

Anestezi İndüksiyonunda Uygulanan Tramadolün Genel Anestezi Sırasında Kan Glukoz Düzeyine Etkisi

Effect of Tramadol Administered in the Induction of Anesthesia on Blood Glucose Level During General Anesthesia

Dr. Özgün CUVAŞ,^a
Dr. Aysel ÖZGÜR,^a
Dr. Gülay ÜLGER,^a
Dr. Bayazıt DİKMEN^a

^aII. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 31.03.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2010

*Bu klinik araştırma, TARK'09
28 Ekim-01 Kasım 2009'da Antalya'da
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Özgün CUVAŞ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ozguncuvas@yahoo.com

ÖZET Amaç: Tramadol hidroklorid, postoperatif analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılan santral etkili bir analjeziktir. Çalışmamızda anestezi indüksiyonunda uygulanan tramadolün, genel anestezi sırasında kan glukoz düzeyine olan etkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Elektif timpanoplasti operasyonu planlanan 20-50 yaş arası, ASA-I grubuna dahil 50 hasta, etik kurul onayı altında bu prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaya dahil edildi. Başlangıç kan glukoz düzeyi tüm hastalarda ölçüldü, takiben rutin monitorizasyon ve preoksijenasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonundan hemen önce hastalar rastgele iki gruba ayrıldılar. 1,5 µg⁻¹ fentanil ve 5-7 mgkg⁻¹ tiyopental sodyumu takiben, 1 mgkg⁻¹ tramadol (Grup T) veya aynı volümde %0,9 NaCl (Grup K), anestezi indüksiyonunda intravenöz yolla verildi. Anestezi, oksijen içinde %50 N₂O ve 1,2 MAK sevofluran ile idame ettirildi. Kan glukoz düzeyleri operasyon süresince 30 dakika aralarla kapiller metod kullanılarak ölçüldü. Hemodinamik veriler, toplam fentanil ve iv sıvı tüketimleri de kaydedildi. **Bulgular:** Anestezi indüksiyonundan sonra kan glukoz düzeyinin iki grupta da arttığı görüldü. Bununla birlikte, kan glukoz düzeyinde zamanla gözlenen değişiklikler iki grup arasında anlamlı ölçüde farklı değildi (p= 0,614). Demografik veriler, operasyon süresi, hemodinamikler, toplam fentanil ve iv sıvı tüketimi her iki grupta benzerdi. **Sonuç:** Anestezi indüksiyonunda 1 mgkg⁻¹ dozda iv uygulanan tramadolün genel anestezi sırasında kan glukoz düzeyi üzerinde etkisi olmadığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, genel; tramadol; kan şekeri

ABSTRACT Objective: Tramadol hydrochloride is a widely used, centrally acting analgesic for postoperative analgesia. In our study, we aimed to investigate the effect of tramadol administered in the induction of anesthesia on blood glucose level during general anesthesia. **Material and Methods:** Under ethics committee approval, 50 patients, aged 20-50 years, ASA-I who were scheduled for elective tympanoplasty operation were enrolled in this prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. Baseline blood glucose level was measured in all patients, then routine monitoring and preoxygenation were applied. Patients were randomly divided into two groups. After the administration of fentanil 1.5 µg⁻¹ and thiopental sodium 5-7 mgkg⁻¹, tramadol 1 mgkg⁻¹ (Group T) or the same volume of 0.9% NaCl (Group K) was administered by intravenous route in the induction of anesthesia. Anesthesia was maintained with 50% N₂O in oxygen and sevoflurane at 1.2 MAC. Blood glucose level was measured with using capillary method at 30 min intervals, during the operation. Hemodynamics, total fentanil and iv fluid consumptions were noted, also. **Results:** It was seen that blood glucose level increased after the induction of anesthesia in two groups. However, the changes in blood glucose level observed by the time were not significantly different between two groups (p= 0.614). Demographic data, duration of the surgery, hemodynamics, total fentanil and iv fluid consumption were similar in both groups. **Conclusion:** It was concluded that tramadol dose of 1 mgkg⁻¹ iv administered in the induction of anesthesia had no effect on blood glucose level during general anesthesia.

Key Words: Anesthesia, general; tramadol; blood glucose

Aminosikloheksanol grubundan bir sentetik opioid olan tramadol hidroklorid, birden fazla bölgede etki gösteren ve bu sayede orta şiddetteki ağrılarda solunum depresyonu, tolerans ve bağımlılık açısından yüksek risk oluşturmaksızın etkili olan bir analjeziktir.¹ Tramadol, mü reseptörlerine düşük affinite ile bağlanır, ayrıca noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki inhibitör etkileri artırır.^{2,3} Tramadolün preoperatif ve intraoperatif olarak uygulanmasının erken postoperatif dönemdeki total analjezik tüketimini, bulantı, kusma sıklığını azalttığına dair yayınlar mevcuttur ve postoperatif analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.^{1,4-6}

Tramadolün ağrı modülasyonunda, alfa₂-adrenoseptörlerin indirekt aktivasyonunun rolü olduğu belirtilmektedir.⁷ Bu reseptörler aynı zamanda kan glukoz düzeyi üzerinde de rol oynamaktadırlar.⁸ Tramadolün kan glukoz düzeyine etkisini araştıran deneysel çalışmalar olmakla birlikte,⁹⁻¹¹ bu konuyla ilgili klinik çalışma literatürde mevcut değildir. Tramadol peroperatif dönemde yaygın olarak kullanılan bir analjeziktir ve insanlarda genel anestezi sırasında kan glukoz düzeylerine olan etkisi incelenmemiş bir noktadır. Çalışmamızın amacı, diyabetik olmayan hastalarda anestezi indüksiyonunda uygulanan tramadolün genel anestezi sırasında kan glukoz düzeylerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz etik kurul onayı ve yazılı hasta onamları alındıktan sonra 20-50 yaş arası, ASA-I, elektif timpanoplasti operasyonu geçirecek olan 50 hasta bu prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışmaya alındı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri, diyabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, anemi, polistemi, epilepsi öyküsü, beta-blokör, monoaminoksidad inhibitörü, trisiklik antidepresan, serotonin reuptake inhibitörü kullanımını olarak belirlendi.

Operasyon sabahı tüm hastalara premedikasyon amacıyla 10 mg oral diazepam uygulandı. Hastaların operasyon öncesi 8 saat aç kalmaları sağlandı. Hastaların başlangıç kan glukoz düzeyleri par-

mak ucundan kapiller metotla ölçüldü. Takiben diğer koldan 18G branül ile damar yolu açıldı. Hastaların operasyon boyunca sıvı ihtiyaçları %0,9 NaCl ile sağlandı. Hastalar elektrokardiyografi (EKG), noninvasiv arteriyel kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) takibi amacıyla monitorize edildiler. Anestezi indüksiyonu öncesinde hastalar rastgele seçimle iki gruba ayrıldı. Üç dakika preoksijenasyonu takiben anestezi indüksiyonunda fentanil 1.5 µkg⁻¹, tiyopental 5-7 mgkg⁻¹ yapıldı, takiben tramadol grubuna (Grup T, n= 25) 1 mgkg⁻¹ iv tramadol (Ultramex ampül 100 mg/2 mL, Adeka, Samsun, Türkiye), kontrol grubuna (Grup K, n= 25) aynı volümde serum fizyolojik (SF) 30 saniyede verildi. Maske ventilasyonunun rahat olduğu görüldükten sonra 0.1 mgkg⁻¹ vekuronyum uygulandı. Kas gevşetici verilmesinden 3 dakika sonra hastalar entübe edildiler. Operasyon boyunca oda ısısı 21°C'de tutuldu ve elektrikli blanket çalıştırılarak hastaların vücut ısısı >36°C idame ettirildi. Isı ölçümünde aksiller yol kullanıldı. Anestezi idamesi 2 Ldak⁻¹ akımla %50 N₂O-O₂ içinde yaşa göre 1,2 MAK düzeyinde sevofluran ile devam ettirildi. Solunum sayısı, end-tidal CO₂ değeri 32-34 mmHg olacak şekilde ayarlanarak volüm kontrollü ventilasyon uygulandı. Tramadol/SF uygulamasından sonra 30 dakika aralarla operasyon bitimine kadar serum gitmeyen ve tansiyon aleti manşonu bağlanmamış olan koldan kapiller glukoz düzeyi ölçüldü. Glukoz ölçümleri hastanın hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen bir anesteziist tarafından yapıldı. Hemodinamik parametrelerde %20 ve üzerinde değişiklik görüldüğünde 1 µkg⁻¹ dozda fentanil uygulandı. Operasyon süresince hemodinamik parametreler, yapılan fentanil dozu ve verilen iv sıvı miktarı kaydedildi. Operasyon bitiminde son kan şekeri ölçümünü takiben, hastaların spontan solunumu getirildi, 0,015 mgkg⁻¹ atropin + 0,03 mgkg⁻¹ neostigmin ile kas gevşetici etki antagonize edildi. Kontrol grubuna postoperatif analjezi amacıyla 1 mgkg⁻¹ dozda iv tramadol yapıldı. Ekstübe edildikten sonra derlenme odasına verilen hastalar Modifiye Aldrete Skoru >9 olduktan sonra servise gönderildiler. Postoperatif ağrısı VAS ≥4 düzeyinde olan hastalara 1 g iv parasetamol (Perfalgan flakon 1 g/100 mL, Bristol-Myers Squibb, Renaudin Lab, Ixassou, Fransa) 15 dakika infüzyon şeklinde uygulandı.

Örneklem büyüklüğü için istatistiksel çalışma yapıldı. Başlangıç değere göre izlem periyodu sırasında herhangi bir dönemde, gruplar arasında kan glukoz düzeyi değerindeki değişim açısından en az 13 (ss: 10.27) mg.dL⁻¹lik farkın %80 power ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak anlamlılığını test etmek için, gruplardan her birine en az 23'er denek alınması gerektiği saptandı. Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 paket programında yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma, medyan [minimum-maksimum] ve hasta sayısı (insidans) olarak ifade edildiler. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemi-liği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Kan glukoz değerleri ve hemodinamik parametreler, Tekrarlayan Ölçümlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. p< 0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri, operasyon süresi, total fentanil ve serum tüketimleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1). Tüm izlem aralığı boyunca Grup T ve Grup K'ya ait kan glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,166). Her iki grupta ölçüm zamanlarında bakılan kan glukoz düzeylerinin başlangıç değerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu (p< 0,001), ancak glukoz düzeylerinde zamanla görülen değişim oranlarının her iki grupta benzer olduğu saptandı (p= 0,614) (Tablo 2). Hemodinamik parametrelerde zamanla görülen değişim oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Kalp hızı için p= 0.317, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları için p= 0.541, p= 0,797 ve p= 0,279) (Şekil 1, 2). Kan basıncı değerlerinin her iki grupta da başlangıç değerine göre anlamlı ölçüde düşük seyrettiği görüldü (p< 0,001), ancak tramadol uygulamasının hipotansiyon açısından kontrol

TABLO 1: Demografik veriler.

	Grup T (n= 25)	Grup K (n= 25)	p
Yaş (yıl)	34[20-50]	36[21-52]	0,602
Cinsiyet (K/E)	16/9	13/12	0,390
VA (kg)	71,44 ± 9,96	73,04 ± 12,49	0,619
Boy (cm)	167,48 ± 7,92	169,52 ± 8,80	0,393
BMI (kg,m ⁻²)	25,49 ± 3,48	25,40 ± 4,04	0,935
Operasyon süresi (dak)	217,20 ± 15,00	224,80 ± 13,42	0,062
Total fentanil tüketimi (µ)	234,00 ± 54,42	240,00 ± 61,66	0,637
Total serum tüketimi (mL)	2008,00 ± 240,95	2208,00 ± 477,55	0,065

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan [minimum-maksimum] ve hasta sayısı şeklinde ifade edilmiştir.

VA: Vücut ağırlığı, BMI:Body mass index, T: Tramadol, K: Kontrol.

TABLO 2: Hastaların operasyon boyunca ölçülen kan glukoz değerleri.

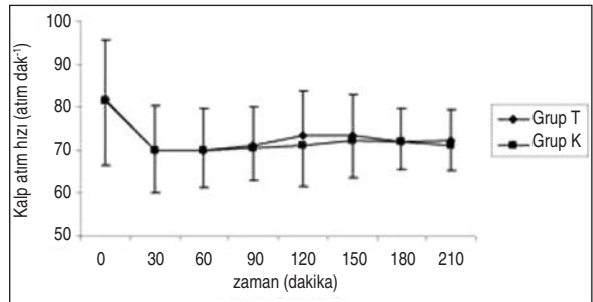
Kan glukoz düzeyi (mg,dL ⁻¹)	Grup T (n= 25)	Grup K (n= 25)
Başlangıç	89,16 ± 8,35*	94,36 ± 6,57†
30. dakika	100,36 ± 10,60	103,80 ± 10,42
60. dakika	96,72 ± 9,88	101,44 ± 7,63
90. dakika	98,96 ± 14,23	99,60 ± 7,88
120. dakika	96,92 ± 11,41	100,84 ± 8,78
150. dakika	98,96 ± 12,27	101,88 ± 8,33
180. dakika	96,32 ± 12,60	99,16 ± 6,92
210. dakika	96,16 ± 11,97	98,88 ± 8,93

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir.

*p< 0,001: Başlangıç değerine göre grup içinde anlamlı farklılık.

†p< 0,001: Başlangıç değerine göre grup içinde anlamlı farklılık.

T: Tramadol, K: Kontrol.

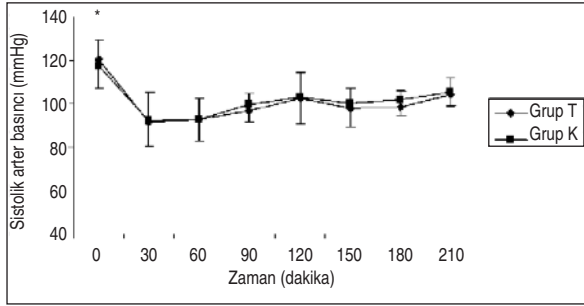


ŞEKİL 1: Kalp atım hızı değerlerinin zamana göre dağılımı.

grubuna göre anlamlı farklılık oluşturmadığı saptandı (Şekil 2).

TARTIŞMA

Tramadol hidroklorid, opioid reseptörlere düşük affinitesi olan santral etkili bir analjeziktir.¹ İnsanlarda tek doz uygulamayı takiben tramadolün oluş-



ŞEKİL 2: Sistolik arter basıncı değerlerinin zamana göre dağılımı.

*p < 0,001: Grup T ve Grup K'da, grup içinde tüm zamanlarda başlangıç değerine göre anlamlı farklılık.

turduğu analjezi, selektif mü opioid antagonisti olan nalokson ile kısmen inhibe edilebilmektedir.⁷ Tramadolün ağrı modülasyonunda etkili olduğu bilinen opioid sistemin yanı sıra, spinal kordda nosisepsiyonu düzenleyen supraspinal monoaminerjik sistemin de etkili olduğuna dair veriler vardır. Tramadolün, analjezik etkisinin bir kısmını santral inhibitör monoaminerjik yolak ile oluşturduğu belirtilmektedir. Tramadolün noradrenalin ve serotonin geri alınımını bloke edici özelliği, monoaminerjik sistem üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir.¹² Tramadolün antinosiseptif etkisi alfa₂-adrenoseptor antagonistleriyle kısmen önlenabilir veya inhibe edilebilir.^{7,12}

Umhau ve ark. santral monoaminerjik nöral iletimin kan glukoz dengesi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, periferik kan glukoz konsantrasyonu ile dopamin ve noradrenalin metabolitlerinin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları arasında önemli derecede bir korelasyon saptamışlardır. Araştırmacılar kan glukoz düzeyi ile beyin nörotransmitter aktivitesi arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.⁸

Tramadolün kan glukoz regülasyonuna etkisiyle ilgili birkaç hayvan deneyi olmakla birlikte,⁹⁻¹¹ insanlarda yapılmış olan klinik bir çalışma mevcut değildir. Cheng ve ark., streptozotosin ile indüklenen diyabetik ratlarda, tramadolün kan glukoz düzeyine olan etkisini araştırmışlardır. İnsülin yokluğunda, diyabetik ratlarda 1-5 mgkg⁻¹ doz aralığında uygulanan tramadol ile mü opioid reseptör aktivasyonunun, periferik dokuda glukozun kullanımını artırarak ve/veya hepatik glukoneogenezi

azaltarak plazma glukoz konsantrasyonunu azalttığını saptamışlardır. Bu etki nalokson ile geri döndürülmüştür. Çalışmada alfa₂-adrenoseptör blokörlerinin etkisi ise incelenmemiştir. Normal ratlarda kan glukoz düzeyini düşürmek için, diyabetik ratlarda gerekenden daha yüksek doz tramadolün kullanılması gerektiği bulunmuştur.⁹

Choi ve ark. ise, pankreatektomize ratlarda dört hafta tramadol uygulamasını takiben serebral korteks ve hipotalamusun glukoz kullanımının arttığını bulmuşlar ve tramadolün santral sinir sistemindeki insülin sinyal kaskadını hızlandırarak hepatik insülin duyarlılığını arttırdığı sonucuna varmışlardır.¹⁰

Karci ve ark. diyabetik olmayan normal ratlarda, antinosiseptif dozda uygulanan tramadolün (1 mgkg⁻¹) kan glukoz düzeyini arttırdığını, tramadoldan önce uygulanan alfa₂-adrenoseptör antagonistlerinin (yohimbin, idazoksan) ise bu etkiyi engellediğini saptamışlar ve tramadolün antinosiseptif etkisinden sorumlu olan monoaminerjik aktivitenin hiperglisemik yanıt üzerinde etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.¹¹

Bu çalışmalardan, deneklerin diyabetik olup olmaması, kullanılan tramadol dozu, mü opioid reseptörleri ve monoaminerjik sistemin tutulumlarının kan şekeri regülasyonunu etkilediği anlaşılmaktadır.

Literatürde tramadol kullanımını takiben hipoglisemi gelişen iki olguyu vurgulayan sadece bir olgu sunumu olup, hastalar 88 yaşında diyabetik olmayan bir kadın ve 8 yaşında diyabetik bir kız çocuğudur ve tramadol tedavisinin kesilmesinden sonra kan glukoz düzeylerinin normale geldiği ifade edilmiştir.¹³

Biz çalışmamızda diyabetik olmayan, ASA-I grubuna dahil hastalarda anestezi indüksiyonunda iv yolla uygulanan 1 mgkg⁻¹ dozda tramadolün, sevofluran-N₂O anestezisi sırasında kan glukoz düzeylerine olan etkisini inceledik. Operasyon süresi itibarıyla uzun süren, ancak kan kaybı ve ısı kaybı bakımından riskli olmayan ve her iki üst ekstremitenin ölçümler için rahatlıkla kullanılabilmesi bir operasyon türü seçtik. Tramadolü antinosiseptif dozda uyguladık.¹² Hipoterminin hipoglisemi ya-

pıcı etkisi bilindiğinden,¹⁴ hastalarımızı operasyon süresince hipotermiden koruyarak kan glukoz düzeylerinin ısı kaybından etkilenmesini önledik.

Cerrahi ve travmaya karşı oluşan endokrin yanıtın net etkisi, katabolik hormonların sekresyonunda artıştır. Cerrahiye takiben kan glukoz düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Kortizol ve katekolaminler, artmış hepatik glikojenolizis ve glukoneogenesis sonucunda glukoz üretimini artırırlar. Glukozun periferal kullanımı ise azalır. Hiperglisemik yanıt minör cerrahide daha azdır. Yüzeysel anestezinin cerrahiye karşı stres yanıtı artırdığı bilinmektedir.¹⁵

Çalışmamızda her iki grupta da inhalasyon anestezisi sabit düzeyde sürdürülmüş, hem hemodinamik veriler hem de intraoperatif fentanil tüketimi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı

farklılık bulunmamıştır. Kan glukoz düzeylerinin her iki grupta da cerrahiye takiben artması ve zamanla glukoz düzeylerindeki değişimin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemesi, uyguladığımız dozda tramadolün genel anestezisi sırasında kan glukoz düzeylerini etkilemediğini göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, diyabetik olmayan hastalarda anestezisi indüksiyonunda uygulanan 1 mgkg⁻¹ dozda tramadolün, sevofluran-N₂O anestezisi altında uygulanan timpanoplasti operasyonunda kan glukoz düzeylerinde değişikliğe neden olmadığı kanaatine varıldı. Peroperatif dönemde yaygın olarak kullanılan bir analjezik olan tramadolün bu özelliğinin ilaç güvenilirliği bakımından klinik uygulamamıza ve literatüre katkısı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. le Roux PJ, Coetzee JF. Tramadol today. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13(4):457-61.
2. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13): 879-923.
3. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000;60(1): 139-76.
4. Sencan A, Cavlak B, Adanır T, Aksun M, Ozgurbuz U, Aran G, et al. [Effects of pre-emptive tramadol and lornoxicam on postoperative pain.] *Turk Anest Rean Der Dergisi* 2007;35 (5):299-304.
5. 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 (10):968-73.
6. Wordliczek J, Banach M, Garlicki J, Jakowicka-Wordliczek JJ, Dogrogowski J. Influence of pre- or intraoperative use of tramadol (pre-emptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 2002;54(6):693-7.
7. Desmeules JA, Piguat V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(1):7-12.
8. Umhau JC, Petrucci SG, Diaz R, Rawlings R, George DT. Blood glucose is correlated with cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites. *Neuroendocrinology* 2003;78(6):339-43.
9. Cheng JT, Liu IM, Chi TC, Tzeng TF, Lu FH, Chang CJ. Plasma glucose-lowering effect of tramadol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2001;50(12):2815-21.
10. Choi SB, Jang JS, Park S. Tramadol enhances hepatic insulin sensitivity via enhancing insulin signaling cascade in the cerebral cortex and hypothalamus of 90% pancreatectomized rats. *Brain Res Bull* 2005;67(1-2):77-86.
11. Karci A, Kara H, Gumustekin M, Ormen M, Tasdogan A. The effect of antinociceptive dose of tramadol on blood glucose levels in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(44):133-4.
12. Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur J Pharmacol* 1992;224(1):83-8.
13. Grandvilllemin A, Jolimoy G, Authier F, Dautriche A, Duhoux F, Sgro C. Tramadol-induced hypoglycemia. 2 cases. *Presse Med* 2006;35 (12Pt 1):1842-4.
14. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008;109(2):318-38.
15. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(1):109-17.