

Atipik opioid analjezik: Tramadol

Kader Keskinbora*, Işık Aydınlı*

SUMMARY

An atypical opioid analgesic: Tramadol

Tramadol, a centrally acting analgesic, consists of two enantiomers, both of which contribute to analgesic activity via different mechanisms. (+) Tramadol and the metabolite (+) -O- desmethyl-tramadol (M1) are agonists of the mu opioid receptor. (+) Tramadol also stimulates presynaptic release of serotonin and inhibits serotonin reuptake whereas (-) tramadol inhibits norepinephrine reuptake. Thus tramadol enhances inhibitory effects on pain transmission both by opioid and monoaminergic mechanisms. The complementary and synergistic actions of the two enantiomers improve the analgesic efficacy and tolerability profile of the racemate. Following oral administration the bioavailability of tramadol is high and with new slow release preparations twice daily administration enables effective pain control. The recommended maximum daily dose of tramadol is 400 mg/day. Tramadol is characterised by low plasma protein binding and quite extensive tissue distribution. Elimination is primarily by the hepatic route (metabolism by CYP2D6) and partly by the renal route. It is effective in different types of moderate-to-severe acute and chronic pain, including neuropathic pain, low back pain, osteoarthritis pain and breakthrough pain. It also causes fewer opioid-type adverse effects, e.g. nausea, drowsiness, vomiting, dry mouth and constipation. Although trials in literature demonstrate immune-stimulating effects of tramadol, there are also trials suggesting immune-suppressive effects that are lesser than morphine. Owing to its pharmacological properties, tramadol is more appropriate than NSAIDs for patients suffering from gastrointestinal and renal problems. Besides its proven clinical efficacy tramadol is a safe drug as respiratory depression, cardiovascular side effects, drug abuse and dependence are of minor clinical relevance, unlike some other opioids.

Key words: Tramadol, pharmacology, cancer pain, noncancer pain

ÖZET

Tramadol santral etkili sentetik bir analjeziktir. Her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır [(+/-) tramadol: (+) tramadol, (-) tramadol]. (+) Tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etkiye sahiptir. (+) Tramadol aynı zamanda serotoninin presinaptik salınımını artırır, geri alınımının inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenalinin geri alınım inhibisyonuna yol açmaktadır. Böylece tramadol opioid ve monoaminerjik mekanizmaların her ikisi ile birlikte ağrı iletiminin inhibisyonunu artırır. Enantiomerlerin tamamlayıcı ve sinerjistik etkileri rasemik tramadolün analjezik etkinliğini ve tolerebilitesini artırır. Oral uygulama sonrası biyoyaralanımının yüksek olması, yeni yavaş salımlı preparatların etkin ağrı kontrolü sağlamasını mümkün kılmıştır. Önerilen maksimum günlük dozu 400mg'dır. Plasma proteinine bağlanması düşük, doku dağılımı yüksektir. Eliminasyonu esas olarak karaciğer ile (CYP2D6 yolu ile), kısmen de böbrekler ile olmaktadır. Nöropatik ağrı, bel ağrısı, osteoartrit bağlı ağrı ve breakthrough gibi çeşitli orta ve şiddetli akut ve kronik ağrı tiplerinde etkindir. Tramadolün en sık görülen yan etkisi bulantı-kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon ve sersemliktir. İmmun sistemi stimüle ettiğine dair çalışmalar olduğu gibi tam aksi olarak morfinden daha az olmakla beraber immunsupresiv etkisinin olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır. Farmakolojik özellikleri ile ve diğer opioidlerden farklı olarak bağımlılık, solunum depresyonu ve hemodinamik yan etkilerinin daha az olması ile tramadol, özellikle gastrointestinal ve renal problemi olan hastalarda NSAİİ'lere emniyetli bir seçenektir.

Anahtar kelimeler: Tramadol, farmakoloji, kanser ağrısı, kanser dışı ağrı

(*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ağrı Bilim Dalı

Başvuru adresi:

Dr. Kader Keskinbora, İ.Ü., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ağrı Bilim Dalı, Aksaray, 34303 İstanbul
e-posta: kader@istanbul.edu.tr Tel: (0 212) 414 33 07

(*) Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Anesthesiology, Pain Clinic

Correspondence to:

Kader Keskinbora, M.D., Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Anesthesiology, Pain Clinic, Istanbul, TURKEY
e-mail: kader@istanbul.edu.tr Tel: (+90 212) 414 33 07

Giriş

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjezikdir (Şekil 1) (Raffa 2003). Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir (Raffa 1992). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu özelliği ile tramadolün, analjezik/adjuvan etkiyi bir arada içerdiği düşünülebilir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, antinosisepsiyonda belirgin, yan etkide daha az olması, tramadolün orta-şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (Bamigbade 1998).

Gelişimi

Tramadol, Almanya'da 60'lı yılların başında spazmolitik-antihistaminik etkili olması amacı ile geliştirilen yeni bir ajan üzerinde yapılan çalışmalar sırasında, bu ajanın antinosiseptif akti.v.itesinin ve santral sinir sistemi (SSS) etkisinin var olduğunun fark edilmesi ile keşfedilmiştir. Ancak kullanıma geçişi yaklaşık iki dekadı bulmuştur. İlk olarak 1977'de ampul formu, 1980'de de oral formu Almanya'da kullanılmaya başlanmıştır. Öncelikle sa-



Şekil 1: Tramadolün kimyasal yapısı.

dece zayıf opioid olarak nitelenmiştir. Kronik ağrı tedavisindeki kullanımında düşük tolerans ve bağımlılık potansiyeli göstermesi, 80'li yıllarda diğer zayıf opioidlerin aksine normal reçete edilmesini sağlamıştır. Bu arada pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. 90'lı yılların başında tramadolün analjezik etkinliğinin naloksan ile kısmen bloke edilmesinin gösterilmesi, ek olarak nonopioid mekanizmanın da varlığına dikkatleri çekmiştir (Raffa 2003, Bamigbade 1998).

Farmakoloji

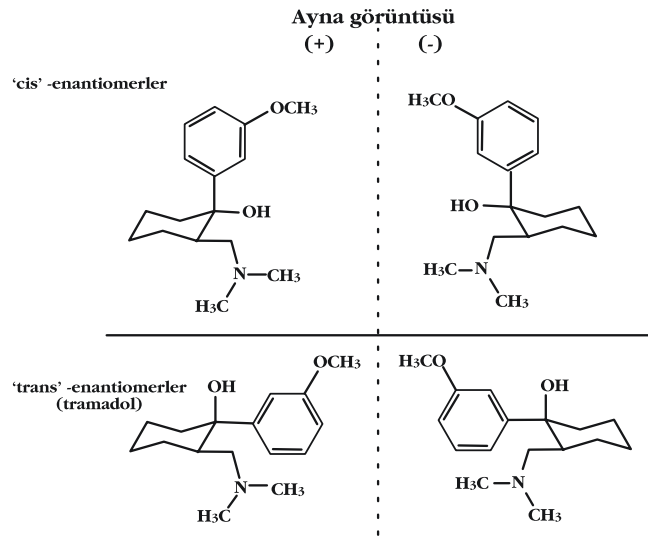
Tramadol, her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır [(+/-) tramadol]: (+) tramadol, (-) tramadol (Şekil 2). Her bir enantiomer farmakolojik olarak aktiftir ve analjezik etkinlikte pay sahibidir. (+) tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alımıninhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenalinin geri alımıninhibisyonuna yol açmaktadır (Raffa 1993, 1992). Analjezik etkinlikte (+) tramadol, (-) tramadolden 10 kat daha aktiftir (Goeringer 1997).

Etki Mekanizmaları

Antinosiseptif Etki

Opioid Mekanizma

Tramadol opioid agonist etkisini mü opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappaa opioid reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermektedir (Raffa 2003, 1992) (Tablo 1). Mü reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır (Raffa 1992). Opi-



Şekil 2: Tramadolün enantiomerleri.

Tablo 1: Tramadolün, enantioimerlerinin, aktif metabolitinin (M1) ve diğer bileşiklerin in vitro aktiviteleri: Ki (μM) değerleri*.

Bileşik	μ	-	-	5-HT	NA
Morfin	0.00034	0.092	0.57	-	-
Kodein	0.2	5.1	6.0	-	-
İmipramin	3.7	12.7	1.8	0.021	0.0066
Tramadol	2.1	57.6	42.7	0.99	0.78
(+) Enantiomer	1.3	62.4	54.0	0.53	2.51
(-) Enantiomer	24.8	213	53.5	2.35	0.43
(\pm) M1	0.0121	0.91	0.24	5.18	1.52

* Ki değeri ne kadar düşük olursa, reseptör afinitesi o kadar büyüktür.

oid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. M1 metabolitinin μ -reseptör afinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır (Lee 1993).

Monoaminerjik Mekanizma

Tramadol, serotoninin geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımını da artırır. Molekülün bu etkisi (+) enantiomerde belirgindir. Buna karşın (-) enantiomer NA geri alınımını daha fazla inhibe eder (Raffa 2003, 1992) (Tablo 1). Bu monaminlerin geri alım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmeye yol açar (Dayer 1997). Tramadolün monoaminerjik sisteme etkisi opioid etkinliğin görüldüğü konsantrasyonda olmaktadır (0.5-50 μM) (Bamigbade 1998). Bu etkinlik de aynı opioid sisteme olan etkisi gibi düşük derecededir.

Antinosiseptif etkiden tüm mekanizmaların sorumlu olduğu hem hayvanda hem de insanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Naloksan ile tramadolün analjezik etkisi sadece %31 geri döndürülebilmiştir (Grafik 1) (Raffa 2003, 1992, Collart 1993). Diğer taraftan alfa-2-adrenoreseptör antagonisti olan yohimbin ile ve 5-HT antagonisti olan ritanserin ile de antinosiseptif etki kısmen giderilebilmiştir (Desmeules 1996, Raffa 1992).

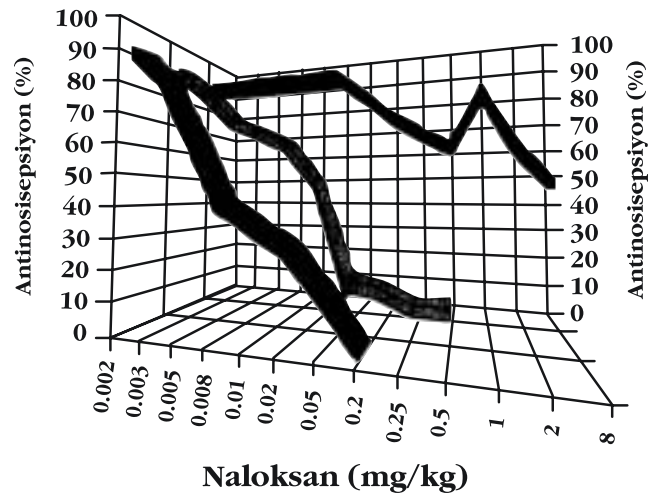
Antidepresan Tip Etki

Tramadolün monoaminerjik etkisi antidepresan ilaçlar ile benzerdir. Farelerde zorlu yüzme testi kullanılarak yapılan bir çalışmada (+/-) tramadol, (+) tramadol ve (-) tramadolün antidepresan etkisi sınanmış ve (+/-) tramadol ve (-) enantiomerinin doza bağlı olarak immobilitiyi anlamlı azalttığı (antidepresan tip etki), buna karşın (+) enantiomerin azaltmadığı saptanmıştır (Rojas 1998). Tra-

madolün antidepresan benzeri etkisinin serotoninerjik etkinlik ile değil, noradrenerjik sisteme etkisi ile olduğu ileri sürülmektedir. Tramadolün antidepresan benzeri özelliği imipraminden çok daha zayıftır (Raffa 2003) (Tablo 1). Kronik kullanımda olası antidepresan etkisinin klinik anlamlılığının sınanması için insan çalışmalarına gereksinim vardır.

Lokal Anestezik Etki

Son yıllarda tramadolün propofol enjeksiyon ağrısında belirgin azalmaya neden olduğu (Pang 1999) ve ayrıca intradermal olarak verildiğinde de lokal anestezik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Pang 1998). Bu bulgular tramadolün bilinen mevcut mekanizmalarına ek olarak farklı etkilerinin (lokal anestezik - periferik etki) olduğunu düşündürmektedir (Tsai 2001). Ancak perinöral uygulamalarda lokal anestezik etkinin klinik olarak bir anlam taşımadığı, duyuşsal ve motor bloğu artırmadığı belirtilmektedir (Mannion 2005, Robaux 2004)



Grafik 1: Tramadolün oluşturduğu antinosisepsiyonun farelerde naloksan ile kısmen inhibe edilmesinin (üst eğri), kodein (orta eğri) ve morfin (alt eğri) ile karşılaştırılması.

Etki Mekanizmaları Arasındaki Sinerji

Rasemik tramadolün efektif dozunun (ED50), enantiomerlerinin ED'sinin basit toplamlarından daha düşük olduğu sıçanlarda gösterilmiştir (Raffa 1993). Bu da ana molekülün (rasemik tramadol) içerdiği enantiomerleri arasında tamamlayıcı ve sinerjik ilişkinin var olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bir başka ifade ile tramadolün analjezik etkisi, her bir entiomerin ayrı ayrı sağladığı etkilerin toplamından daha büyüktür.

Buna karşın, yan etki bakımından enantiomerlerin birbirleri ile antagonist etkileşim içinde olduğu ileri sürülmektedir (Raffa 1993). Enantiomerlerin bu özelliği, opioidlere has yan etkilerin, tramadolde daha az görülmesine neden olmakta ve tramadolü diğer opioidlere göre daha emniyetli kılmaktadır. Ancak 12 yıllık klinik deneyimin sunulduğu bir derlemede tramadol kullanımında görülen yan etkilerin daha ziyade tramadolün opioid etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (Kabel 2005).

Farmakokinetik

Emilim

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (% 95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama % 70'tir (Lintz 1986). Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu % 30 fark, ilk geçiş metabolizmasının olduğunu gösterir (Liao 1992). Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım 36 saat sonra % 100'e ulaşmaktadır. Rektal uygulamada % 78 olan biyoyararlanım, intramusküler (i.m.) uygulamada % 100'dür (Lee 1993). Oral formun analjezik akti.v.itesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte erişmektedir (Raffa 2003, Bamigbade 1998).

Dağılım

Dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçen tramadolün oral ve intravenöz (i.v.) uygulama sonrası dağılım volümü (Vd) 2.7 l/kg'dır (Raffa 2003, Bamigbade 1998). Plazmada % 20 oranında proteine bağlanır. Plasentadan % 1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş % 0.1'dir (Duthie 1998, Bamigbade 1998).

Metabolizma

Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon (faz I; N- ve O- demetilasyon) ve konjugasyon (faz II; glukorinidasyon

veya sulfatasyon) ile metabolize edilir. Toplam 11 metaboliti vardır. M1 metaboliti tek aktif metabolittir. M1 metabolitinin oluşumu için (O-demetilasyon) sitokrom p450 sisteminin izoenzimi olan spartein oksijenaz (CYP2D6) gereklidir. CYP2D6 izoenzimi sıra dışı genetik polimorfizm gösterir ve beyaz ırk insanların % 10'unda, Asya'luların % 1'inde yoktur. Bu enzim eksikliğine neden olan bir çok mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların en sık nedeni 2D6 genindeki kırıklardır. 2D6 geninin her iki kopyasında da mutasyon olan kişilerde (zayıf metabolize ediciler), 2D6 enzimi ile metabolize olan pek çok ilacın (amitriptilin, beta-bloker, antiaritmikler, kodein, serotonin geri alımın inhibitörleri) seviyesi normalden on kat daha yüksektir (Max 2001). Bu kişilerde tramadolün M1 metaboliti oluşturulmadığından analjezik etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (Poulsen 1996). Popülasyonun % 8-20'inde tramadole cevap arzu edilen düzeyde olmayabilir (Ross 2000).

Eliminasyon

Tramadolün % 30'u değişmeden, % 60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, % 1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz i.v. veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrü (t1/2) 5.1±0.8 saat (Dayer 1994, Liao 1992) iken, M1 metabolitinin t1/2'si 9 saatten fazladır. Günde 4 kez (6 saat ara ile) 100 mg Tramadol tedavisinin 48'inci saatinde ana bileşik ve M1 metaboliti plazmada yaklaşık 2 kat birikir.

Karaciğer sirozunda veya renal yetersizlikte ana bileşiğin ve M1 metabolitinin eliminasyonu azalacağından tramadolün dozunu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkarmak gerekir. Kreatinin klerans<30 ml/dak olan hastalarda toplam günlük tramadol dozu 200 mg'ı (50-100mg/12 saat) aşmamalıdır. Dializ plazma tramadol konsantrasyonunu belirgin olarak etkilemez. Dializden 4 saat sonra tramadol ve M1 metabolitinin atılma oranı % 7'den daha azdır (Bamigbade 1998, Dayer 1994, Tegeder 1999). Bu nedenle dializ hastaları dialize girmeden önce olağan dozlarını kullanabilirler.

Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşlı hastada artış gösterir (Lee 1993). Bu nedenle yaşlı hastada düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırıma prensibi benimsenmelidir (Shipton 2000).

Metabolizasyonunu sağlayan sitokrom p450 enzim akti.v.itesi, çocuklarda 1 yaş üstünde erişkin düzeyine ulaşmaktadır (Leeders 1997). Bir yaş üzeri çocuklarda tramadolün farmakokinetik para-

metreleri sağlıklı genç erişkinlerinkine benzerdir (Payne 2002). Tramadolün yenidoğanda farmakokinetiği ve klinik uygulaması hakkında bilgi birikimi yeterli değildir. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sistem Etkileri

Tramadol içerdiği enantiomerlerin kısmen birbirlerini antagonize etmeleri nedeni ile genelde iyi tolere edilir. Opioid komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu, terlemedir (Shipton 2000).

Schnitzer'in tramadol ile kronik bel ağrılı hastalarda yaptığı çalışmada, bulantı %16.8, sersemlik %14.5, somnolans %14.2, baş ağrısı %11.8 olarak bulunmuştur (Schnitzer 2000). Diyabetik nöropatili 34 hastada yapılan plasebo kontrollü çalışmada tramadol grubunda 28 hastada sıklık sırası ile yorgunluk, ağız kuruluğu, sersemlik, terleme, bulantı, konstipasyon, idrar zorluğu gibi yan etkiler görülmüştür (Sindrup 1999).

Çeşitli akut ve kronik ağrı sendromlu 3068 hastayı kapsayan açık, çok-merkezli bir çalışmada tramadolün emniyeti sınanmıştır. Bu çalışmada 2502 hastada hiçbir yan etki görülmezken, diğer hastalarda yan etki olarak başta koordinasyon bozukluğu (%6.3) ve bulantı (%5.4) olmak üzere toplam yan etki oranı %16.1 olarak saptanmıştır (Cossmann 1987). Tramadol, güçlü analjezikler ile karşılaştırıldığında, yan etkilerinin daha düşük olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenabilir veya kolaylıkla tedavi edilebilir olduğu yönünde değerlendirilmektedir (Shipton 2000, Dayer 1997, Lehman 1997). Çocuklarda daha da az yan etki oluştuğu bildirilmektedir (Ratcliffe 1994).

Gastrointestinal Sistem

Bulantı ve kusma sıklıkla görülen yan etkilerdir. Diğer opioidler gibi kemoreseptör trigger bölgesini uyarması ile olmaktadır.

Tramadolün konstipasyon etkisi morfine göre daha azdır. Tramadolün intestinal uyarıcı etkisi büyük ölçüde periferik enterik opioid ve serotonerjik sistem üzerinden olmaktadır. Morfin ise bu etkisini büyük ölçüde santral düzeyde yapmaktadır. Bu fark tramadolün daha az konstipasyona yol açma nedeni olarak yorumlanmaktadır (Bamigbade 1998). Tramadolün, dihidrokodeine göre de gast-

rointestinal fonksiyonları daha az etkilediği saptanmıştır (Wilder-Smith 2001).

Oddi sifinkterinin düz kas fonksiyonunu etkilemediği hayvan çalışmasında gösterilmiştir (Staritz 1986).

Solunum Sistemi

Tramadol tedavisinde solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür. Tramadol ve morfinin solunum depresyon etkisi postoperatif ağrı tedavisi ile ilgili birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. i.v. 50 mg tramadolün i.v. 5 mg morfin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada morfin grubunda klinik olarak anlamlı desatürasyon görülürken, tramadol grubunda oksijen saturasyonunda belirgin azalma olmamıştır (Houmes 1992). Aynı dozların uygulandığı diğer bir çalışmada ise her iki grupta da transkütan oksijen saturasyonu ve pECO2 değerlerinde fark oluşmadığı ve solunum depresyonu görülmediği saptanmıştır (Tryba 1992). Petidin ile eş dozlarda (0.6 mg/kg) karşılaştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada petidin solunum depresyonuna yol açarken, tramadol bu dozda plaseboya benzer etki göstermiştir (Tarkkila 1998).

Tramadolün solunum depresyonu oluşturma olasılığının düşük olduğunu gösteren bir çok çalışmaya karşın, bildirilen çok az sayıda solunum depresyonu olgusu vardır. Renal yetersizlikte bildirilmiş bir olgu vardır (Barnung 1999). Bir diğer olgu da 600 mg/24 saat i.v. tramadol infüzyonu sonrası görülmüştür (Maier 1994). Postoperatif dönem bu olasılık için riskli addedilebilir ve özellikle yaşlı hasta ve yüksek doz dikkati gerektirir (Stamer 2003).

Kronik kanser ve kanser dışı ağrı tedavisinde tramadol ile bildirilen solunum depresyonu olgusu bulunmamaktadır (Schnitzer 2000, Grond 1992).

Tramadol larenks akti.v.itesini doza bağlı olarak deprese etmektedir (Bamigbade 1998). Antitussif etkinin naloksan ile antagonize edilememesi, monoaminerjik etkinliğin sonucu olduğunu düşündürmüştür. Santral serotonerjik etkili ilaçlarda da antitussif etkinin olması bu savı desteklemektedir.

Bronkospazm, sadece diğer hazırlayıcı faktörlerin eşliğinde bildirilmiştir (Bamigbade 1998).

Kardiyovasküler Sistem

Periferik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon nadir de olsa, özellikle i.v. uygulama sonrası görülebilir.

Kısa-yavaş i.v. infüzyon (20 dakika sürede) şeklinde uygulama ile bu yan etki önlenebilir.

Miyokard enfaktüsünde (MI) ve angina pektoriste aritmi, taşikardi, ventriküler fibrilasyon bildirimiştir. Kardiyak indeks anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu hasta grubunda tramadol yerine kardiyak etkileri iyi bilinen geleneksel opioidlerin kullanılması önerilmektedir (Bamigbade 1998).

Ürogenital Sistem

Tramadol diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilmektedir. Bu olasılığın postoperatif dönemde morfin ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın, daha az olduğunu ileri süren çalışma da mevcuttur (Bamigbade 1998, Vickers 1995). Kronik kanser dışı ağırlı hastalarda yapılan bir çalışmada tramadol, 34 hastanın 6'sında idrar retansiyonuna sebep olmuştur (Sindrup 1999). Bu yan etkisi opioid reseptör sitimülasyonu ve monoamin geri alım inhibisyonunun ortak etkisine bağlanmaktadır (Pandita 2003, Meyboom 1999)

Santral Sinir Sistemi

Tramadolün toksik dozlarda kullanımının konvülsiyona neden olduğu, hayvan ve insan çalışmalarında bildirilmiştir. Bu yan etki opioid etkisinden çok, monoaminerjik mekanizma ile meydana gelmektedir. Bu mekanizmada özellikle dopaminin rolü olduğu ileri sürülmektedir (Gasse 2000). Diğer taraftan tramadolün normal dozlarda da konvülsiyona yol açabileceği bildirilmiştir. Ancak terapötik dozlarda tramadolün kendisi tek başına konvülsiyon için yüksek risk oluşturmamaktadır (Shipton 2000). Bu olasılık hazırlayıcı faktörlerin varlığında söz konusudur. Tramadolün yüksek dozda (i.v./oral) uygulanması, epilepsi anamnezinin varlığı, konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçlar (monoamin oksidaz inhibitörleri-MAOI, trisiklik antidepressanlar-TSAD, serotonin selektif geri alım inhibitörleri-SSRI) ile beraber kullanımı, hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir (Ian 2005, Budd 1999). Bu nedenle epileptik hastalarda kullanılmamalı, konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçlar ile beraber kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır.

İmmün sistem

Başta opioidler olmak üzere analjezik ilaçların immün fonksiyonları inhibe edebildiklerine dair literatürde kanıtlar vardır. Morfin, immün sistemde

supraspinal olarak nöral immün hücrelerde (glia hücrelerinde) ve periferdeki immün hücrelerde (lenfosit, monosit) bulunan μ -3-reseptörlerine bağlanarak immüsupressif etkisini gösterir (Welters 2003, Markman 1995). Morfin, özellikle akut ve kronik ağrı tedavisinin başlangıcında, lenfosit proliferasyonunu, doğal öldürücü hücre (natural killer - NK) aktivitesini, makrofaj fonksiyonlarını ve interlökin üretimini azaltmaktadır (Welters 2003, Mellon 1998). Oysa bir zayıf opioid olan tramadolün diğer opioidlerden farklı olarak İmmün supressif etkisinin olmadığı, hatta NK hücrelerinin aktivitesini, lenfosit proliferasyonunu ve interlökin-2 üretimini arttırdığı ileri sürülmektedir (Sacerdote 1997).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda monoaminerjik ilaçların (antidepressanlar) direkt veya indirekt olarak immün sistemi etkiledikleri ileri sürülmektedir (Mossner 1998). TSAD'ların NK hücrelerinin aktivitesini inhibe ettikleri (Xiao 1996), SSRI'ların (fluoksetin, paroksetin) ise NK hücre aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir (Sacerdote 1997, Frank 1999). Bu ön bilgi tramadolün immün sistem üzerine olan etkisinde serotoninerjik aktivitesinin (antidepressan ilaçlara benzer etki) rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Sacerdote 1997). Bu hipotezden hareketle aynı çalışmacılar 1999 yılında serotoninerjik antagonist (metergoline) kullanarak, tramadolün immün sistem üzerindeki etkisinde serotoninerjik sistemin katılımını farelerde test etmişlerdir (Sacerdote 1999). Bu çalışmada tramadolün immün sistemi stimüle edici özelliğinden rasemik karışımındaki serotoninerjik komponent olan (+) enantiomerinin sorumlu olduğu saptanmıştır. Tramadolü, analjezik etkinliğinde diğer opioidlerden farklı kılan bu farmakodinamik profili, immün sistem üzerine olan etkisinde de kendini göstermektedir (Sacerdote 2000).

Yine aynı araştırmacılar daha sonra kanserli hastaların akut postoperatif ağrı tedavisinde tramadol ile morfinin immün sistem üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır (Sacerdote 2000). Bu çalışmada tramadol ile morfinin immün sistem üzerine farklı etki ettiklerini insanda da göstermişler ve suprese olmuş NK hücre aktivitesinin ve lenfosit proliferasyonunun normal seviyesine dönmesinin tramadol grubunda daha hızlı olduğunu gözlemişlerdir. Bu gözleme dayanarak tramadolün, immüsupresyonun belirgin olduğu cerrahi sonrasında ağrı tedavisinde morfine iyi bir seçenek olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hatta daha sonra yapılan bir çalışmada tramadolün cerrahi stresin sebep olduğu metastatik yayılım hızını önleyebileceği de gösterilmiş ve bu sonuç, tramadolün me-

tastatik yayılım kontrolünde rol oynayan NK hücre aktivitesini artırmasına bağlanmıştır (Gaspani 2002).

Buna karşın Tsai ve Won siyatik sinir hasarı oluşturulan farelerde tramadolün NK hücre akti.v.ite-sinde değişiklik yapmadığını, splenosit proliferasyonunda ise azalmaya yol açtığını saptamışlardır (Tsai ve Won 2001). Bir diğer çalışmada da tramadolün immün supresif etkisinin olduğu ve bu etkinin doza ve sitokin düzeyine bağlı olduğu ancak morfine göre daha zayıf olduğu belirtilmiştir (Qian 2005).

Allerji

Diğer opioidlerde olduğu gibi tramadole bağlı anaflaktik reaksiyon oranı düşüktür (1/700000) (Bamigbade 1998).

Hemopoetik Sistem

Tramadolün hemopoetik sistem üzerine etkisi bulunmamaktadır. Bu özelliği, klinikte kanser ve kanser dışı ağrının kontrolünde NSAİİ'lere tercih edilmesinin nedeni olmaktadır (Blumstein 2005). Özellikle riskli hasta grubunda (ileri yaş, ülsür anemnezi) ve/veya uzun süre ağrı tedavisi gerekenlerde gündeme gelen bir çözümdür.

Fetusa Etki

Tramadolün in vivo koşullarda non-mutajenik olduğu ve germinal hücrelere zarar vermediğinden dolayı kalıtsal anormalliklere ve neoplastik oluşumlara neden olmadığı düşünülmektedir (Shipton 2000, Bamigbade 1998).

Aşırı Doz Tramadol

Aşırı doz tramadol alınımında beklenen bulgular farmakolojik etkinin devamıdır. Yedi zehirlenme merkezinde prospektif olarak yapılan 1 yıllık değerlendirmede (87 olguda) bildirilen en sık yan etkiler; nörolojik (letarji, ajitasyon, sersemlik, konvülsiyon, koma, solunum depresyonu), kardiyovasküler (taşikardi, hipertansiyon) ve gastrointestinal (bulantı, kusma) sistem bulgularıdır. Orta derecede toksisite durumunda opioid etkilerden çok, hafif serotonin sendromu ile ilgi bulgular (ajitasyon, konfüzyon, taşikardi, hipertansiyon) ön planda olmaktadır (Carrig 1997).

Çocuklarda 100mg suppozituar tramadolün yanlışlıkla kullanımı ile bildirilmiş iki olguda (5 hafta-

lık ve 6 aylık bebekler) apati, miozis, koma, solunum depresyonu ve konvülsiyon görülmüştür. Her iki olgu da diazepam ve naloksan ile tedavi edilmişlerdir. Aynı şekilde 66 yaşında bir hastaya kısa sürede (yaklaşık 3 saat) ve yüksek doz tramadol (679 mg) i.v. infüzyon ile intraoperatif olarak verilmiş ve 6 saat sonra sersemlik, miozis ve respiratuar depresyon oluşmuş, yapay solunum gerekmiştir (Carrig 1997).

Tolerans, Fiziksel ve Psikolojik Bağımlılık

Bağımlılık

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeni ile tolerans ve bağımlılığa yol açma olasılığı düşüktür (Dayer 1997). Olasılığın 1:100000'den az olduğu bildirilmiştir (Budd 1999, FDA Committee 1998). Bu olasılığın düşük olmasında, μ -reseptörlerine afinitesinin ve etkinliğinin zayıf olmasının, noradrenelin geri alınımını bloke etmesinin ve etkisinin yavaş başlamasının pay sahibi olduğu ileri sürülmektedir (Shipton 2000). Epidemiyolojik verilerde, kontrollü klinik çalışmalarda ve klinik deneyimlerde bağımlılığın düşük olduğunun saptanması da bu görüşü desteklemektedir (Schug 1999, Dayer 1997, Gibson 1996, Budd 1994) Özellikle psikolojik bağımlılık için cazip bir madde olmadığı belirtilmektedir (Bamigbade 1998). Madde bağımlılarında 75-150-300 mg tramadol, 15-30 mg morfin ve plasebo ile randomize çiftkör çapraz bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tramadolün sadece 300mg'ı tipik subjektif etkileri ve miosiz oluşturması nedeni ile bir opioid olarak ayırd edilmiş, fakat morfin ile karşılaştırıldığında keyif verici bulunmamıştır (Preston 1991). Aynı şekilde yoksunluk sendromunun da klinik olarak belirgin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Bamigbade 1998, Miranda 1998). Literatürde bildirilen az sayıda olgu nedeni ile madde bağımlılığı hikayesi veya meyli olan hastalarda özel dikkatle kullanılması önerilmektedir (Budd 1999, Raffa 2003).

Tolerans

Tramadole tolerans gelişimi, farelerde morfin ile karşılaştırılmalı olarak ED50 ve doz-cevab eğrisi değerlendirilerek irdelenmiştir. Morfinin ED50 değeri 16 kez sağa kayarken, tramadolün ED50 değeri 2 kez sağa kaymıştır. Bu sonuç tramadole to-

lerans gelişiminin çok düşük düzeyde olduğunu göstermektedir (Bamigbade 1998).

Uygulama Formları ve Uygulama Yolları

Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül-50 mg ve yavaş salınımlı tablet-100 mg), rektal (suppozituar-100 mg), parenteral olarak i.v.-i.m. (ampul-100 mg), intraartiküler (i.a.) uygulanmaktadır. Önerilen dozu 200-400 mg/gün'dür. Tavan değeri (maksimum 400 mg/gün) olan bir ilaçtır.

Oral Uygulama

Tramadol oral olarak, kapsül formunda 50-100 mg/4-6 saat, retard formunda 100-200mg/12 saat kullanılması önerilir. Kapsül formunun etkisinin başlaması 20-40 dakika iken yavaş salınımlı tabletin etkisinin başlaması 60 dakikayı bulmaktadır. Her iki formun etkinliği aynıdır. Tolere edilmesinin de aynı olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (Sorge 1997, Hummel 1996). Ancak 730 hekimin 3153 hastada gerçekleştirdiği, yavaş salınımlı tablet uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada ciddi yan etki oranı %28.2 olarak bulunmuştur (Nossol 1998). Bu yüksek yan etki oranı gereken günlük ortalama dozun aşılmasına bağlanmıştır. Bu nedenle ideal olan analjezik kullanım ilkelerinde belirtildiği gibi kısa etkili kapsül formuyla önce doz titrasyonunun yapılması ve saptanan (kişiye özgü etkin ve tolere edilebilen) günlük dozun yavaş salınımlı tablet ile uygulanmasına geçilmesidir (Radbruch 2002). Bu takdirde, gereken doz aşılmadığı için, retard tabletin yavaş salınımlının sağlayacağı avantajlardan (stabil konsantrasyon, az yan etki) ve kullanım kolaylığından (doz aralığının uzaması, az tablet sayısı) faydalanılmış olur. Tramadolün parasetamol ile kombine hazır oral preparatı (37,5 mg tramadol+325 mg parasetamol) bazı ülkelerde vardır.

Tramadolün damla formu da bulunmaktadır. Çocuklarda ve yaşlılarda doz titrasyonu için çok uygundur. Ülkemizde henüz bulunmayan suppozituar formun (100 mg) analjezik etkiye başlama zamanı 90 dakikadır. Bioyararlanımı %80'dir (Bamigbade1998). Kronik kullanımda tercih edilen bir uygulama yolu değildir.

Parenteral Uygulama

i.v. dozu 1-2 mg/kg'dir. Yan etkileri (özellikle geçici hemodinamik problemler) azaltmak için, uygulamanın 2-3 dakika gibi bir sürede yavaş yapılması literatürde önerilse de, emniyetli olan 50-100

mg tramadolün 100 ml serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüzyon olarak verilmesidir. Bu doz 6 saat ara ile tekrarlanabilir. Tavan değeri (400 mg tramadol /gün) içeren infüzyonun 24 saatlik zaman diliminde devamlı olarak i.v. uygulanması da yaygın bir uygulamadır. Tramadolün subkütan uygulandığında da etkin olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Hopkins 1998).

Rejyonel Uygulama

Spinal

Spinal uygulamada (intratekal-i.t.) analjezik etkinliği, 1986'da hayvanda deneysel olarak ortaya konduktan sonra, epidural (ep.) yoldan kullanımı ile ilgili olarak postoperatif ağrı tedavisi amaçlı çok sayıda çalışma yapılmıştır (Demiraran 2005, Turker 2005, Wilder Smith 1998, Chrubasic 1988, Bernatzky 1986). Tramadolün ep. uygulanma lisansı bulunmamaktadır. Klinikte ep. analjezik olarak olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen epidural nörotoksisiteyi sınavan bir çalışma bulunmamaktadır. Klinikte nörotoksisite lehine bir bulgu saptanmaması, bu yönde negatif bir etkisinin olmadığını düşündürülebilir. Ancak bu çalışmaların kısa süreyi (postoperatif 48-72 saat) kapsadıkları göz önünde tutulmalıdır. Tavşanda yapılan bir çalışmada intratekal tramadolün nörotoksik olabileceği ileri sürülmüştür (Gürsoy 2001). Nörotoksisite olasılığının henüz tam açıklığa kavuşmamış olması nedeni ile tramadolün uzun süreli ep. veya İT uygulanmasında çekinceli olunmalıdır.

İntraartiküler

Tramadol, intraartiküler (i.a.) kullanımına da ait lisansı olmamasına rağmen, hem artroskopik cerrahi sonrasında hem de kronik ağrıda uygulanmıştır. Bir kronik ağrı örneği olan osteoartritte plesaboya göre daha üstün olduğu saptanan intraartiküler tramadol, morfin ile karşılaştırıldığı postoperatif çalışmada daha az etkin olarak bulunmuştur (Budd 1996, Likar 1995). Bu durum akut enflamasyonda henüz periferik opioid reseptörlerin oluşmadığı yönünde yorumlanmıştır.

Perinöral

Tramadolün perinöral etkinliğini destekleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Lokal anestezige ilave edilen tramadolün, doza bağlı olarak brakial pleksus anestezisinin süresini uzattığını belirten çalışmanın yanısıra (Kapral 1999), anestezisi kalitesini (sensoryal ve motor bloğu) artırmadığı ancak

postoperatif analjezi kalitesini artırdığını ileri süren çalışma da vardır (Robaux 2004). Ayrıca bir diğer çalışmada da psoas kompartman bloğunda levobupivakaine ilave edilen tramadolün periferik analjezik etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Mannion 2005).

Akut Ağrı ve Tramadol

Postoperatif Ağrıda Kullanımı

Tramadol postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (Krimmer 1986). Önceleri postoperatif dönemde 24 saatlik zaman diliminde devamlı i.v. infüzyon yöntemi ile uygulanmıştır (Dauber 1992, Striebel 1992). Tramadolün yan etki emniyeti sunması, bu yöntemle güçlü opioidlere göre monitorizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olması, özel personel eğitimi gerektirmemesi, klinikte yaygın kullanımının nedeni olmuştur (Spacak 1999). Özellikle abdominal girişimlerde metamizol ile kombinasyonu uzun yıllardan beri uygulanmaktadır. Bu iki analjeziğin kombinasyonunun (tramadol:metamizol) additif analjezik etki sağladığı; 1:1 oranında (1:12 mg) kombine edildiklerinde sinerjistik etkileştikleri son yıllarda yapılan bir çalışma ile doz-cevap eğrisi değerlendirilerek gösterilmiştir (Montes 2000).

Akut ağrıda i.v. tramadol infüzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalara rağmen, etkinliğinin optimal düzeyde olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (Dauber 1992, Striebel 1992). Postoperatif erken dönemde etkinin yavaş başlaması ve tavan değere sadık kalınma zorunluluğu yetersiz kalmasının nedeni olarak gösterilmiştir (Stamer 2003). Bu sakıncalar göz önünde tutularak günümüzde kişiye özgü ağrı tedavisini mümkün kılan HKA yöntemi kullanılarak tramadol sınanma yoluna gidilmiştir. Stamer'in batın cerrahisi olgularında çift kör, plasebo ve aktif ilaç (morfin) kontrollü yaptığı çalışmada tramadol etkin olarak değerlendirilmiştir (Stamer 1997). HKA yöntemi ile yapılan diğer bir çalışmada tramadol, petidin, morfin, fentanil gibi güçlü opioidlerin eş değer dozları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tramadolün güçlü opioidlere eş değer analjezi sağladığı, daha az yan etki oluşturması nedeni ile güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır (Özyalçın ve ark. 1997). Son olarak yapılan bir çalışmada HKA ile uygulanan morfin analjezisine tramadol infüzyonunun eklenmesinin postoperatif analjezi kalitesini artırdığı ve morfin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (Kocabaş 2005).

Genel olarak postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı ve intestinal motiliteyi daha az etkilediği birçok çalışmada belirtilmiştir (Bloch 2002, Lempa 1999, Winder-Smith 1999, Dauber 1992). Tramadolün analjezik etkinliğinin yeterli olması, solunum depresyonu ve hipoksi riskinin azlığı toraks cerrahisinde de kullanımına yol açmıştır (Erolçay 2003, James 1996). Öte yandan tramadolün MSS'de katekolamin düzeyini artırması nedeni ile konvülziyon eşiğini düşürme olasılığı, beyin cerrahisi olgularında çekinceli kalınmasını gerektirir gibi görünse de, kraniotomi cerrahisi geçirmiş hastalarda yapılan çift kör, prospektif, randomize bir çalışmada tramadol, kodein ile karşılaştırılmış ve analjezik etkinlik olarak kodeinden üstün olduğu saptanmış ve konvülziyon da görülmemiştir (Lalwani 1995). Buna karşın bulantı, kusma gibi vital olmayan yan etkilerin varlığı çeşitli oranlarda hemen hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda yüksek oranda saptanan bu yan etkiler (bulantı %30-33, kusma %10-15) son yıllardaki çalışmalarda daha düşük (%19) bulunmuştur (Vickers 1992, Stamer 1997). Bu sonuç tramadolün yükleme dozunun anestezi bitiminden önce intraoperatif dönemde uygulanmasının bulantı kusma olasılığını azalttığı yönünde yorumlanmıştır (Pang 2000, Stamer 2003).

Vital parametreleri az etkilemesi, son yıllarda giderek önem kazanan gününbirlik cerrahi sonrası evde ağrı tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak tramadol, metamizol ve parasetamol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada en etkili analjeziyi sağlamakla beraber bulantı, kusma, baş ağrısı, sersemlik ve sedasyon gibi istenmeyen yan etkilere metamizol ve parasetamolden daha fazla sebep olmuştur (Rawal 2001).

Tramadolün postoperatif titreme tedavisinde etkin olduğu bir çok çalışmacı tarafından gözlemlenmiştir (Bamigbade 1998, de Witte 1998). Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada postoperatif titremeyi gideren ideal tramadol dozunun 1mg/kg olduğu saptanmıştır (de Witte 1997). Tramadolün bu etkisinin nonopioid etki mekanizmasının bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (de Witte 2002). Güçlü titreme önleyici özelliği olan analjezik nefopamin (Rosa 1995) etki mekanizmasının 5-HT ve NA alınımının inhibisyonuna dayanması (Tresnak-Rustad 1981), aynı etki mekanizmasına sahip tramadolün de bu mekanizma ile titremeyi giderdiğini düşündürmüştür (de Witte 1997). Naloksan ile tramadolün titremeyi önleyici etkisinin sadece kısmen giderilmesi bu

hipotezi desteklemektedir (de Witte 1998). Postoperatif titremeyi azaltıcı etkisinde tramadolün serebral alfa-2 adrenoseptörler ile etkileşiminin rol oynadığı ileri sürülmektedir (Krause 1999).

Çocukta Postoperatif Kullanım

Tramadol postoperatif ağrı tedavisi amacı ile çocuklarda da kullanılmaktadır. İngilterede 12 yaşın altında ve bir çok ülkede de 1 yaşın altında kullanımı lisanslı olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda tramadolün iyi tolere edildiği, emniyetli ve etkin olduğu saptanmıştır (Bamigbade 1998). Hatta çocuklarda yan etkilerin erişkinlere göre daha az olduğu bildirilmiştir (Ratcliffe 1994). En yüksek 8 mg/kg/gün olmak üzere, 6 saat ara ile 1-2 mg/kg i.v. tramadol postoperatif ağrı tedavisinde önerilen dozdur (Finkel 2002a). i.v. 1-2 mg/kg tramadolün, i.v. 0.1 mg/kg morfin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada analjezik etkinlik benzer olarak bulunmuş, kusma oranı morfinden daha düşük (% 75'e karşı % 40) saptanmıştır (Engelhardt 2003).

Postoperatif pediatrik hastalarda tramadol oral olarak da uygulanmıştır. Çift kör randomize, çok merkezli bir çalışmada morfin-HKA'dan oral tedaviye geçişte 1-2 mg/kg oral tramadolün etkinliği ve yan etkileri 7-16 yaş hastalarda sınanmış ve 2 mg/kg alan grupta ek analjezi ihtiyacı, 1 mg/kg alan gruba göre % 50 daha az bulunmuştur. Bu çalışmada bildirilen yan etkiler kusma (% 10), bulantı (% 9), kaşıntı (% 7), döküntü (% 4)'dür (Finkel 2002b).

Erişkinde olduğu gibi ep., i.t. uygulama lisansı olmamasına rağmen çocuklarda tramadol tek başına veya bupivakain eklenerek kaudal ep. yoldan uygulanmıştır (Şenel 2001, Murthy 2000, Batra 1999, Russell 1998, Prosser 1997). Çalışmaların tümünde kaudal ep. tramadol etkin bulunmasına rağmen kaudal ep. tramadolün farmakokinetiklerini sınanan Murthy, ep. tramadolün sistemik absorpsiyonunu i.v. tramaldenden sadece % 17 daha düşük bulmuş ve ep. tramadolün enteral ve parenteral kullanıma göre bir avantaj getirmediğini savunmuştur (Murthy 2000).

Etkisinin yavaş başladığı (yaklaşık 1 saat) (Prosser 1997) ve analjezik etki süresinin bupivakain göre daha uzun olduğu saptanmıştır (Batra 1999). Ancak bupivakain ile kombinasyonunu irdeleyen çalışmalarda sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Prosser, her iki ilacın beraber kullanımının bir avantaj sağlamadığını ileri sürmüştür (Prosser 1997). Şenel ise kombinasyonun, tek başına kullanımdan daha etkin ve daha uzun süre-

li analjezi sağladığını belirtmiştir (Şenel 2001). Öte yandan kaudal ep. tramadolün sağladığı postoperatif analjezi kalite ve süre olarak kaudal ep. morfine benzer bulunmuştur (Özcengiz 2001).

İntraoperatif Tramadol Kullanımı

Tramadolün intraoperatif kullanımı ile ilgili ilk bilgiler, uyanıklık ve hatırlamaya sebep olduğu yönündedir (Lehmann 1985). Ancak bu çalışmada tramadolün başarısızlığı, anestezi tekniğine (O₂-N₂O-opioid) bağlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda tramadolün, isofloran ile birlikte kullanımında EEG ile yapılan ölçümlerde uyanıklığa sebep olmadığı gözlemlenmiştir (Coetzee 1996).

Diğer Akut Ağrılı Durumlar

Renal kolik, travma, akut disk hernisi, akut herpes zoster gibi akut ağrılı durumlarda etkin olduğu bilinmektedir (Keskinbora 2002, Pekel 2002, Nicolas 1999).

Travaydaki gebede i.m./i.v.. uygulamaların etkili, anne ve yeni doğan için emniyetli olduğu bildirilmiş olmakla beraber (Bamigbade 1998), günümüzde doğum analjezisi için ep. lokal anestezi+fentanil/sufentanil uygulamasının yaygınlaşması ile sistemik tramadol uygulamasının anlamı kalmamıştır. Ayrıca henüz nörotoksitesisi kesinleşmemiş olan tramadolün gebede ep. kullanılmamasına özen gösterilmelidir.

Tramadol olası kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile akut miyokard infarktüsü ve unstable angina kullanılmamalıdır (Bamigbade 1998).

Kronik Ağrı ve Tramadol

Opioidlerin kanser dışı kronik ağrıda kullanımları uzun yıllar tartışmalı kalmıştır. Ancak artık günümüzde gerek zayıf opioidler için, gerekse güçlü opioidler için doğru hastada ve doğru dozda kullanılması koşulu ile böyle bir çekince kalmamıştır. Opioidler Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1986 yılında belirlediği "Analjezik Kullanım İlkeleri" doğrultusunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Tramadol önceleri, bir zayıf opioid olarak II. basamakta yerini almış ve solunum depresyonu, konstipasyon, bağımlılık gibi olası opioid yan etkilerinin az olması ile iyi bir seçenek olmuştur. Daha sonraları saf opioid olmayıp, nonopioid etki mekanizmasına da sahip olduğunun açıklığa kavuşması ile kronik ağrıda özellikle tercih edilmiştir.

Kanser Dışı Ağrı

Nonopioid komponentine rağmen, tramadol yine de “kansere dışı ağrıda opioid kullanım ilkelerine” sadık kalınarak uygulanmalıdır. Öncelikle hastanın ağrısının tanısı (organik köken) belirlenmeli, diğer tedavi yöntemleri deneniyor veya denenmiş olmalı, hastanın psikolojik bir problemi olmamalı ve ağrı tramadole cevap vermelidir.

Tramadol diğer tedavilere paralel olarak multidisipliner yaklaşımın tamamlayıcı bir ögesi olarak kullanılabilir gibi, tüm alternatif tedaviler denendiği halde analjezi yetersiz ise de gündeme gelmelidir. Temel tedavilere eklenen tramadol ile sağlanan ek yarar ile hastanın aktif yaşama dönemebilmesi sağlanabilmektedir. Kısaca risk-fayda oranı fayda lehine ise uzun süreli tedavide kullanılabilir.

Uygulanacak doz hastanın günlük aktivitesini engellememeli, yaşam kalitesini düzeltmelidir. Bunun için ağrı sağaltımı sağlanıncaya kadar tavan değeri sınırları içinde doz yavaş yavaş artırılarak dikkatle titre edilmelidir. Doz titrasyonu için öncelikle kısa etkili formlar ile başlanmalı, etki ve yan etkiler izlenmeli, yan etki yapmayan, etkin günlük toplam gereksinim saptandıktan sonra uzun salınımlı formlar ile tedaviye devam edilmelidir. Bunun için yakın takip (sık kontrol) özellikli tedavi başlangıcında önemlidir.

Kronik ağrının tedavisinde tramadolden alınan olumlu sonuçlar, iki ayrı analjezik etki mekanizmasının birbirini tamamlamasına dayandırılmıştır (Aronson 1997, Garcia 1997).

Tramadol nöropatik ağrı (diyabetik nöropati, postherpetik nevralji), somatik ağrı (osteoartrit, fibromiyalji), visseral ağrı (kronik pankreatit) gibi birçok kansere dışı kronik ağrılı durumlarda etkin olarak kullanılmaktadır.

Osteoartrit

Osteoartritli hastalarda tramadolün diklofenak ile kıyaslandığı çift kör, randomize, çarpaz karşılaştırmalı bir çalışmada tramadolün NSAİİ'lere alternatif veya ek olarak kullanımının ağrı kontrolünü sağlayabileceği belirtilmiştir (Pavelka 1998). Bu çalışmanın yazarları tramadolün, osteoartritin enflamatuar komponentinin az olduğu, NSAİİ'lerin etkisinin yetersiz olduğu, NSAİİ tedavisi sırasında ani artan ağrı olduğu ve yan etki nedeniyle NSAİİ'lerin kullanılmadığı durumlarda düşünülmesi gerektiğini savunmuşlardır. Oysa Amerikan Geriatri Topluluğu aynı yılda “kronik opioid tedavisi alan birçok hastanın, uzun dönem günlük NSAİİ

alan hastalardan daha az yaşamı tehdit eden riske sahip olduklarını ve opiofobi nedeni ile hastaların sıkıntıya sokulmalarını gerektiğini” bildirmiştir (American Geriatric Society 1998). Bu görüş yaygın olarak kabul görmüştür (Blumstein 2005). Ağrı tedavisinin sürekli olma gerekliliği göz önünde tutulursa, NSAİİ'lerin uzun süreli uygulanmasının getireceği negatif etkiler (hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, peptik ülser), güçlü opioidlere göre daha az yan etkisi (solunum depresyonu, konstipasyon) olan tramadolü her iki ilaç grubuna karşı emniyetli bir seçenek haline getirmektedir (Katz 1996).

Fibromiyalji

Fibromiyalji sendromu olan hastalarda yapılan bir çalışmada tek doz tramadol, plasebodan daha etkin ve plasebo kadar iyi tolere edilmiştir (Biasi 1998). Daha sonraki bir diğer çalışmada parasetamol ile kombinasyonunun fayda sağladığı belirtilmiştir (Bennett 2003).

Diyabetik Nöropati

Tramadol, Harati ve arkadaşlarının diyabetik nöropatili hastalarda yaptığı çok-merkezli, çiftkör randomize çalışmada plasebodan anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur. Çalışmacılar tramadolü az yan etkileri (antikolinergik yan etki, somnolans) nedeni ile özellikle yaşlı hastalarda iyi tolere edilemeyen trisiklik antidepresanlara veya antikönvülzanlara bir seçenek olarak nitelemişlerdir (Harati 1998). Aynı şekilde Sindrup ve arkadaşları kronik ağrılı polinöropatide tramadolün ağrı, parestezi ve allodini sağaltımında etkin olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında % 50'den fazla ağrısı azalan hasta sayısını (number needed to treat-NNT) tramadol için 4.3 olarak bulmuşlardır. Diğer çalışmalarda NNT'nin antidepresan için 3.0, karbamezepin için 3.3 olarak saptanmış olması, Sindrup ve arkadaşları tarafından tramadolün bu ilaçlardan sadece çok az düşük etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Buna dayanarak tramadolün nöropatik ağrıda, TSAD ve antikönvülzanlara kontraendikasyon varsa ve yaşlı hastalarda tercih edilebileceğini savunmuşlardır (Sindrup 1999). Diyabetik nöropati tramadolün kansere dışı kronik ağrıda en sıklıkla uygulandığı ağrı sendromudur (Erdine 1996).

Bel Ağrısı

Kronik kansere dışı ağrıda bir diğer kullanım alanı bel ağrılı hastalardır. Schnitzer, kronik bel ağrılı

380 hastada 3 dönemli yaptığı çalışmada tramadolü, plaseboyla karşılaştırmıştır. Çalışmanın ilk döneminde mevcut tedavileri bırakılan hastalara, ikinci dönemde 50 mg- 400 mg tramadol titre edilerek uygulanmıştır. Yan etki görülmeyen ve yarar sağlanan hastalarda (254 hasta: %80 hasta) randomizasyon ile tramadole devam edilmiş (200-400 mg/gün) veya plaseboya geçilmiştir. Dört haftalık III. dönem sonunda tramadolün, doza bağlı olarak plaseboya göre ağrıyı anlamlı ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini yükselttiği saptanmıştır (Schnitzer 2000). Bir diğer çalışmada kronik bel ağrısında düşük doz tramadolün düşük doz parasetamol ile kombinasyonu (37.5 mg tramadol+325 mg parasetamol) sınıanmış ve plasebodan üstün bulunmuştur (Ruoff 2003). Aynı kombine preparat, kodein-parasetamol (30mg kodein+ 300mg parasetamol) kombinasyonu ile karşılaştırıldığında benzer analjezik etkili ve daha iyi tolere edilebilir bulunmuştur (Mullican 2001).

Diğer Kronik Ağrı Sendromları

Tramadolün huzursuz ayak sendromunda etkin olduğu ve bu etkinliğinin farmakodinamik özelliklerine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Huzursuz ayak sendromu geleneksel ilaçlarla kontrol altında tutulamadığında tramadolün denenmesi önerilmiştir (Lauerma 1999).

Kanser Ağrısı

Birçok kanser ağrı sendromunda DSÖ'nün önerdiği analjezik kullanım ilkelerine göre kullanıldığında tramadolün etkin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Bamigbade 1998). Son yıllarda kanserli hastalarda bilinen tavan değerinin üzerinde (600 mg'a kadar) de kullanılabilmesi ileri sürülmektedir (Grond 1999). Kanser ağrısı tramadol tedavisi ile kontrol altında iken, ilacın yetersiz hale gelmesinin tramadolün etki kaybından değil, tümörün ilerlemesine bağlı olarak ağrı artışından olduğu bilinmelidir. Bu durumdaki hastada zayıf opioid olarak tramadol görevini yapmıştır. Diğer taraftan tramadol ön tedavisi alan hastada güçlü opioide geçiş daha sorunsuz olacaktır. Kanser ağrılı çocuklarda da tramadol emniyetle kullanılabilir (Pekel 1999).

İlaç Etkileşimi

Karbamazepin ve simetidin gibi hepatik enzim indüksiyonu yapan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında tramadolün dozunun yükseltilmesi gerektiği

yapılan çalışmalarda saptanmıştır (Lee 1993). Karbamazepin, tramadolün plazma konsantrasyon ve eliminasyon yarılanma ömrünü anlamlı olarak azaltmaktadır. Karbamazepin alan hastalarda tramadolün etki süresi ve analjezik etkinliği azalabilir. Simetidin ise tramadolün farmakokinetiğini değiştirmekle beraber, bu değişim doz ayarlanması gerektirecek ölçüde değildir.

Tramadolün antikoagülanlar (warfarin, kumadin) ile olan etkileşimi henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır (Boeijinga 1998, Sabbe 1998). Özellikle oral antikoagülanlar ile beraber kullanıldığında INR (International Normalized Ratio) değerini uzatabileceği akılda tutulmalıdır (Budd 1998).

Yukarıda da belirtildiği gibi tramadol özel etki mekanizması nedeni ile antidepresanlar ile etkileşmektedir: SSRI'ler ve TCA'lar ile beraber kullanıldığında konvülziyona ek olarak serotonin sendromu olasılığı da akılda tutulmalıdır. Sertralin ile bildirilmiş bir serotonin sendromu olgusu mevcuttur (Mason 1997). Monoamin oksidaz inhibitörleri ile kullanılması kontrendikedir. Ancak MAOI tedavisini kestikten iki hafta sonra tramadol verilebilir.

Tramadolün gabapentin ile kombinasyonunun hem sistemik hem de spinal uygulamada sinerjistik etki gösterdiği sıçanlarda saptanmıştır (Grandos-Soto 2005)

Sonuç olarak, çoklu etki mekanizması, güçlü etkisi, ciddi yan etki olasılığının azlığı ve düşük bağımlılık potansiyeli ile tramadol, kanser dışı ve kanser kökenli akut veya kronik ağrının kontrolünde hem hastane ortamında hem de ev tedavisinde emniyetle uygulanabilecek bir analjeziktir.

Kaynaklar

- American Geriatric Society Panel on Chronic Pain in Older Persons: The management of chronic pain in older persons. J Am Geriatric Soc 1998; 46: 635-651.
- Aronson MD: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional opioids, and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain. Clin Ther 1997; 19: 420-432.
- Bamigbade TA, Langford RM: The clinical use of tramadol hydrochloride. Pain Reviews 1998; 5: 155-182.
- Barnung S.K, Treschow M, Borgbter FM: Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. Pain 1999; 71: 111-112.
- Bennet RM, Fibromyalgia. In, Melzack R, Wall PD, editors. Handbook of Pain Management, London: Churchill Livingstone, 2003. pp. 95-109.

- Bernatzky G, Jurna I: Intrathecal injection of codein, buprenorphine, tilidine, tramadol and nefopam depresses the tail-flick response in rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 120: 75-80.
- Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R: Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 13-19.
- Bloch MB, Dayer RA, Hejike SA, James MF: Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: A placebo- controlled comparison with epidural morphine. *Anaesth Analg* 2002; 94: 523-528.
- Blumstein H, Gorevic PD: Rheumatologic illnesses: treatment strategies for older adults. *Geriatrics* 2005; 60: 28-35.
- Boeijingea JK, van Megan E, van den Ende R, Cohen AF: Lack of interaction between tramadol and coumarins. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 966-970.
- Budd K: Chronic pain-challenge and response. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 1):33-38.
- Budd K: The analgesic effect of tramadol hydrochloride when administered intra-articularly (abstract). VIIIth World Congress on Pain 1996; 229.
- Budd K, Langford R: Tramadol revisited. Editorial II. *British J Anaesthesia* 1999; 82: 493-495.
- Carrig B: Tramadol HCL. *Clinical Toxicology Review* 1997; 20: 2.
- Chrubasic J, et al: Study of the analgesic efficacy of peridural tramadol after abdominal surgery. *Schmerz-Douleur-Pain* 1988; 9: 12-18.
- Coetzee JF, Maritz JS, du Toit JC: Effect of tramadol on depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; 76: 415-418.
- Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P: Daulity of the analgesic effect of tramadol in humans. *Schweiz Med Wochenscr* 1993; 123: 2241-2243.
- Cossmann M, Wilsmann KM: Treatment of Prolonged Pain. Assessment of the efficacy and safety of repeated administration of tramadol (Tramal). *MMW* 1987; 129: 851-854.
- Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Trold H: Zur inzidenz postopertiver schmerzen auf chirurgischen normalstationen. *Anaesthesist* 1992; 81: 737-741.
- Dayer P, Collart L, Desmeules J: The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994; 47: 3-7.
- Dayer P., Desmeules J, Collart L: Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53: 18-24.
- Demiraran Y, Kocaman B, Akman RY: A comparison of the postoperative analgesic efficacy of single-dose epidural tramadol versus morphine in children. *Br J Anaesth* 2005; 19 [Epub ahead of print]
- Desmoules JA, Piquet V, Collat L, Dayer P: Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effects of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 3: 249-247.
- de Witte J, Deloof T, de Veylder J, Housmans PR: Tramadol in the treatment of postanesthetic shivering. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 506-510
- de Witte J, Kim JS, Sesler DI, Bastanmehr H, Bjorksten AR: Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds. *Anesth Analg* 1998; 87: 173-179
- de Witte J, Sesler DI: Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96: 467-484.
- Duthie DJR: Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth* 1998; 81: 51-57
- Engelhardt T, Steel E, Johnston G, Veitch DY: Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Paediatr Anaesth* 2003;13: 249-252
- Erdine S, Yücel A, Özyalçın S: Efficacy of tramadol hydrochloride in chronic painful diabetic neuropathy: A double-blind placebo controlled study. (abstract). VIIIth World Congress on Pain 1996
- Erolçay H, Yuçeyar L: Intravenous patient controlled analgesia after thorocotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesth* 2003; 20: 141-146.
- FDA Committee. FDC Reports (Pink Sheet). Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology 1998; 60: 4-5.
- Finkel JC: Oral anlgescic use in children. *Pediatric Anesthesiology Congress*. 10 March 2002a
- Finkel JC, Rose JB, Schmitz ML: An evaluation of the efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of postsurgical pain in children. *Anaesth Analg* 2002b; 94: 1469-1473.
- Frank MG, Hendricks SE, Johnson DR, Wieseler JL, Burke WJ: Antidepressants augment natural killer cell activity: in vivo and in vitro. *Neuropsychobiology* 1999;39: 18-24.
- Garcia J, Altman RD: Chronic pain states: pathophysiology and medical therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 1-16.
- Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panarei EA, Sacerdote P: The analgesic drug tramadol prevents the effects of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 18-24.
- Gasse C: Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 629-634.
- Gibson TP: Pharmacokinetics, efficacy, safety of analgesia with a focus on tramadol HCL. *Am J Med* 1996; 101 (1A): 47S-53S.
- Goeringer KE, Logan BK, Christian GD: Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 529-537.
- Granados-Soto V, Argüelles CF: Synergic Antinociceptive Interaction between Tramadol and Gabapentin after Local, Spinal and Systemic Administration. *Pharmacology* 2005; 74: 200-208
- Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann K. A: High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 174-179.
- Gürsoy S, Kafalı H, Kunt N: Tavşanlarda intratekal uygulanan tramadol hidrokloridin risk ve faydalarının belirlenmesi. *Ağrı* 2001; 13: 2-3.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846
- Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, et al. The comparison of tramadol and morphine by subcutaneous PCA. *Canadian J of Anaesthesia* 1998; 45: 435-442
- Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A: efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesh Analg* 1992; 74: 510-514.
- Hummuel T, Roscher S, Pauli E: Assesment of analgesia in man: tramadol controlled release formula vs. tramadol standart formulation. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51 O 31-38
- Ian WB: Tramadol and seizures. *MJA* 2005; 182: 595-596.
- James MF, Sylvia AM, Gordon PC: Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled double-blind trial. *Anesth Analg* 1996; 83: 87-91.
- Kabel JS, van Puijenbroek EP: Side effects of tramadol: 12 years of experience in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 754-757.
- Kapral S, et al: Tramadol added to mepivacaine prologs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anaesh Analg* 1999; 88: 853.
- Katz WA: Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52: 39-47.

- Keskinbora K, Pekel AF, Aydın I: Analgesics and antidepressant treatment in acute herpes zoster. (abstract). Xth World Congress on Pain 2002; 1256-P172.
- Kocabaş S, Karaman S, Uysallar E, Fırat V: The use of tramadol and morphine for pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32: 45-48.
- Krause T, Tonner PH, Scholz J, Schweers S, Schulte am Esch J: Interaction of tramadol with cerebral alpha 2-adrenoceptors: Possible role in attenuation of postoperative shivering. (abstract). *Anesthesiology* 1999; 91: A-388.
- Krimmer H, Pfeiffer H, Arbogast R, Sprotte G: Die kombinierte Infusionsanalgesie-ein alternatives Konzept zur postoperativen Schmerztherapie. *Chirurg* 1986; 57: 327-329.
- Lalwani K, Payne N, Jacks T: A comparison of the efficacy of tramadol and codein phosphate for post-op analgesia in patients undergoing major neurosurgical procedures-preliminary results. *Neuroanaesthetic Society of Great Britain and Ireland, Dundee* 1995.
- Lauerma H, Markkula J: Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J.Clin.Psychiatry* 1999; 60: 241-244.
- Lee CR, McTavish D, Sorkin EM: Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 313-340.
- Leeder JS, Keorns GL: Pharmacogenetics in pediatric. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 55-77.
- Lehmann KA, Horrichs G, Hoeckle W: Tramadol as an intraoperative analgesic. A randomised double-blind study with placebo. *Anaesthesist* 1985; 34: 11-19.
- Lehmann KA: Tramadol in acute pain. *Drugs* 1997; 53: 25-33.
- Lempa M, Köhler L: Postoperative pain relief in the morbidly obese patient: feasibility study of a combined dipyron/tramadol infusion. *Acute Pain* 1999; 2: 172-175.
- Liao S, Hill JF, Nayak RK: Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. *Pharmaceutical Research* 1992; 9: 308.
- Likar R, Mathiaschitz K, Burtscher M, Stettner H: Randomised, double-blind, comparative study of morphine and tramadol administered intra-articularly for postoperative analgesia following arthroscopic surgery. *Clin Drug Invest* 1995; 10: 17-21.
- Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E: Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Arzneimittel- Forschung/Drug Research* 1986; 36: 1278-1283.
- Maier C, Kibbel K, Mercker S: Postoperative Schmerztherapie auf allgemeinen Krankenpflegestationen. *Anaesthesist* 1994; 43: 385-397.
- Mannion S, O'Callaghan S, Murphy DB, Shorten GD: Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomised double-blinded study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 352-356.
- Markman MH, Bilfinger TV, Stefano GB: Human granulocytes contain an opiate alkaloid-selective receptor mediating inhibition of cytokine-induced activation and chemotaxis. *J Immunol* 1995; 154: 1323-1330.
- Mason BJ, Blackburn KH: Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 175-177.
- Max MB, Gilrom IH: Antidepressants, muscle relaxants, and N-Methyl-D-Aspartate antagonists. *Bonica* 2001 1713.
- Mellon RD, Bayer BM: Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol* 1998; 83: 19-28.
- Meyboom RH, Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Van Puijenbroek EP: Bladder dysfunction during the use of tramadol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 63-64.
- Miranda HF, Pinaridi G: Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 61: 357-360.
- Montes A, Warnwr W, Puig MM: Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth* 2000; 85: 217-223.
- Mossner R, Lesch KP: Role of serotonin in the immune system and neuroimmune interaction. *Brain Behav Immun* 1998; 12: 249-271.
- Mullican WS, Lacy JR: Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23: 1429-1445.
- Murthy BV, Pandya KS, Booker PD, Murray A, Lintz W, Terlinden R.: Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *Br J Anaesth* 2000; 84: 346-349.
- Nicolas TJA, Rigabert MM, Banon PV, Valdelvira NP, Perez AM: Intramuscular ketorolac compared with subcutaneous tramadol in the initial emergency treatment of renal colic. *Arch Esp Urol* 1999; 52: 435-437.
- Nossol S, Schwarzgold M, Stadler Th: Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg: results of a post-marketing surveillance study. *Int J Clin pract* 1998; 52: 115-121.
- Özyalçın S, Yücel A, Erdine S: Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Mec* 1997; 25: 207-213.
- Özcengiz D, Gündüz M, Özbek H, Işık G: Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 459-464.
- Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH: Local anesthetic effect of tramadol, metocopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 580-583.
- Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH: The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 246-249.
- Pang WW, Mok MS, Huang S, Hung CP, Huang MH: Intraoperative loading attenuates nausea and vomiting of tramadol patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 2000; 47: 968-973.
- Pandita RK, Pehrson R, Christoph T, Friderichs E, Andersson KE: Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 741-748.
- Pavelka K, Peliskova Z, Stelilikova H, Ratcliffe S: Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Invest* 1998; 16: 421-429.
- Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA: Pharmacokinetics of tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years-a pilot study. *Anesth Prog* 2002; 49: 109-112.
- Pekel AF, Aydın I, Keskinbora K, Yıldız İ: Tramadol in cancer pain of Children.(abstract). XVIIIth Annual ESRA Congress. *The International Monitor* 1999; 11: 71.
- Pekel AF, Keskinbora K, Aydın I: Management of low back pain, a noninvasive approach with antidepressants.(abstract). Xth World Congress on Pain 2002; 120-P116.
- Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH: The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636-644.
- Preston KL, Jasinski DR, Testa M: Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27: 7-17.
- Prosser DP, Davis A, Booker PD, Murray A: Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79: 293-296.

- Qian YN, Jin WJ, wang L, Wang HF: Effect of different concentrations of morphine and tramadol on the differentiation of human helper T cells in vitro. *Br J Anaesth* 2005; 95: 277
- Radbruch L, Grond S, Lehmann KA: A risk-benefit assesment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf* 1996; 15: 8-29.
- Radbruch L, Nauk F: Morfin und andere Opiode in der Tumorschmerztherapie, die Empfehlungen der EAPC. *Der Schmerz* 2002; 16: 186-193.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al: 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.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 331-340.
- Raffa RB, Friderichs E: Profile of tramadol and tramadol analog. In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. *Pain-Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery*. New York: Marcel Dekker, 2003. pp. 731-742.
- Ratcliffe S, Repas C: Acomparison of adverse effects of tramadol in children and adults. 3rd international Symposium of Pediatric Pain 1994: 182
- Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, HallenJ: Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: A controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anaesth Analg* 2001; 92: 2.
- Robaux S, Blunt C, Viel E, Cuvillon P, Nouguiet P, Dautel G, Boileau S, Girard F, Bouoziz H: Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus improves postoperative analgesia dose-dependently. *Anaesth Analg* 2004; 98: 1172-1177.
- Rojas-Corralles MO, Gibert-Rahola J, Mico JA: Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. *Life Sci* 1998; 63: 175-180.
- Rosa G, Pinto G, Orsi P, De Blasi RA, Conti G, Sanita R, La Rosa I, Gasparetto A: Control of postanesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 90-95.
- Ross DM: The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology&Therapeutics* 2000; 88: 163-185.
- Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003; 25: 1123-1141.
- Russell W: Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. *Br J Anaesth* 1998; 80: 408-409.
- Sabbe JR, Sims PJ, Sims MH: Tramadol-warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 1998;18: 871-873.
- Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE: Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. *Pain* 1997; 72: 325-330.
- Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE: Effects of tramadol and its enantiomers on concavalin-A induced proliferation and NK activity of Mouse splenocytes: involvement of serotonin. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 727-734.
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B: Effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 1411-1414.
- Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M: Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *The J Rheumatology* 2000; 27: 3.
- Shipton EA: Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care* 2000; 28: 363-374.
- Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.
- Sorge J, Stadler Th: Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100mg sustained-release tablets and tramadol 50mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clin Drug Invest* 1997;14: 157-164.
- Spacek A: Kombinations-Infusionsanalgesie: Eine alternative zur PCA?. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 363-366.
- Staritz M, Poralla T, Ewe K, Meyer KH: Effect of commonly used analgesic drugs on the sphincter. *Gastroenterology* 1986; 90: 1647.
- Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA: Tramadol in the management of postoperative pain: a double-blind, placebo-and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 646-654.
- Stamer UM, Höthker F, Lehnen K, Stüber F: Postoperative Analgesie mit Tramadol und Metamizol: kontinuierliche Infusion versus PCA. *Der Anaesthesist* 2003; 52: 33-41.
- Striebel HW, Hackenberg J: Vergleich einer tramadol-/metamizol-infusion mit der combination tramadol-infusion plus ibuprofen-suppositorien zur postoperativen schmerztherapie nach hysterektomien. *Anaesthesist* 1992; 41: 354-360.
- Şenel AC, Akyol A, Dohman D, Solak M: Caudal bupivacine-tramadol combination for postoperative analgesia in pediatric herniorrhaphy. *Acta Anaesthesiol.Scand* 2001; 45: 786-789.
- Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L: Comparison of respiratory effects of tramadol and petidine. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15: 64-68.
- Tegeger J, Lotsch J, Gisslinger G: Pharmacokinetics of opioids in liver disease, *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 17-40.
- Tresnak-Rustad NJ, Wood ME: In vitro biochemical effects of nefopam hydrochloride, a new analgesic agent. *Biochem. Pharmacol* 1981; 20: 2847-50
- Tryba M, Zenz M: Wirksamkeit und nebenwirkungen von opioiden und alpha-Adrenorezeptoragnisten in der therapie postoperativer schmerzen. *Schmerz* 1992; 6: 182-191.
- Tsai YC, Won SJ: Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury . *Pain* 2001; 92: 63-69.
- Turker G, Goren S, Bayram S, Sahin S, Korfali G: Comparison of lumbar epidural tramadol and lumbar epidural morphine for pain relief after thoracotomy: a repeated-dose study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19: 468-474.
- Vickers MD, O'Flaherty D, Szekeley SM, Read M, Yoshizumi J.: Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-296.
- Vickers MD, Paravicini D: Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesth* 1995; 12: 265-271.
- Welters I: Opiode und Immunsuppression. *Der Anaesthesist* 2003; 52: 442-452.
- Wilder-Smith CH, Hill L, Wilkins J, Denny L: Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral function and gastrointestinal motility after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 639-647.
- Wilder-Smith CH, Hill L, Spaego K, Kalla A: Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodein in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001; 91: 23-31.
- Xiao L, Eneroth P: Tricyclic antidepressants inhibit human natural killer cells. *Toxicol Appl Pharm* 1996; 137: 157-62.