Monitore), kalp atım

hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu; SpO₂ (Criticare System SO₄) monitörize edildi.

Anestezi induksiyonu intravenöz bolus propofol (2 mg kg⁻¹) ile sağlandı. Hastalara kas gevşekliliği amacıyla vekuronyum bromür 0.1 mg/kg iv uygulandı.Yeterli kas gevşekliliğini takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Kas gevşetici gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3'i kadar doz tekrarlandı. Anestezi idamesi % 2 sevofluran, % 50 N₂O ve % 50 O₂ ile sürdürüldü.

Çift kör olarak planlanan çalışmamızda anestezi induksiyonunu takiben olgular rasgele 4 gruba ayrıldı;

Grup I (n =25), anestezi induksiyonunu takiben 2 ml serum fizyolojik, operasyon bitiminden 60dk önce 1.5 mg/kg tramadol yükleme dozu uygulandı. Bolus doz 0.3 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dk olacak şekilde HKA cihazı ayarlandı.

Grup II (n =25), anestezi induksiyonunu takiben 0.1 mg kg ondansetron, operasyon bitiminden 60dk önce 1.5 mg/kg tramadol yükleme dozu uygulandı. Bolus doz 0.3 mg/kg kilitli kalma süresi 10 dk olacak şekilde HKA cihazı ayarlandı.

Grup III (n =25), anestezi induksiyonunu takiben 2 ml serum fizyolojik, operasyon bitiminden 30 dk önce 0.15 mg/kg morfin yükleme dozu uygulandı. Bolus doz 0.03 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dk olacak şekilde HKA cihazı ayarlandı.

Grup IV (n =25), anestezi induksiyonunu takiben 0.1 mg/kg ondansetron, operasyon bitiminden 30 dk önce 0.15 mg/kg morfin yükleme dozu uygulandı. Bolus doz 0.03 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dk olacak şekilde HKA cihazı ayarlandı.

Operasyon sonunda kas gevşeticinin etkisi 0.015 mg/kg atropin sülfat ve 0.05 mg/kg neostigmin ile antagonize edildi. Oda havası solurken, solunum sayısı >8/dk ve SpO₂>%97 olan olguların solunumları yeterli olduğuna karar verilerek trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi.

Derlenme odasına alınan olgularda doğum tarihini doğru olarak söyleyenler uyanık kabul edilerek hazırlanan solusyondan habersiz olan görevli hemşirelerin gözetiminde HKA pompasıyla bazal infüzyonsuz postoperatif analjezi protokolü başlatıldı.

Derlenme odasında kaldıkları 45 dakika içinde 5., 15., 30. ve 45. dakikalarda hastaların kan basınçları, kalp atım hızları, periferik oksijen saturasyonları değerlendirildi ve kaydedildi.

Hastalarda ağrı düzeyi Vizüel Analog Skala (VAS 0-10cm), sedasyon düzeyi 5 puanlı skala, bulantı

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri (Ort ± SD).

	Grup I	Grup II	Grup _	Grup IV
Yaş (Yıl)	45.0 ± 19.4	45.2 ± 19.2	43.9 ± 14.9	44.9± 18.6
Cinsiyet (E / K)	13 / 17	14 / 16	12 / 18	15 / 15
Boy (cm)	164.4 ± 8.1	168.9 ± 8.4	167.5 ± 7.4	166.4 ± 7.4
Ağırlık (Kg)	74.0 ± 14.7	68.7 ± 13.9	71.0 ± 11.3	68.5 ± 14.0
ASA (I / II)	12 / 18	12 / 18	10 / 20	13 / 17
Operasyon süresi (dk)	142.4 ± 34.8	165.4 ± 37.4	160.0 ± 39.0	160.4 ± 30.9

$p > 0.05$

düzeyi 4 puanlı skala, kusma düzeyi 4 puanlı skala ile değerlendirilerek postoperatif 5., 15., 30., 45. dakikalarda kaydedildi. Aynı dönemlerde analjezik tüketimleri ve olası yan etkiler (baş dönmesi, solunum güçlüğü, kaşıntı, bradikardi, hipotansiyon vs.) değerlendirilerek kaydedildi. Ayrıca hastalar postoperatif 4., 8., 12., 24. saatlerde hemodinamik değişiklikler, ağrı, bulantı ve kusma (0-3 puan), sedasyon skorları (0-4 puan), analjezik tüketimleri ve yan etkiler kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 10.0 paket program kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Tekrarlı ölçümlerin analizinde Repeated Measurement tekniği kullanıldı. Kesikli değişkenlerin arasındaki ilişki ki-kare testi ile, sürekli değişkenlerin gruplar arası farklılığında ise one way ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, ağırlık, ASA ve operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 2. Hastaların post operatif analjezik tüketimleri (mg).

	Grup I	Grup II
5. dk	16.3 ± 9.7	17.5 ± 8.0
15. dk	34.5 ± 16.3	34.3 ± 13.6
30. dk	51.7 ± 21.1	52.3 ± 21.1
45. dk	67.2 ± 28.0	74.1 ± 31.7
4. saat	160.9 ± 64.5	239.7 ± 81.7
8. saat	236.2 ± 116.3	353.7 ± 119.1
12. saat	296.0 ± 138.0	439.2 ± 130.5
24. saat	467.2 ± 180.9	646.6 ± 159.6

$p < 0.01$

Postoperatif 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 24.saat sistolik, diyastolik arter basıncı ve kalp atım hızı değerlerinde gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Postoperatif oksijen saturasyon değerleri, vizüel analog skala bulantı ve kusma skoru değerlerinde gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Grup I'de postoperatif 45.dk.daki derlenme odasında kaldıkları süre içerisinde tramadol HCl tüketimi 67.2±28.0 mg, Grup II'de 74.1±31.7 mg olup her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup III'de postoperatif 45.dk.daki morfin tüketimi 5.9±3.2 mg, Grup IV'de 4.3±2.5 mg olup her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Grup I ve Grup II karşılaştırıldığında 4., 8., 12., ve 24. saatlerde tramadol HCl tüketimi Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$). Grup I'de postoperatif 24. saatteki tra-

Tablo 3. Hastaların post operatif analjezik tüketimleri (mg).

	Grup III	Grup IV
5. dk	1.3 ± 0.9	0.6 ± 0.9
15. dk	2.8 ± 1.5	1.8 ± 1.4
30. dk	4.7 ± 2.3	3.2 ± 2.0
45. dk	5.9 ± 3.2	4.3 ± 2.5
4. saat	13.2 ± 7.8	15.0 ± 18.5
8. saat	19.1 ± 11.0	17.9 ± 8.4
12. saat	23.0 ± 12.8	23.1 ± 9.8
24. saat	34.9 ± 15.9	35.4 ± 15.0

$p > 0.05$

madol HCl tüketimi 467.2 ± 180.9 mg iken Grup II'de 646.6 ± 159.6 mg olarak belirlendi ($p < 0.01$) (Tablo 2).

Grup III ve Grup IV'de 4. saat, 8. saat, 12. saat ve 24. saatlerde morfin tüketimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3). Postoperatif sedasyon skorları arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Yan etki olarak Grup I'de bir hastada kaşıntı, Grup II, Grup III ve Grup IV'de birer hastada baş dönmesi saptandı. Grupların bulantı ve kusma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Hasta kontrollü analjezi, postoperatif ağrı tedavisinde hastaların konforunu sağlayan etkin, güvenilir bir yöntemdir. Son yıllarda HKA uygulamalarında sıklıkla opioidler kullanılmaktadır (Lehmann 1995, White 1988). Bu amaçla morfin ve tramadol sık olarak uygulanmaktadır. Opioid kullanımında ortaya çıkan istenmeyen yan etkilerin başında bulantı ve kusma gelmektedir (Pang ve ark. 1999, Robinson ve ark. 1991, Wheatly ve ark. 1991). Bulantı kusmanın engellenmesi veya en aza indirilmesi için HKA protokollerinde antiemetik olarak ondansetron sıklıkla kullanılmaktadır.

Bir 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron, kemoreseptör trigger zon ve enterik nöronlarda serotonin subtip (5-HT₃) reseptörlerini seçici ve yarışmalı olarak antagonize ederek etki gösterir (Arcioni R ve ark. 2002, Gregory ve ark. 1998). Periferik 5HT₃ reseptörleri aynı zamanda ağrı yollarında da bulunur ve ondansetron dorsal kök nöronları seviyesinde nosiseptif yanıtı değiştirebilir (Memiş ve ark. 2002, Ye ve ark 1997).

Serotonin ağrı kontrol mekanizmalarında anahtar rol oynar ve 5HT_{1A-D}, 5-HT_{2A-C}, 5HT₃ ve 5HT₄ spesifik reseptörler yoluyla nosisepsiyonu etkiler. Serotonin reseptörleri primer afferent lifler (periferik serbest uçları ve santral olarak spinal uçları) ve dorsal kök süperfişiyal lamina nöronlarında bulunmaktadır (Ricardson ve ark. 1998, Kidd ve ark. 1993). Peng ve ark. ondansetron ile spinal 5HT₃ reseptörlerini bloke ederek analjeziye neden olan periakuaduktal gri madde elektrostimülasyonunun engellediğini göstermişlerdir (Peng YB ve ark 1996).

Ondansetron ve tramadolün postoperatif birlikte kullanımı serotonerjik transmisyonu ortaya çıkaran 5-HT₃ reseptörlerinde karşılıklı çelişki gösterdiği, ondansetronun neden olduğu reseptör anta-

gonizminin tramadolün oluşturacağı analjeziyi yavaşlatacağı ya da zayıflatacağı düşünülmüştür (Arcioni ve ark. 2002). Bu amaçla yapılan bir çalışmada, boyun diseksiyonu ve mastoidektomi yapılan hastalarda 0.1 mg/kg'lık ondansetron infüzyonunu HKA'de (tramadol 30mg iv bolus, kilitli kalma süresi 10 dakika) plasebo ile karşılaştırıldığında ondansetron grubunda 12 saatte tramadol tüketiminde anlamlı bir artış bulmuşlardır (Arcioni ve ark 2002). Lomber laminektomi sonrası uygulanan HKA'de de 4 mg ondansetronun tramadol tüketimini plaseboya oranla arttırdığı gösterilmiştir (De Witte ve ark. 2001). Maroof ve arkadaşları radikal mastoidektomi yapılan 50 hastada preemtif 1 mg/kg ramadol uygulamışlardır. 0.1 mg/kg ondansetron verilen olgular ile plasebo grubu karşılaştırıldığında ağrı şiddetinin 1. ve 4. saatlerde plasebo grubunda anlamlı derecede az olduğunu belirtmişlerdir ve ondansetronun tramadolün analjezik etkisini antagonize ettiğine karar vermişlerdir (Maroof ve ark. 1996).

Bizim bulgularımız da HKA'de antiemetik olarak uygulanan ondansetronun tramadol tüketimini arttırdığı yönündeydi. Çalışmamızda tramadol grubu tramadol+ondansetron grubu ile karşılaştırıldığında postoperatif 4., 8., 12. ve 24. saatlerde analjezik tüketiminin ondansetron grubunda anlamlı derecede arttığını saptadık. Ancak analjezik tüketiminde 5., 15., 30. ve 45. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Postoperatif ilk 45 dakikada her iki grupta da analjezik ihtiyacı fazla olduğu için tramadol tüketiminde anlamlı fark saptanmadığını düşündük.

Bu çalışmalara karşın morfinle yapılan çalışmalarda sonuçlar daha farklıdır. Crews ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tek doz ondansetronun morfinin farmakokinetikleri ve analjezisi üzerine etkisini araştırmışlardır. Gönüllülerde 10 mg intravenöz morfin sülfatı takiben 30 dk sonra 16 mg intravenöz ondansetron veya plasebo uygulanmıştır. Her iki tedavi grubunda da morfin metabolitleri ve analjezik yanıt çeşitlerinde hiçbir fark bulunmamıştır. Sonuçta araştırmacılar ondansetron ile morfin arasında farmakokinetik bir etkileşimin var olmadığı dolayısıyla morfine karşı olan bütün analjezik yanıtlarda değişiklik beklenemeyeceği sonucuna varmışlardır (Crews ve ark. 2001).

Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada spinal anestezi altında sezeryan olan hastalarda, ondansetronun morfin uygulanan HKA'de hasta memnuniyeti üzerine etkisi araştırılmıştır. Bir gruba HKA de morfin (1 mg/ml) uygulanırken diğer gruba ek olarak operasyon sonunda 4 mg ondanset-

ron ve postoperatif dönemde HKA solüsyonu içinde 0.13 mg/ml ondansetron infüzyonu uygulanmıştır. Çalışma sonucunda her iki grupta da kullanılan morfin miktarları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Cherian ve ark. 2001). Özalp ve arkadaşları, major abdominal cerrahide HKA ile morfin uygulanan hastalarda 4 mg ondansetronu, 5 mg tropisetron ve serum fizyolojik ile karşılaştırmışlardır. Tedavi gruplarında morfin tüketimleri arasında fark saptanmamıştır (Özalp ve ark. 1997). Bizim çalışmamızda elde edilen veriler bu sonucu desteklemektedir, nitekim morfin grubu ile morfin+ondansetron grubu karşılaştırıldığında analjezik tüketimleri birbirine benzer olarak saptanmıştır.

Opioidlerin HKA'de kullanımında sık karşılaşılan sorunlardan biri bulantı kusmadır. Çalışmamızda bütün gruplarda bulantı kusma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Anestezi indüksiyonundan sonra uygulanan 0.1 mg kg-1 ondansetronun HKA'de tramadol ve morfin uygulamasında bulantı kusmayı azaltmadığı gözlenmiştir.

Postoperatif süreçte önemi olan sedasyon çok seyrek görülen bir yan etkidir ve peroperatif opioid kullanımında doza bağlı olarak sedasyon ortaya çıkabilir (Hopkins ve ark. 1998, Vickers 1995, Inturrisi 1984). HKA'de tramadol ve morfinin karşılaştırıldığı çalışmalarda tramadolün morfinden daha az sedasyona neden olduğu gösterilmiştir (Pang ve ark. 1999, Vickers ve ark. 1995). Bu durum tramadolün etki şekli sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için opioid yan etki riskinin belirgin şekilde daha düşük olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda tüm gruplarda sedasyon skorları ve postoperatif oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup postoperatif SpO₂ değerlerinin güvenlik sınırları içerisinde seyrettiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda alt ekstremitte kemik cerrahisi uygulanan hastalarda HKA ile tramadol ve morfin uygulamasında antiemetik olarak kullanılan ondansetronun tramadol tüketimini arttırdığı ve dolayısıyla tramadolün analjezik etkisini azalttığı, morfin tüketimini değiştirmedığı ve morfin analjezisini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

- Arcioni R, Della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P and Gasparetto A: Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1553-1557.
- 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 Anestesiol*, 2000; 66: 147-52.
- Cherian VT, Smith I: Prophylactic ondansetron does not improve patient satisfaction in women using PCA after Caesarean section. *Br J Anaesth*, 2001; 87 (3): 502-4.
- Crews KR, Murthy BP, Hussey EK, Passannante AN: Lack of effect of ondansetron on the pharmacokinetics and analgesic effects of morphine and metabolites after single-dose morphine administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2001; 51: 309-316.
- Davies PR, Warwick P, O'Conner M: Antiemetic efficacy of ondansetron with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*, 1996; 51: 880-882.
- De Witte JL, Schoenmaekers B, Sesler DI and Deloof T: The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1319-1321.
- Gan TJ, Collis R, Hetreed M: Double-Blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1994; 72: 544-7.
- Gregory RE and Ettinger DS: 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs*, 1998; 55: 173-189.
- Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van Der Merwe CA, Boon J, De Wet C, Murphy J: Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following orthopaedic surgery. *Can J Anaesth*, 1998; 45: 435-442.
- Inturrisi CE. Role of opioid analgesics. *Am J Med*, 1984; 77: 27-37.
- Kidd EJ, Laporte AM, Langlois X, Fattaccini CM, Doyen C, Lombard MC, Gozlan H, Haman M: 5HT₃ receptors in the rat central nervous system are mainly located on nerve fibres and terminals. *Brain Res*, 1993; 612: 289-98.
- Lehmann KA: New developments in patient-controlled postoperative analgesia. *Ann Med*, 1995; 27: 271-82.
- Maroof M, Moied Ahmed S, Bano S, Khan RM: Ondansetron inhibits the analgesic effect of tramadol hydrochloride. *Anesth Analg*, 1996; 82: 296.
- Memis D, Turan A, Karamanlioğlu B, Sut N and Pamukcu Z: The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1517-1520.
- Özalp G, Kuru N, Güner F, Kadioğulları N: Hasta kontrollü analjezide proflaktik antiemetik kullanımı: Ondansetron ve tropisetron. *Türk Anest Rean Mecmuası*, 1997; 25: 173-176.
- Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH: Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Can J Anaesth*, 1999; 46: 1030-1035.
- Peng YB, Lin Q, Willis WD: The role of 5HT₃ receptors in periaqueductal gray-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 276: 116-24.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 260: 275-285.
- Ricardson BP, Bucheit KM: The pharmacology, distribution and function of 5HT₃ receptors. In: Osborne NN, Hamon M, eds. *Neuronal serotonin*. Chichester: John Wiley & Sons. 1998: 465-506.

- Robinson SL, Fell D: Nause and vomiting with use of a patient-controlled analgesia system. *Anaesthesia*, 1991; 46: 580.
- Silvasti M, Startling N, Pitkanen M, Rosenberg PH: Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol*, 2000; 17: 448-55.
- Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW. Ondansetron is a better prophylactic antiemetic than droperidol for tonsillectomy in children. *Can J Anaesth*, 1995; 42: 848-51.
- Tramer MR, Walder B: Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1354-1361.
- Vickers MD: The efficacy of tramadol hydrochloride in the treatment of postoperative pain. *Rev. Contemp Pharmacother*, 1995; 6: 499-506.
- Vickers MD, Paravicini D: Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 1995; 12: 265-271.
- Wheatley RG, Madej TH, Jackson IJB, Hunter D: The first year's experience of an acute pain service. *Br J Anaesth*, 1991; 67: 353-359.
- White PF: Use of patient-control led analgesia for management of acute pain. *JAMA*, 1988; 259: 243-47.
- Woodhouse A, Mather LE: Nause and vomiting in postoperative patient-controlled analgesia environment. *Anaesthesia*, 1997; 52:770-75.
- Ye JH, Mui WC, Ren J, Hunt TE, Wu WH and Zbuzek WK: Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth. Analg*, 1997; 85: 1116-1121.