



انجمن آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه ایران

• مقایسه تأثیر ترامادول و دکزامتازون وریدی در پیشگیری از لرز بعد از عمل

• دکتر مهربار تقوی گیلانی^۱، دکتر مجید رضوی^۲، دکتر علیرضا هاشمیان^۳

Title: Comparison of the effects of tramadol and dexamethasone on prevention of post operative shivering

Author(s): M. Taghavi Guilani, MD; M. Razavi, MD; A. Hashemian, MD

ABSTRACT

Post anesthetic shivering is an unpleasant complication and develops 5-60% with respiratory and hemodynamic changes. Tramadol is a synthetic μ agonist and its side effects is less than other synthetic agonists.

Dexamethasone is an anti-inflammatory drug and decreases the gradient between central and peripheral temperature.

165 patients were chosen randomly. For control group we did not administer antishivering drugs. The second group received 8 mg dexamethasone before induction of anesthesia and the third group received 25 mg tramadol during skin closure.

The results were analyzed with X² or Chi-squared test. The incidence of shivering was 36.3% in control group, 21.8% in dexamethasone group, and 9.1% in tramadol group. Differences were statistically significant between control or tramadol groups ($p < 0.005$).

Post anesthetic shivering has been decreased with 25 mg tramadol in our survey and we recommend it for all patients in any age group and cardiac patients specially.

Key words: Post anesthetic shivering, Tramadol, Dexamethasone.

چکیده

لرز بعد از عمل یکی از عوارض ناخوشایند بعد از عمل است و شیوع آن حدود ۶۰-۵٪ و با عوارض تنفسی همودینامیک همراه است. ترامادول یکی از مخدرهای آگونیسست μ است و عوارض جانبی آن کمتر از بقیه مخدرها است. دگزامتازون یکی از داروهای ضد التهاب است و گرادیان بین حرارت مرکزی و پوستی را کاهش می‌دهد. در این تحقیق ۱۶۵ بیمار به صورت تصادفی انتخاب شدند. در گروه اول یا گروه کنترل داروی ضد لرز تزریق نشد. در گروه دوم قبل از القاء بیهوشی ۸ میلی‌گرم دگزامتازون و در گروه سوم ۲۵ میلی‌گرم ترامادول هنگام دوختن پوست به بیماران تزریق شد. نتایج به دست آمده با روش تجزیه و تحلیل کای-اسکوئر مقایسه شد. شیوع لرز در گروه اول ۳/۲۶٪، در گروه دوم ۸/۲۱٪ و در گروه سوم ۱/۹٪ مشاهده شد. اختلاف بین گروه کنترل و گروه ترامادول از نظر آماری مشخص بود ($p < 0/005$). گروه دگزامتازون در حد وسط قرار داشت و جهت تأیید یا رد اثرات ضد لرزی آن نیاز به جمع‌آوری نمونه بیشتری است. در تحقیق ما ترامادول ۲۵ میلی‌گرم برای پیشگیری از لرز مؤثر بود و پیشنهاد می‌کنیم که از ترامادول در بیماران به خصوص افراد سالمند و بیماران قلبی استفاده شود.

کل واژگان: لرز بعد از عمل، ترامادول، دگزامتازون

● مقدمه

لرز بعد از عمل یکی از عوارض شایع بعد از جراحی است که میزان بروز آن در گزارش‌های مختلف حدود ۶۰-۵٪ گزارش شده است.^(۱ و ۲) لرز بعد از عمل معمولاً به دنبال هاپوترمی ناخواسته حین عمل ایجاد می‌شود. البته مواردی از لرز بدون تغییر واضح در حرارت بدن بیمار دیده می‌شود که به دلیل مصرف گازهای فزار مثل هالوتان است و علت آن را از بین رفتن واکنش‌های مهارتی نخاعی می‌دانند. از دیگر عوامل می‌توان به استرس و کاهش فعالیت سمپاتیک اشاره کرد.^(۳ و ۵)

لرز در انتهای عمل معمولاً پس از برگشت شلی عضلانی و هنگام بهبود بیمار شروع می‌شود و حالت نامطلوبی برای بیمار ایجاد می‌کند و گاهی بیمار از لرز نسبت به درد بیشتر شکایت می‌کند. لرز برای بیمار استرس‌زا است و عوارض متعددی برای بیمار ایجاد می‌کند که از جمله آنها می‌توان به افزایش مصرف اکسیژن به میزان ۶۰۰-۱۰۰۰٪، افزایش ضربان قلب و تغییرات همودینامیک، افزایش برون‌ده قلب و

کاهش اکسیژن خون شریانی و مخلوط وریدی، افزایش فشار داخل چشم یا فشار داخل مغز و افزایش درد ناحیه عمل اشاره کرد.^(۴)

برای درمان و نیز کاهش لرز بعد از عمل، از گرم کردن بیمار حین عمل و در اتاق بهبود و مصرف اکسیژن استفاده می‌شود. داروهای مختلف از جمله پتیدین،^(۵) کلونیدین و کتانسیرین،^(۶) آنتی‌کولینرژیک‌ها،^(۷) آگونیسست‌های مخدری فنیل‌پیپریدینی (فتانیل، آلفستانیل، سوفتانیل)^(۸)، منیزیم سسولفات، ترامادول^(۹ و ۱۰) و دگزامتازون،^(۱۱ و ۱۲) متیل فنیدات، داکسپران، نفوپام، پانکرونیوم، و کورونیوم^(۴) برای درمان لرز بعد از عمل مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

ترامادول یکی از داروهای مخدری است که عوارض جانبی آن به ویژه تضعیف تنفسی و تهوع و استفراغ، کمتر از بقیه مخدرهای آگونیسست μ است.^(۱۳) ترامادول مهارکننده برداشت مجدد سروتونین و نوراپی نفرین (محرك‌های درد) در نخاع است و باعث تسهیل ترشح هیدورکسی تریپتامین می‌شود که در کنترل مرکز تنظیم حرارت تأثیر می‌گذارد.^(۹، ۱۳)

و آستانه تعریق، تنگی عروق و لرز را کاهش می‌دهد.^(۱۰) ترامادول در مقالات مختلف جهت درمان و پیشگیری لرز بعد از عمل استفاده شده که در تحقیق ویت^(۱۴) دوز ۳ میلی‌گرم / کیلوگرم و در تحقیق ماتیو^(۱۱) دوز ۱ میلی‌گرم / کیلوگرم تزریق شده است.

دگزامتازون از داروهای استروئیدی طولانی اثر است که گرادیان بین حرارت مرکزی و پوستی را کاهش می‌دهد و باعث تعدیل پاسخ‌های التهابی می‌شود.^(۴ و ۱۱) دگزامتازون نیز به‌عنوان داروی پیشگیری در لرز بعد از عمل استفاده شده و در یک تحقیق در بیمارانی که دگزامتازون (۰/۳-۰/۶ میلی‌گرم / کیلوگرم) دریافت کردند شیوع لرز بعد از جراحی قلب کاهش یافته است.^(۱۲)

هدف از این مطالعه استفاده از ترامادول با حداقل دوز جهت برطرف کردن لرز بعد از عمل با حداقل عوارض و مقایسه کیفیت اثر ترامادول با دگزامتازون و نیز با گروه کنترل برای رفع مشکل لرز بعد از عمل بوده است.

• روش کار

ابتدا بر مبنای فرمول تعداد نمونه^۱ لازم جهت بررسی آماری مورد نظر به دست آمد. با توجه به مقالات و بررسی‌ها چندین نمونه شیوع لرز بعد از عمل به‌طور متوسط به میزان ۴۰٪ در نظر گرفته شد و کاهش آن تا حد ۲۰٪ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. با توجه به ضریب اشتباه نوع اول (α) به میزان ۰/۰۵ و ضریب اشتباه نوع دوم (β) به میزان ۰/۱ یا درصد اطمینان ۹۰٪ تعداد افراد برای هر گروه حدود ۵۵ نفر مورد نیاز بود.

تحقیق به صورت یکسوکور و تصادفی انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند و سن و وزن و مدت عمل و نوع جراحی بیماران مجزا نشد ولی با توجه به جدول شماره ۱ اختلاف آماری واضحی بین بیماران در این مورد وجود نداشت. بیماران در کلاس یک و دو ASA^۲ قرار

داشته و هیچ‌گونه بیماری غیر قابل کنترل نداشتند. در گروه اول یا گروه کنترل ابتدا برای بیمار فنتانیل به میزان ۲ میکروگرم / کیلوگرم تزریق شد. پس از حدود ۳-۲ دقیقه تیوپنتال سدیم به میزان ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم جهت القاء تزریق شد و جهت تسهیل لوله‌گذاری از داروی شل‌کننده اسکولین ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم یا آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم (بسته به مدت جراحی) استفاده شد.

برای نگهداری بیهوشی از هالوتان به میزان یک مک^۳ و مخلوط اکسیژن-نیتروس اکسید^۴ به میزان ۵۰٪ استفاده شد. در حین جراحی در صورت نیاز به شلی عضلانی آتراکوریوم تجویز می‌شد و در صورت نیاز به مُسکن از فنتانیل ۵۰ میکروگرم استفاده می‌شد ولی فاصله تا انتهای جراحی بیشتر از ۳۰-۲۰ دقیقه در نظر گرفته می‌شد.

در گروه دوم قبل از القاء بیهوشی دگزامتازون به میزان ۸ میلی‌گرم (۰/۲۴-۰/۰۸ میلی‌گرم / کیلوگرم) تزریق شد و سپس القاء و نگهداری بیهوشی مشابه گروه اول بود. در گروه سوم نیز در انتهای جراحی هنگام دوختن پوست ترامادول به میزان ۲۵ میلی‌گرم (۱-۰/۲۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) تزریق می‌شد. در انتهای جراحی پس از حذف گازهای بیهوشی از مدار تنفسی و تزریق داروی ضد شلی عضلانی و برگشت تنفس به میزان مطلوب، لوله تراشه خارج و بیمار به اتاق بهبود منتقل می‌شد. از داروی نالوکسان در هیچ‌کدام از بیماران استفاده نشد. از زمان خروج لوله تراشه تا زمان ترخیص بیمار از اتاق بهبود و انتقال به بخش که حدود ۳۰-۱۵ دقیقه به طول می‌انجامد بیمار از نظر وجود و شدت لرز مورد بررسی قرار می‌گرفت. از همکاران خواسته می‌شد با توجه به جدول شماره ۱ میزان لرز بعد از عمل را ارزیابی و در برگه مخصوص ثبت کنند. اعمال جراحی کوتاه مدت و کمتر از

1- Power analysis

2- American Society of Anesthesiologists

3- Minimum alveolar concentration (MAC)

4- Nitous oxide

(۹/۱٪) لرز خفیف، ۲ نفر (۳/۶٪) لرز متوسط و ۵ نفر (۹/۱٪) لرز شدید داشتند.

در گروه سوم یا گروهی که ترامادول به میزان ۲۵ میلی‌گرم (۱-۲۵) میلی‌گرم / کیلوگرم دریافت کردند لرز در ۵ نفر و با شیوع حدود ۹/۱٪ مشاهده شد که از این میان ۲ نفر (۳/۶٪) لرز خفیف، ۱ نفر (۱/۸٪) لرز متوسط و ۲ نفر (۳/۶٪) لرز شدید داشتند.

با تجزیه و تحلیل توسط تست کای اسکوار تفاوت در سه گروه معنی‌دار و حدود ۰/۰۰۳ بود و تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه ترامادول در کنترل لرز بعد از عمل مشاهده شد ولی تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل با گروه دگزامتازون یا بین گروه دگزامتازون و گروه ترامادول مشاهده نشد.

• بحث

همان‌طور که گفته شد لرز بعد از عمل یکی از عوارض نامطلوب بعد از عمل است. هدف ما کاهش این عارضه و اثرات نامطلوب آن بعد از عمل است.

طبق تحقیقات به عمل آمده داروهای متفاوتی جهت کاهش این عارضه مصرف شده‌اند و بررسی ما در مورد اثر ترامادول و دگزامتازون در کنترل این عارضه است.

ترامادول یکی از آگونیست‌های مخدری گیرنده μ است که به دلیل عوارض کمتر از آن مثل تهوع و استفراغ و مهار تنفسی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است.^(۱۵) در تحقیقات مختلف از دوزهای ۳۰۰-۵۰ میلی‌گرم (۳-۱ میلی‌گرم / کیلوگرم) جهت کنترل لرز بعد از عمل استفاده شده است.^(۱) و^(۱۴)

ما در این بررسی از کمترین دوز ممکن، به میزان ۲۵

۲۰-۱۵ دقیقه مثل کورتاژ، اعمال جراحی خاص که نیاز به بیهوشی نورولپت^۱ و استفاده از داروهای متعدد جهت تنظیم فشار خون داشت مثل جراحی اعصاب و اعمال جراحی که نیاز به انتقال خون داشت و نیز بیماران دارای علایم سپتی‌سمی از تحقیق حذف شدند.

حرارت محیط در اتاق عمل و بهبود با استفاده از حرارت سنج جیوه‌ای حدود ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد بود. در این تحقیق عوارض دیگر هنگام بهبود، میزان آرام‌بخشی بیمار و مدت بهبود و انتقال به بخش با توجه به تحقیقات متعدد و عدم تغییر مشخص در زمان بهبود و عوارض دیگر مورد بررسی قرار نگرفت و در این تحقیق تنها لرز بیمار و عوامل وابسته مورد ارزیابی قرار گرفت.^(۱ و ۱۳)

• نتیجه‌گیری

بعد از جمع‌آوری نمونه‌ها، اطلاعات توسط نرم‌افزار اسپ‌اس‌اس^۲ تجزیه و تحلیل شد. متغیرهای مستقل سن، جنس، مدت بیهوشی و وزن در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. در جدول شماره ۳ انواع اعمال جراحی مشخص شده است. نتایج به دست آمده و رابطه بین گروه‌ها در مورد لرز توسط روش تست کای-اسکوار یا χ^2 مقایسه شد و مواردی که میزان تفاوت کمتر از ۰/۰۵ بود معنی‌دار در نظر گرفته شد. وابستگی بین متغیرهای مستقل با بروز لرز و شدت لرز توسط تجزیه و تحلیل رگرسیون^۴ و کای اسکوار بررسی شدند.

لرز بعد از عمل: در گروه اول یا گروه کنترل شیوع لرز به میزان ۳/۳٪ و در مورد ۲۰ نفر از ۵۵ نفر مشاهده شد. در این گروه ۶ نفر لرز خفیف با شیوع ۱۰/۹٪، ۶ نفر لرز متوسط با شیوع ۱۰/۹٪ و ۸ نفر لرز شدید با شیوع ۱۴/۵٪ داشتند.

در گروه دوم یا گروهی که ۸ میلی‌گرم دگزامتازون (۲۴-۰/۰۸ میلی‌گرم / کیلوگرم) در هنگام القاء تزریق شد، لرز در ۱۲ نفر با شیوع ۲۱/۸٪ مشاهده شد که در این میان ۵ نفر

1- neuroleptanesthesia

2- SPSS

3- chi-squared test or χ^2 analysis

4- Regression analysis

دچار لرز شدند، این تفاوت با احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار بود. در مقایسه شدت لرز با توجه به جدول شماره ۵ تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

میلی گرم (۱-۲۵/۰ میلی گرم / کیلوگرم) برای کاهش بیشتر عوارض استفاده کردیم. با توجه به نتایج به دست آمده فقط ۵ نفر از ۵۵ نفر یعنی حدود ۹/۱٪ دچار لرز بعد از عمل شدند و در مقایسه با گروه کنترل که ۲۰ نفر یعنی حدود ۳۶/۳٪

جدول شماره ۱: درجه بندی لرز بعد از عمل

شدت	تعریف
هیچ	بدون لرز بعد از عمل
خفیف	فاسیکولاسیون و لرز در قسمت محدودی از بدن به ویژه صورت
متوسط	لرز صورت و اندام‌های فوقانی
شدید	لرز در تمامی اندام‌ها و به صورت منتشر

جدول شماره ۲: متغیرهای مستقل بیماران، متوسط (انحراف معیار) اختلاف آماری واضحی بین گروه‌ها مشاهده نشد.

سن (سال)	گروه کنترل	گروه دگزامتازون	گروه ترامادول	با تست دقیق فیشر
۳۱/۰۳ (۱۷/۸)	۳۵/۷۸ (۱۹/۷)	۳۴/۵۴ (۱۹/۳)	۰/۱۹۸	
۲۰/۳۵	۲۵/۳۰	۲۴/۳۱	۰/۲۳۸	
۵۹/۳۸ (۱۴/۹)	۶۲/۲۱ (۱۳/۹)	۶۱/۷۴ (۱۴)	۰/۱۰۲	
۶۷/۷۲ (۳۲)	۵۴/۲۷ (۲۱/۳)	۵۱/۹ (۲۵/۶)	۰/۷۹۷	

جدول شماره ۳: انواع جراحی، تعداد (درصد) اختلاف آماری واضحی بین گروه‌ها مشاهده نشد.

گروه کنترل (۵۵ نفر)	گروه دگزامتازون (۵۵ نفر)	گروه ترامادول (۵۵ نفر)	
۲۵ (۴۵/۵)	۲۴ (۴۳/۶)	۳۲ (۵۸/۲)	جراحی عمومی
۱۳ (۲۳/۶)	۱۲ (۲۱/۸)	۱۵ (۲۷/۳)	ارتوپدی
۷ (۱۲/۷)	۷ (۱۲/۷)	۳ (۵/۵)	چشم
۱ (۱/۸)	۵ (۹/۱)	۱ (۱/۸)	گوش و حلق و بینی
۴ (۷/۳)	۳ (۵/۵)	۱ (۱/۸)	ارولوژی
۵ (۹/۱)	۴ (۷/۳)	۳ (۵/۵)	ژنیکولوژیک
۵۵	۵۵	۵۵	کل

جدول شماره ۴: شیوع لرز بعد از عمل، تعداد (درصد)

گروه ترامادول	گروه دگزامتازون	گروه کنترل	
۵۰(۹۰/۹)	۴۳(۷۸/۲)	۳۵(۶۳/۷)	بدون لرز
۵(۹/۱)	۱۲(۲۱/۸)	۲۰(۳۶/۳)	دارای لرز
	۰/۹۳		بین گروه دگزامتازون و ترامادول
۰/۶۵			بین گروه دگزامتازون و ترامادول
	<۰/۰۰۱		بین گروه کنترل و ترامادول

با توجه به آزمون X^2 تفاوت بین گروه کنترل و گروه ترامادول با $p < 0/001$ معنی دار است. تفاوت غیر مشخص بین گروه کنترل و گروه دگزامتازون با مقدار p حدود $0/93$. تفاوت غیر مشخص بین گروه دگزامتازون و گروه ترامادول با مقدار p حدود $0/65$.

جدول شماره ۵: شدت لرز بعد از عمل. تعداد (درصد) اختلاف آماری غیر مشخص از نظر شدت لرز در سه گروه

P value آزمون X^2	گروه ترامادول	گروه دگزامتازون	گروه کنترل	
۰/۰۰۳	۵۰(۹۰/۹)	۴۳(۸۷/۲)	۳۵(۶۳/۷)	بدون لرز
۰/۶۲۹	۲(۳/۶)	۵(۹/۱)	۶(۱۰/۹)	خفیف
۰/۱۴۶	۱(۱/۸)	۲(۳/۶)	۶(۱۰/۹)	متوسط
۰/۷۷۳	۲(۳/۶)	۵(۹/۱)	۸(۱۴/۵)	شدید

کنترل لرز بعد از عمل در گروه ترامادول خیلی مؤثرتر از گروه دوم بود ولی با احتمال $0/65$ این تفاوت نیز معنی دار نبود. دگزامتازون اثر متوسطی در کنترل لرز بعد از عمل نشان داد که جهت تأیید مؤکدتر یا مردود دانستن آن به تحقیق دیگر و نمونه گیری بیشتری نیاز است.

وقتی ارتباط بین لرز بعد از عمل با جنس، سن، وزن، مدت عمل و نوع عمل بعد از گروه بندی و بررسی توسط روش تست دقیق فیشر^۱ مورد تحقیق و تجزیه و تحلیل قرار گرفت ارتباط واضحی بین عوامل گفته شده در هیچ یک از گروهها

دگزامتازون یکی از استروئیدهای طولانی اثر و ضد التهاب است و اثرات مختلفی مثل کاهش ادم مخاطی تراشه، کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل و کاهش لرز بعد از عمل دارد. (۴ و ۱۱ و ۱۲)

در این تحقیق ما از میزان ثابت ۸ میلی گرم (۲۴-۰/۰۸ میلی گرم / کیلوگرم) جهت کنترل لرز بعد از عمل استفاده کردیم و طبق نتایج به دست آمده ۱۲ نفر از ۵۵ نفر یعنی حدود $21/8\%$ دچار لرز بعد از عمل شدند که با مقایسه گروه کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد و احتمال حدود $0/93$ بود. با مقایسه بین دو گروه ترامادول و گروه دگزامتازون،

1- Fisher exact test

بهبود) از ترامادول به میزان ۲۵ میلی‌گرم استفاده شود که علاوه بر کنترل لرز، در کاهش درد محل جراحی و آرامش بیمار در زمان بهبود نیز مؤثر است و عوارض مهمی با این دارو در زمان خروج از بیهوشی مشاهده نشده است.^(۱۶)

مشاهده نشد که شاید به علت مقدار محدود موارد برای بررسی این ارتباطات باشد.

با عنایت به موارد گفته شده ما پیشنهاد می‌کنیم با توجه به عوارض و احساس نامطلوب لرز بعد از عمل در هنگام دوختن برش‌های پوستی (حدود ۵ دقیقه قبل از شروع زمان

● References:

1. Mathew S., Al Mulla A., Varghes P. K., et. al. Postanesthetic shivering - a new look at tramadol. *Anesthesia* 2002; 57: 394-398.
 2. Cheong KF., Chen FG., Yau GHM. Postanesthetic shivering - a comparison of thiopentone and propofol. *Ann Acad Singapore* 1998; 27: 729-32.
 3. Zang Y., Wong KC. Anesthesia and postoperative shivering, its etiology, treatment and prevention. *Acta Anaesthesiol Sing* 1999; 37: 115-120.
 4. Miller RD. *Textbook of anesthesia*. 5th ed the postanesthesia care unit: Churchill Livingstone; 2000: 2319.
 5. Joris J., Banache M., Bonnel F., et. al. Clonidine and ketanserine both effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993; 79: 532-39
 6. Boxendole BR., Mahajan RP., Crossley AW. Anticholinergic premedication influences the incidence of postoperative shivering. *Br J Anaesthesia* 1994; 72: 291-294.
 7. Alfonsi P., Sessler DI., Manoir BD., et. al. The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 43-48.
 8. Bhatnagar S., Sexana A., Kannan TR., et. al. Tramadol for postoperative shivering: A double blind comparison with pethidine. *Anesthesia and Intensive Care* 2001; 29: 149-54.
 9. DeWitte J., Kim JS., Sessler DI., et. al. Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds. *Anesth and Analg* 1998; 87: 173-9.
۱۰. ف. فرضی، ا. سبحانی، ا. کشتکار. اثر دکزامتازون قبل از القاء بیهوشی روی لرز بعد از عمل. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کیلان. ۲۰۰۱، شماره ۱۰: صفحه ۳۹-۴۰.
11. Yared JP. Stain NJ., Hoffman - Hogg L., et. al. Dexamethasone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery; A randomized, double blind, placebo - controlled - controlled study. *Anesth Analg* 1999; 87: 795-799.
 12. Miller RD. *Textbook of anesthesia*. 5th ed. Intravenous opioid anesthetics: Churchill Livingstone; 2000; 344-345.
 13. DeWitte J., Deloof T., DeBeylder J., et. al. Tramadol in the treatment of postanesthetic shivering. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41: 506-10.
 14. Vickers MD., O'Flaherty Szekeley SM., Read M., et. al. Tramadol; pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 1992; 47: 291-6.
 15. Houmes RJ., Voets MA., Verboaik A., et. al. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe post operative pain with special regard to respiratory depression. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74: 510-514.