

Genel Anestezi Esnasında Kullanılan Tramadol'ün Bispektral İndeks, Farkında Olma ve Erken Postoperatif Ağrı Üzerindeki Etkileri

EFFECTS OF TRAMADOL USE DURING GENERAL ANAESTHESIA ON BISPECTRAL INDEX, AWARENESS AND EARLY POSTOPERATIVE PAIN

Dr. Azize BEŞTAŞ,^a Dr. Mustafa Kemal BAYAR,^a Dr. Ömer Lütfi ERHAN^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Tramadol, petidine benzer analjezik güce sahip santral etkili opioid agonisti bir analjeziktir. Randomize, prospektif ve çift-kör bir çalışmayla yüzeyel izofluran-nitroz oksit (N₂O) anestezisi altında tramadol'un bispektral indeks (BİS) değerleri, farkında olma ve erken postoperatif ağrı üzerindeki etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Otuzbeş olgu çalışmaya alındı (ASA I-II, yetişkin, abdominal cerrahi girişim planlanan). Olguların premedikasyonları midazolam (5 mg i.m.) ile sağlandı. Anesteziye propofol (2 mg/kg) ve vekuronyum (0.1 mg/kg) ile başlandı ve tramadol (Grup I; 100 mg/kg i.v. bolus, 50 mg/sa infüzyon ve Grup II; 200 mg i.v. bolus), O₂ içinde %50 N₂O ve izofluran (%0.6) verilerek devam edildi. Olguların BİS değerleri, farkında olma ve erken postoperatif ağrı skorları değerlendirildi.

Bulgular: Grup I'deki BİS değerleri Grup II'den daha düşüktü. Fakat gruplar arasında farklılık saptanmadı. Üç olguda farkında olma gözlemlendi (Grup I'de 2 olgu, Grup II'de 1 olgu). Erken postoperatif ağrı skorları Grup II'de anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0.024).

Sonuç: Bispektral index monitorizasyonu ile yüzeyel izofluran anestezisi esnasında, tek doz (200 mg) tramadol verilmesinin hem perioperatif hemde postoperatif analjezinin sağlanmasında etkili olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Tramadol, izofluran, farkında olma, bispektral indeks, postoperatif ağrı

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2004, 2:113-118

Abstract

Objective: Tramadol is a central opioid agonist having the same analgesic effect as of pethidine. With randomized, prospective and double-blinded study, we investigated the effects of tramadol on awareness, bispectral index (BIS) values and early postoperative pain under the light isoflurane-nitrous oxide anesthesia.

Material and Methods: Thirty-five patients were included in this study program (ASA I-II, adult, who underwent abdominal operation). Patients were premedicated with midazolam (5 mg, i.m.). Anesthesia was induced with propofol (2 mg/kg) and vecuronium (0.1 mg/kg), and was maintained with tramadol (Group I; 100 mg/kg i.v. bolus, 50 mg/h infusion and Group II; 200 mg i.v. bolus), 50% N₂O in O₂ and isoflurane (0.6%). BIS, early postoperative pain score (verbal rating scale) and awareness were evaluated.

Results: The BIS values were higher in Group I than in Group II. But no difference was detected between the groups. Awareness was observed in 3 patients (2 from Group I, 1 from Group II). Early postoperative pain scores were found significantly low in Group II (p=0.024).

Conclusion: With BIS monitoring, single dose tramadol administration (200 mg) during light isoflurane anesthesia, was found to be effective in maintaining both perioperative and early postoperative analgesia.

Key Words: Tramadol, isoflurane, awareness, bispectral index, postoperative pain

Tramadol, santral etkili opioid agonisti bir analjeziktir. Morfinden 5-10 kat daha az, fakat petidine benzer analjezik güce sahip-

tir. Eşdeğer analjezik dozu morfine göre daha az oranda yan etkilere neden olmaktadır.¹ Klinik olarak önemli solunum depresyonuna yol açmadan, postoperatif ağrı tedavisinde güvenle kullanılabilir. Operasyon sırasında intravenöz yol ile verilen tramadol, morfin kadar etkili postoperatif analjezinin yanısıra solunum depresyonu olmadan daha hızlı derlenme sağlamıştır.³ Bununla birlikte, oluşturduğu sedasyon düzeyinin yetersizliği nedeniyle, peroperatif analjezik olarak kullanılması

Geliş Tarihi/Received: 17.09.2003 Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2004

"The 10th ESA Anniversary Meeting and 24th EAA Annual Meeting, Nice-France April 6-9 2002" de poster olarak sunuldu.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Azize BEŞTAŞ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fırat Tıp Merkezi (Eski Hastane), 23100, ELAZIĞ
abestas@firat.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

yüksek oranda (%65) farkında olmanın görülmesine yol açmıştır. Bu yüksek oranda farkında olma riskinin tramadol için büyük bir dezavantaj olduğu, bu nedenle intraoperatif analjezik olarak kullanımının uygun olmadığı vurgulanmaktadır.^{4,5}

Bispektral indeks (BİS), sedatif ajanlar ve anesteziğin beyindeki hipnotik etkilerini ampirik olarak ölçen elektroensefalogram (EEG) parametresine bağlı bir yöntemdir. EEG frekans ve amplitüdü değerlerinden oluşan BIS'in, istatistiksel olarak bilincin değerlendirilmesi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. BİS'in sedasyon ve hipnoz derinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanımının yararlı olduğu ileri sürülmektedir.⁶ Hipnotik ajanların artan konsantrasyonları ve oluşturdukları sedasyon derinliği ile BİS değerleri arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.⁷

Çalışmamızda, yüzeysel izofluran-nitroz oksit (N₂O) anestezisi uygulanan hastalarda tramadol'un iki farklı uygulaması ile sağlanan dengeli anestezinin BİS değerleri ile perioperatif farkında olma ve erken dönemde postoperatif ağrı üzerindeki etkilerini prospektif, randomize ve çift-kör bir çalışmayla araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, elektif abdominal cerrahi girişim planlanan her iki cinsten, yetişkin, ASA I-II sınıftan 35 olgu çalışmaya alındı. Alkol kullanan, santral sinir sistemine etkili ilaç alanlar; bilinen duyarlılık öyküsü, iştme problemi, kardiyak, pulmoner ve psikiyatrik bir hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadılar. Olgular operasyondan bir gün önce görülüp, çalışma ve Verbal Rating Scale (VRS) hakkında bilgilendirildiler. Bütün olguların premedikasyonları, anestezinin induksiyonundan 30 dk önce midazolam (5mg im) verilerek sağlandı.

Hastara operasyon odasında periferik venöz yol açılıp laktatlı ringer solüsyonu verilmeye başlandı. Noninvaziv arter basıncı, EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), kapnograf ile end tidal (ET) CO₂, anestezi ajan ve BİS monitorizasyonları yapıldı. Ortalama arter basıncı (OAB), kalp

atım hızı (KAH) ve BİS değerleri preoksijenasyon ve tramadol verilmesinden önce, induksiyondan sonra, cilt insizyonu ve operasyon esnasında yirmi dakika aralıklarla olmak üzere toplam 6 zaman periyodunda kaydedildi. Olgulara induksiyondan itibaren operasyon süresince kulaklı kasetçalar ile müzik (güncel bir parça, konuşma volümünde) dinlettirildi.

Rastgele iki gruba ayrılan olgulara, üç dakika preoksijenasyon yapıldıktan sonra, anestezinin induksiyonu için propofol (2 mg/kg iv), endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için vekuronyum (0.1 mg/kg iv) verildi. Entübasyondan sonra %50 O₂/N₂O içinde ET %0.6 oranında izofluran (Dräger-Cato) verilerek anesteziyeye devam edildi. Mekanik ventilasyon ETCO₂ düzeyi 35-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Preoksijenasyon esnasında, tramadol Grup I'deki olgulara (n=18) bolus (100 mg iv, dilüe edilmeden ve 3 dakika içerisinde) ardından, infüzyon (50 mg/saat) şeklinde uygulandı; Grup II'deki olgulara (n=17) ise tek doz bolus (200 mg, dilüe edilmeden ve 3 dakika içerisinde) şeklinde verildi.

Anestezinin derinliği, BİS değerlerinden bağımsız olarak, otonomik, somatik ve hemodinamik (KAH ve OAB'nda bazal değerlere göre %15 oranında değişiklik olması) klinik cevaplara göre izofluran düzeyi ayarlandı.

Ekstübasyondan sonra olgular postoperatif yoğun bakım ünitesinde bir saat süreyle gözlemlendiler. Bu sırada uygulanan yöntemi bilmeyen bir araştırmacı tarafından, olguların rezidüel analjezi durumları VRS (0= ağrı yok, 1= hafif ağrı, 2= orta şiddette ağrı, 3= şiddetli ağrı, 4= çok şiddetli ağrı) ile değerlendirildi. VRS=2 ve üzerinde ağrı skoruna sahip olanlara tramadol (50 mg iv) verildi.

Operasyondan sonraki ilk günde, kendilerini iyi hissettikleri bir durumdayken, hastalar ile görüşüldü. Perioperatif herhangi bir ağrı duyup duymadıkları ve memnuniyet dereceleri (1= oldukça memnun, 2= memnun, 3= orta derecede memnun, 4= memnun değil şeklinde) belirlenmeye çalışıldı. Oddby-Muhrbeck ve arkadaşının⁸ kullandığı sorular ve sorgulama yöntemi uygulanarak perioperatif

olayların farkında olup olmadıkları araştırıldı. Olgulara önce aşağıdaki sorular yönlendirildi:

1. Operasyondan herhangi bir şey hatırlıyor musunuz?
2. Operasyondan herhangi bir iyi deneyim edindiniz mi?
3. Operasyondan herhangi bir kötü deneyim edindiniz mi?
4. Operasyon esnasında herhangi bir rüya gördünüz mü?
5. Herhangi bir ses veya müzik duyduğunuzu düşünüyor musunuz?

Bu sorulardan sonra olgulara farklı yedi parça içeren (biri kendilerine operasyon esnasında dinlettirilen) müzik dinlettirildi. Herhangi bir müzik işittiklerini hatırlayabildiklerinde, ikinci kez sorgulama yapıldı. Bu arada kendilerine operasyon esnasında dinlettirilen müzik parçası birkaç kez tekrarlanarak sürekli çalındı. Preoperatif ve postoperatif görüşmeler, verilen anestezikleri ve olguların gruplara dağılımını bilmeyen bir araştırmacı tarafından yapıldı.

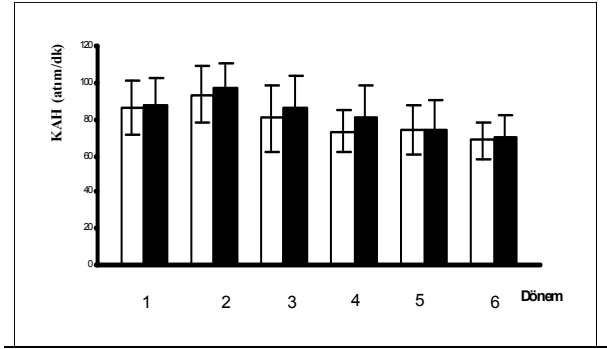
Elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak alındı. İstatistiksel incelemede SPSS 10.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı student's t, Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

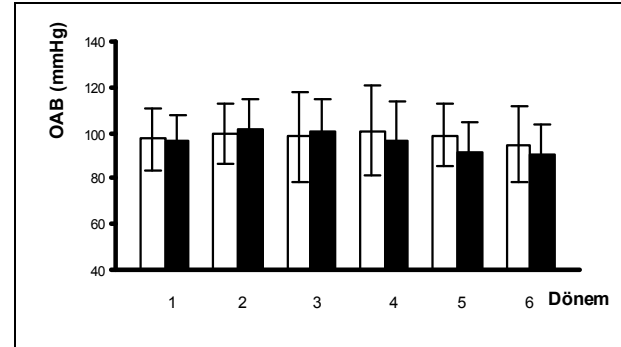
Grupların demografik özellikleri ve operasyon süreleri benzerdi (Tablo 1). OAB ve KAH değerlerinde her iki grupta da entübasyon sonrasında anlamlı olmayan artışlar görülmesine rağmen, tüm dönemlerde gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05, Şekil 1, 2). Her iki gruptan sadece birer olguda, intraoperatif dönemde preoperatif değerlere göre OAB ve KAH'ında %15'in üzerinde artış oldu. Bu olgulara verilen izofluranın konsantrasyonu % 0.1 oranında artırıldı. Bunun dışında olguların hiçbirinde operasyon süresince cerrahi uyarana karşı herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Olguların tümünde SpO₂ değerleri %95'in üzerindeydi. İndüksiyon ile birlikte, her iki grupta da, BIS değerlerinde anlamlı derecede düşüş oldu (p<0.001)

Tablo 1. Olguların demografik bulguları.

	Grup I	Grup II
Yaş (yıl)	37.83±8.01	35.17±11.74
Boy (cm)	167.11±9.50	171.12±9.91
Kilo (kg)	76.11±11.35	74.64±14.51
Cins (K/E)	11/7	9/8
Anestezi süresi (dk)	73.88±8.32	70.01±8.29



Şekil 1. Grupların KAH: İndüksiyondan hemen önce (1) ve sonra (2); cilt insizyonu esnasında (3), peroperatif yirmi (4), kırk (5) ve altmışıncı dakikalarda (6). Grup I: (□), Grup II: (■)



Şekil 2. Grupların OAB: İndüksiyondan hemen önce (1) ve sonra (2); cilt insizyonu esnasında (3), peroperatif yirmi (4), kırk (5) ve altmışıncı dakikalarda (6). Grup I: (□), Grup II: (■)

ve anestezi süresince ortalama değerler 55'in altında seyretti. Ancak ortalama BIS değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05, Tablo 2). Postoperatif dönemde Grup I'de bir olguda ekstübasyondan sonra kusma görüldü. Grup I'de iki, Grup II'de bir

Tablo 2. Olguların BİS değerleri.

	Grup I	Grup II
İndüksiyon öncesi	95.88±2.54	96.11±2.47
İndüksiyon sonrası	39.83±2.35*	41.41±3.12*
Cilt insizyonu	50.50±8.05*	50.76±6.11*
20.dk	52.77±7.67*	50.47±8.39*
40.dk	54.11±7.53*	50.47±8.82*
60.dk	54.55±8.01*	49.82±7.07*

*p<0.001 indüksiyon öncesi ile karşılaştırıldığında

Tablo 3. Olguların postoperatif ağrı, memnuniyet ve farkında olma oranları.

	Grup I	Grup II
Postoperatif VRS	0.94±1.11	0.23±0.56*
Farkında olma	%11.11	%5.88
Memnuniyet	1.83±0.85	1.29±0.46**

* p=0.024 ** p=0.029

olgu peroperatif dönemde müzik duyduklarını ifade ettiler. Ancak bunların hiçbiri çalınan parçayı tanıyamadı. Hiçbir olgu peroperatif ağrı, rüya, iyi veya kötü herhangi bir olayı rapor etmedi. Postoperatif ilk bir saat içinde Grup I'de 10 olguda, Grup II'de ise 14 olguda hiç ağrı şikayeti olmazken, diğerlerinde hafif ve orta şiddette ağrı olduğu saptandı. Grup II'deki olgularda Grup I'deki olgulardan anlamlı derecede daha düşük VRS değerleri (p=0.024) ve daha iyi memnuniyet skorları elde edildi (p=0.029). Olguların postoperatif VRS değerleri, memnuniyet dereceleri ve farkında olma oranları Tablo 3'de verilmiştir.

Tartışma

Dengeli anestezinin hipnotik komponenti için genellikle volatil veya i.v. anestezik ilaçlar, analjezi komponenti için ise opioidler kullanılmaktadır.⁹ İntraoperatif analjezik olarak tramadol kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Lehmann ve ark. %79:21 N₂O/O₂ ile birlikte plasebo veya iki aşamalı infüzyon şeklinde tramadol (ilk 20 dakikada 13 mg/kg/sa, daha sonra 1

mg/kg/sa) uygulamışlardır. Yetersiz anestezi bulgularının varlığında ek olarak kısa sürelerle enfluran vermişlerdir. Tramadol verilen 20 olgunun %65'inin kendilerine dinlettirilen müziği hatırladıkları, buna karşın plasebo grubunun amnezik olduğunu saptamışlardır.⁴ Baraka ve ark.'nın çalışmalarında, sezaryen sekiyo girişimi yapılan olgulara doğumdan önce oksijen içinde %50 oranında N₂O ve 100 mg tramadol veya 0.1 mg fentanil; doğumdan sonra N₂O:O₂ (2:1) karışımı ve ek doz 50 mg tramadol veya 50 µg fentanil verilmiş. Sonuçta tramadol verilen 20 olgunun ikisi (%10) doğumda yeni doğan bebeklerinin ağlamasını hatırlamışlardır.¹⁰ Diğer bir çalışmada tramadol ve N₂O ile uygulanan anestezi yönteminde non-spesifik stres yanıtlar saptanmıştır. Bu durum araştırmacılar tarafından yetersiz anestezinin bir işareti olarak açıklanmıştır.¹¹ Çalışmamızda, %50 O₂/N₂O karışımının yanısıra ET %0.6 oranında izofluran verdiğimiz halde; bolus, ardından infüzyon şeklinde tramadol verilen 18 olguda Baraka ve ark. ile benzer oranda (%11.11) farkında olma saptadık. Buna karşın tek doz bolus şeklinde tramadol verilen grupta farkında olma oranını daha düşük bulduk (%5.88).

İntraoperatif olayların farkında olma ve hatırlama bazı olgularda anksiyete, uyku bozuklukları, irritabilite, post-travmatik stres bozukluğu sendromu gibi ciddi bozuklukların meydana gelmesine neden olabilmektedir.¹² Bu nedenle anestezi derinliğinin monitorizasyonu önemli olmaktadır. Anestezi derinliğinin gözlenmesi için EEG, cerrahi uyarıya karşı gelişen hemodinamik değişiklikler ve sempatik aktiviteye bağlı klinik bulgular sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Coetzee ve ark. oksijen içinde %66 N₂O ve izofluran (ET %0.7) ile sağlanan yüzeyel anestezide ya 100 mg yada 200 mg iv. bolus tramadol eklemişlerdir. Olgularında farkında olma ve hatırlama görülmeden, EEG'nin bazı aktivasyonlarında doza bağlı anlamlı değişiklikler olduğunu saptamışlardır.¹³ Vaughan ve ark ise aynı dozlarda tramadol (100 mg yada 200 mg iv. bolus), fakat daha düşük konsantrasyonlarda inhalasyon anestetikleri (oksijen içinde % 50 N₂O ve ET %0.6 izofluran) kullandıkları halde, Coetzee ve ark.'na benzer şekilde, doza bağlı anlamlı EEG değişiklikleri izlemişlerdir. Bununla birlikte, işitsel uyarılmış

yanıtlar (auditory-evoked response, AER) değişkenlerinde anlamlı değişiklik olmamış ve olgularında farkında olma ve hatırlama görülmemiştir.¹⁴ Her iki çalışmada da peroperatif yeterli anestezinin sağlandığı ifade edilmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda farkında olmanın olup olmadığının nasıl araştırıldığı belirtilmemiştir. EEG aktivasyonlarındaki artış olası bir farkında olma ve indirekt hafızanın göstergesi olabilir.¹⁵ Çalışmamızda tramadol ile birlikte Vaughan ve ark.'larına benzer oranda inhalasyon ajanlarını kullandık. Peroperatif dönemde, her iki grupta sadece birer olguda izofluran konsantrasyonunu artırma gereksiniminin olması dışında, olguların açıklamaları ve klinik bulguların stabil olması nedeniyle, iki uygulama yöntemi ile de yeterli peroperatif analjezi sağlandığını düşünmekteyiz.

BİS ile pek çok intravenöz anestezi ajanının yanı sıra bazı inhalasyon ajanlarının oluşturduğu anestezi derinliği sayısal değer olarak ölçülebilmektedir. Sedasyon derinliği ve anestezi ajanlarının konsantrasyonlarının artışı ile orantılı olarak BİS değerlerinde azalma olmaktadır.^{7,16,17} Genel anestezi için 40-65 arasındaki BİS değerleri yeterli olmaktadır.⁶ Ancak 60 ile 40 arasındaki BİS değerlerine rağmen indirekt hafıza formasyonunun delilleri bulunmuştur. Olası derin anestezi tehlikelerinden dolayı değerlerin 40'tan yukarı tutulması önerilmektedir.¹⁸ Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada propofol, midazolam ve izofluran konsantrasyonu, sedasyon skorları ve BİS arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada BİS değeri ortalama 50 (46.9-51.5) olduğunda gönüllülerin %95'inde bilinç kaybı ve hatırlıyamama gözlenmiştir.¹⁶ Çalışmamızda her iki anestezi tekniği ile BİS değerleri ortalama 40-55 arasındaydı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen, Grup II'de hem BİS değerleri hemde farkında olma oranı daha düşüktü. Wolf ve ark. ratlarda tramadolun morfin gibi, az fakat anlamlı miktarda izofluranın minimum alveolar konsantrasyonunu (MAC) düşürdüğünü göstermişlerdir.¹⁹ Her iki grupta da eşit konsantrasyonda izofluran kullanmamıza rağmen, i.v. bolus şeklinde daha yüksek miktarda tramadol verilmesiyle, muhtemelen benzer şekilde izoflu-

ranın anestezi etkisinin potansiyalize olması nedeniyle Grup II'deki olguların BİS değerleri ve farkında olma oranı daha düşük bulundu.

Tramadol kullanılan bir dengeli anestezi tekniğinin farkında olma ve yetersiz anestezi riskine rağmen, yan etkilerin daha az görülmesini ve iyi postoperatif analjeziyi sağladığı bildirilmektedir.^{4,20,21} Tramadol (100 mg) ile morfinin (10 mg) karşılaştırıldığı çalışmada, tramadol verilen olgularda daha yüksek ET izofluran konsantrasyonlarına (%1.2±0.2) ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, intraoperatif olayların hatırlanmadığı, tramadol ile morfine benzer postoperatif analjezi sağlanabildiği görülmüştür.²⁰ Çocuklar ve genç yetişkinlerde bile, anestezi indüksiyonunda verilen tramadol derlenme süresini dramatik bir şekilde kısaltmış, spontan solunumun hızlı geri gelmesini sağlamış ve postoperatif analjezik gereksinimini azaltmıştır.²² İnfüzyon şeklinde veya 100 mg tramadol bolus verilmesinin^{4,21} daha az yan etkilerin görülmesini ve iyi postoperatif analjeziyi sağlamasına rağmen, 200 mg tek doz şeklinde verilenden^{13,14} daha çok farkında olma ve yüzeysel anestezi riskini taşıdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, her iki uygulama şekli ile postoperatif erken dönemde önemli yan etkiler oluşmadı ve olguların çoğunda ağrı gözlenmedi. Bununla birlikte, 200 mg tramadol'u bolus şeklinde verdiğimiz olgular, daha düşük oranda farkında olma ve daha iyi postoperatif ağrı skorlarına sahiptiler.

Sonuç olarak, bir hipnotik ajan olmadan sadece N₂O/O₂ karışımı ile birlikte infüzyon şeklinde veya düşük doz tramadol (tekrarlanan dozlarla inhalasyon ajanı eklense bile) verilmesi yüksek oranda farkında olma riskini taşımaktadır. Yüzeysel anestezi esnasında peroperatif analjezik olarak yüksek doz tramadol (200 mg i.v. bolus tek doz şeklinde) verilen olgularda daha iyi sonuçlar elde edilmektedir.^{13,14} Kısa süreli (yaklaşık bir saat) cerrahi girişimlerde, izofluran (%0.6) anestezisi altında tek doz 200 mg i.v. tramadol verilmesi ile yeterli intra-postoperative analjezi, daha düşük farkında olma olasılığı ve daha iyi memnuniyet ile olacağı; bu anestezi yönteminin hipnotik komponentinin yeterliliğinin BİS monitorizasyonu ile güvenle takip edilebileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. 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;46:313-40.
2. Houmes RJM, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe post-operative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-4.
3. Coetzee JF, van Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate post-operative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998;81:737-41.
4. Lehmann KA, Horrichs G, Hoeckle W. Zur bedeutung von tramadol als intraoperativem analgetikum. Eine randomisierte doppelblindstudie im vergleich zu placebo. *Anaesthesist* 1985;34:11-9.
5. Eggers KA. Tramadol (editorial). *Br J Anaesth* 1995;74:247-9.
6. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-44.
7. Kuizenga K, Wierda JMKH, Kalkman JC. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001;86:354-60.
8. Oddby-Muhrbeck E, Jakobsson J. Recall of music: a comparison between anaesthesia with propofol and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:33-7.
9. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.273-6.
10. Baraka A, Siddik S, Assaf B. Supplementation of general anaesthesia with tramadol or fentanyl in parturients undergoing elective caesarean section. *Can J Anaesth* 1998;45:631-4.
11. Seitz W, Kirchner E, Schaps D, Wagner T, Hesch RD. Endocrine reaction pattern in the course of a one-phase tramadol-N₂O combination anaesthesia. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1982;17:325-31.
12. Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:133-9.
13. Coetzee JF, Maritz JS, DuToit JC. Effect of tramadol on depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996;76:415-8.
14. Vaughan DJA, Shinner G, Thornton C, Brunner MD. Effect of tramadol on electroencephalographic and auditory-evoked response variables during light anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;85:705-7.
15. Sebel PS. Central nervous system monitoring during open heart surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:3-8.
16. Glass P, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
17. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral Index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001;95:1151-9.
18. Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia (With emphasis on the application of the Bispectral Index and the Middle Latency Auditory Evoked Response to the prevention of recall). *Anesthesiology* 2000;93:876-82.
19. Wolf MH, Leather HA, Wouters PF. Effects of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. *Br J Anaesth* 1999;83:780-3.
20. Naguib M, Seraj M, Attia M, Samarkandi AH, Seet M, Jaroudi R. Perioperative antinociceptive effects of tramadol. A prospective, randomized, double-blind comparison with morphine. *Can J Anaesth* 1998;45:1168-75.
21. Paravicini D, Trauner K, Lawin P. Tramadol infusion anaesthesia with the substitution of enflurane and various nitrous oxide concentrations. *Anaesthesist* 1985;34:20-7.
22. Van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesth* 1999;16:186-94.