

Genel anestezi sırasında uygulanan Tramadol'ün anestezi derinliği üzerine etkisi

Özgün Cuvaş (*), Belkıs C.Çetinsoy (*), Bülent Baltacı (*), Özlem Cuvaş (**), Bayazit Dikmen (*)

Özet

Çalışmamızda, santral etkili sentetik bir analjezik olan Tramadol'ün anestezi derinliği üzerindeki etkisini araştırdık. "American Society of Anesthesiologists-I ve II", 18-65 yaşında, alt batin cerrahisi uygulanacak olan 30 hasta çalışmaya alındı. Kalp atım hızı, kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu ve bispektral indeks monitörizasyonunu takiben induksiyonda 6 mg/kg tiyopental, 0.1 mg/kg vekuronyum intravenöz yapıldı. Anestezi idamesi %50 O₂+%50 N₂O 4 L/dk akım ile sağlandı. End-tidal sevofluran konsantrasyonunun 20 dk süreyle %1.5 değerinde stabil olarak idamesi sağlandıktan sonra Tramadol grubuna 100 mg intravenöz Tramadol, kontrol grubuna 2 ml intravenöz serum fizyolojik verildi ve cilt insizyonu uygulandı. Enjeksiyondan hemen önce ve 5., 20., 35. dakikalarda ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, bispektral indeks değerleri kaydedildi. İki grupta 5. dakikadaki ortalama arter basıncı hafif derecede artış gösterirken, 20. ve 35. dakikadakilere azalma gözlemlendi. Kalp atım hızı, enjeksiyonu takiben 35 dakika boyunca her iki grupta da düşüş gösterdi. Tramadol grubunda 5., 20. ve 35. dakikalardaki, kontrol grubunda ise 20. ve 35. dakikalardaki kalp atım hızı değerindeki düşüş, enjeksiyon öncesine

göre anlamlı oldu, ancak iki grup karşılaştırıldığında ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Tramadol grubunda 20. ve 35. dakikalardaki bispektral indeks, enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak düşük olmakla birlikte, iki grup arasında bispektral indeks açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Genel anestezi sırasında uygulanan Tramadol'ün ortalama arter basıncı, kalp atım hızı ve bispektral indeks değerlerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı ve anestezi derinliği açısından sorun yaratmayacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Anestezi derinliği, bispektral indeks, Tramadol

Summary

Effect of Tramadol used during general anesthesia on depth of anesthesia

In this study we aimed to investigate the effect of tramadol, a centrally acting and synthetic analgesic, on depth of anesthesia. Thirty patients aged 18-65, "American Society of Anesthesiologists-I and II", undergoing lower abdominal surgery were included. Diazepam 10 mg p.o. was given as premedication, at the morning of operation. After the intravenous access was performed, all of the patients were monitored with ECG, blood pressure, peripheral oxygen saturation and bispectral index. Induction of anesthesia was performed with 6 mg/kg thiopental and 0.1 mg/kg vecuronium. Anesthesia was maintained with 50% N₂O+50% O₂ at 4 L/min fresh gas flow. After maintaining stable end-tidal sevoflurane concentrations of 1.5% for 20 minutes, Tramadol 100 mg i.v or saline 2 ml i.v was injected in Tramadol and con-

trol groups, respectively, and then skin incision was performed. Mean blood pressure, heart rate and bispectral index measurements were recorded just before and 5, 20, 35 minutes after injection. While mean blood pressure values were found to be slightly higher at the 5th min in both groups, a reduction in mean blood pressure was observed at the 20th and 35th minutes. Heart rate values decreased 35 minutes after injection in both groups. Compared with pretreatment levels, a reduction in heart rate was accepted as significant at 5, 20, 35 minutes and 20, 35 minutes in Tramadol group and control group, respectively, however no statistically significant differences were observed in mean blood pressure and heart rate between two groups (p>0.05). Bispectral index values at 20th and 35th minutes were significantly lower than that of the pretreatment value in Tramadol group but there were no statistically significant differences in bispectral index between two groups (p>0.05). We conclude that use of Tramadol during general anesthesia does not cause significant changes in mean blood pressure, heart rate and bispectral index values, and intraoperative administration of Tramadol does not seem to cause a problem with respect to depth of anesthesia.

Key words: Depth of anesthesia, bispectral index, Tramadol

Giriş

Santral etkili bir analjezik olan Tramadol, mü reseptörlerine düşük afinite ile bağlanır, ayrıca noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki

* Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

** Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Ayrı basım isteği: Dr. Özgün Cuvaş, Vet-Site 2/6, Çayyolu 8. Cadde, Ümitköy, Ankara
E-mail: ozguncuvas@e-kolay.net

Makalenin geliş tarihi: 13.05.2005

Kabul edilme tarihi: 05.07.2005

inhibitör etkileri artırır (1-3). İntraoperatif uygulanan Tramadol'un anestezide yüzeyleşmeye ve "farkında olma"ya neden olduğunun iddia edilmesinden sonra, bu durumun Tramadol için ciddi bir dezavantaj olabileceği gündeme gelmiştir (4,5). Genel anestezi sırasında elektroensefalografi (EEG) takibi yapılan hastalarda, Tramadol uygulamasını takiben EEG değişiklikleri olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (6-8).

Bir EEG parametresi olan bispektral indeks monitörizasyonunun hipnozun derinliği ile uyumluluk gösterdiği, anestezi madde titrasyonunu kolaylaştırdığı ve farkında olma riskini azalttığı belirtilmektedir (9,10). Hemodinamik yanıtların ise, ağrılı uyarılara karşı otonomik cevapların değerlendirilmesinde ve analjezik kullanımının yönlendirilmesinde faydalı olabildikleri belirtilmektedir (11). Genel anestezi sırasında uygulanan Tramadol'un anestezi derinliği üzerindeki etkisini araştırdığımız çalışmamızda, hastaların ağrılı uyarılara karşı hemodinamik yanıtlarını ve bispektral indeks değerlerini inceledik

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde Eylül 2004 ile Şubat 2005 arasında yapılmıştır. Hastane etik komite onayı alındıktan sonra, "American Society of Anesthesiologists-I ve II" (ASA I-II), 18-65 yaş arası, genel anestezi altında alt batın cerrahisi uygulanacak 30 hasta alındı. Pulmoner, kardiyak, nörolojik hastalığı olan, monoaminoksidaz inhibitörü, nöroleptik, trisiklik antidepressan, serotonin reuptake inhibitörü kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Premedikasyon olarak, operasyon sabahı tüm hastalara 10 mg oral diazepam verildi. On sekiz gauge branül ile damar yolu açılıp 6 ml/kg/saat ringer laktat infüzyonuna başlanmasını takiben hastalar elektrokardiyografi (EKG), arteriyel kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) takibi amacıyla monitörize edildi (Datex-Ohmeda). Bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu için cildin alkol ile temizlenip kurumasını takiben BIS sensörü, fronto-temporal bölgeye yerleştirildi ve beş saniye süreyle bastırılarak cilt-

sensör ilişkisi sağlandı. Monitörde SQI (Signal Quality Index) göstergesindeki barın sağa doğru ilerleyip onay vermesi sağlandı (Aspect Medical Systems, Natick, USA). Anestezi indüksiyonunda 5 dk'lık preoksijenasyonu takiben 6 mg/kg i.v tiyopental, 0.1 mg/kg i.v vekuronyum yapıldı. Entübasyon sonrasında end-tidal karbondioksit (ETCO₂) 32-35 mmHg olacak şekilde kontrollü ventilasyon uygulandı (Datex-Ohmeda). Anestezi idamesi %50 O₂+%50 N₂O olacak şekilde 4 L/dk akım ile sağlandı ve sevofluran vaporizatörünün ayarı, end-tidal sevofluran konsantrasyonu %1.5 olacak şekilde ayarlandı. End-tidal sevofluran konsantrasyonunun 20 dk süreyle %1.5 değerinde stabil olarak idamesi sağlandıktan sonra, hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Bu aşamaya kadar hastalara ek ilaç yapılmadı ve ağrılı uyarı verilmedi. Grup T'de 100 mg (1.5 mg/kg) i.v Tramadol, Grup K'da 2 ml i.v SF verildi ve cilt insizyonu uygulanarak ağrılı uyarı verildi. Enjeksiyondan hemen önce (T₀) ve enjeksiyonu takiben 5., 20. ve 35. dk'larda (T₁, T₂, T₃) ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), BIS değerleri kaydedildi. İstatistiksel incelemede tek yönlü varyans analizi ve Kruskal-Wallis varyans analizi, grup içi

karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t testi (paired t test), Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Bulgular

Grupların demografik verileri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo I).

Grupların Tramadol veya serum fizyolojik enjeksiyonunu takiben OAB değişiklikleri incelendiğinde, her iki grupta da enjeksiyonu takiben T₁'de OAB'de hafif derecede artış ve sonrasında takip süresince azalma gözlemlendi. Grup içi incelemede, bu değerler ile T₀ değeri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ve her iki grup karşılaştırıldığında OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (T₀ ile (t=1.843; p=0.150), T₁ ile (t=0.939; p=0.428), T₂ ile (t=0.574; p=0.634), T₃ ile (t=0.640; p=0.593) (Tablo II).

Grupların enjeksiyon sonrası KAH değişiklikleri incelendiğinde her iki grupta da 35 dk boyunca KAH değerlerinde azalma gözlemlendi. Grup içi incelemede Tramadol grubunda T₁, T₂ ve T₃'deki değerler, kontrol grubunda ise T₂ ve T₃ deki değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken, iki grup arasında

Tablo I. Hastaların demografik verileri

Demografik özellik	Grup T (Tramadol) n=15	Grup K (Kontrol) n=15	t değeri	p değeri
Yaş (yıl)*	42.2±8.5	48.8±13.9	0.997	0.401
Cinsiyet (K/E)	9/6	8/7	0.530	0.818
Vücut ağırlığı (kg)*	70.8±6.8	75.0±9.3	1.739	0.170
Boy (cm)*	164.1±7.1	165.5±9.3	0.208	0.891
ASA (I/II)	12/3	10/5	0.376	0.538

*: Değerler ortalama±SS olarak verilmiştir

Tablo II. Grupların ortalama arter basıncı (OAB) (mmHg), kalp atım hızı (KAH) (atım/dk), bispektral indeks (BIS) (%) değerleri§

Parametre	Grup T (Tramadol)				Grup K (Kontrol)			
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
OAB	99.0±17.2	102.3±13.1	94.7±13.8	93.6±13.7	93.4±12.0	96.6±9.0	92.2±13.9	89.0±11.9
KAH	89.0±13.5	81.9±15.1*	77.0±16.5*	74.4±13.3*	87.0±11.3	82.6±12.1	73.7±13.3*	73.4±13.6*
BIS	43.4±7.7	42.2±7.6	38.8±5.8*	38.6±4.2*	45.3±8.3	45.8±7.9	43.0±5.4	43.0±7.0

§: Değerler ortalama±SS olarak verilmiştir

*: p< 0.05; T₀ değerine göre grup içi karşılaştırma

KAH değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Anlamlı değerler, Grup T, T₁ ile (t=2.345; p=0.034), T₂ ile (t=3.110; p=0.008), T₃ ile (t=3.869, p=0.002), Grup K, T₂ ile (t=2.561; p=0.023), T₃ ile (t=2.717; p=0.017) (Tablo II).

Grupların BIS değerleri incelendiğinde grup içi değerlendirmede Tramadol grubunda T₂ ve T₃'deki BIS değerleri enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak düşük bulunurken, her iki grup karşılaştırıldığında BIS değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Anlamlı değerler, Grup T, T₂ ile (t=2.250; p=0.041), T₃ ile (t=2.329; p=0.035) (Tablo II).

Tartışma

Santral etkili ve sentetik bir analjezik olan Tramadol, mü reseptörlerine düşük afinite ile bağlanır, ayrıca noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki inhibitör etkileri artırır (1-3). Tramadol'un intraoperatif olarak uygulanmasının erken postoperatif dönemdeki total analjezik tüketimini, bulantı, kusma sıklığını azalttığına dair yayınlar sonucunda intraoperatif kullanımı gündeme gelmiştir (12-14).

Genel anestezi sırasında uygulanan Tramadol'un SSS aktivitesini artırdığı ve volatil anesteziyle oluşturulan anesteziyi yüzeyelleştirdiği iddia edilmektedir. Tramadol'un antinösetif etkisi, başlıca noradrenalin ve serotoninin geri alınımının santral inhibisyonu ile ortaya çıkar ve bu durum bir alfa2 adrenoseptör antagonisti olan yohimbin ile antagonize edilir. Bilindiği gibi alfa2 reseptör agonistleri sedatif etkiye sahiptir ve volatil anestezi-lerin minimum alveoler konsantrasyon (MAC) değerini düşürür. Tramadol'un santral noradrenalin ve serotonin konsantrasyonlarında artışa neden olan etkisinden dolayı, intraoperatif uygulandığında anesteziye yüzeyleşmeye neden olabileceği iddiası ortaya atılmıştır ve bu tezi araştırmak isteyen de Wolff ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada, Tramadol'un morfine benzer şekilde izofluranın MAC değerinde azalmaya neden olduğunu ve bu durumun önceden uygulanan nalokson sonrasında görülmediğini saptamış-

lardır (6). Yohimbin ise, Tramadol'un izofluranın MAC değeri üzerindeki etkisini antagonize edememiştir. Tramadol'un ve morfinin MAC üzerindeki etkilerinin, onların opioid reseptörleri üzerindeki etkileri ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Sonuçta Tramadol, volatil anesteziyle oluşturulan anesteziyi yüzeyelleştirmemektedir. Bu çalışmanın sonucu Tramadol'un ılımlı santral depresan etkisini insanlarda EEG ve elektromiogram kullanılarak gösteren Friedel ve ark.nın gözlemi ile uyumludur (6,15).

Coetzee ve ark. yaptıkları klinik bir çalışmada, intraoperatif yara kapanması sırasında Tramadol ve morfin uygulayarak her iki gruptaki hastaların spontan soluma, uyanma ve oryantasyon durumlarını incelemişler ve fark bulamamışlardır (16). Bu araştırmacılar da, Tramadol'un volatil anestezi-lerin hipnotik etkilerini antagonize etmediği kanaatine varmışlardır (16).

Pang ve ark. intraoperatif yüksek doz (3.75 ve 5 mg/kg) Tramadol uyguladıkları hastalarda postoperatif sedasyon ve derlenme uzama saptamışlar ve Tramadol'un genel anestezi- ajanlar ile sinerjistik etkiye sahip olduğu kanaatine varmışlardır (17). Biz de, çalışmamızda %50 nitroz oksid ve sevofluran anestezi sırasında uygulanan Tramadol'un anesteziye yüzeyleşmeye neden olup olmadığını araştırdık.

Lehman ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, düşük konsantrasyonda enfluranın aralıklı olarak uygulanmasıyla desteklenen nitroz oksid anestezi- verilen hastalarda Tramadol uygulanan gruptaki 20 hastanın %65'inde intraoperatif "farkında olma"nın belirlenmesi sonrasında Tramadol'un intraoperatif kullanım için uygun olup olmadığı tartışılmaya başlanmış ve Tramadol'un anesteziyi yüzeyelleştirme olasılığının ciddi bir dezavantaj olabileceği belirtilmiştir (4,5).

Coetzee ve ark. %66 nitroz oksid ve izofluran anestezi- altında uyguladıkları bolus şeklinde iki farklı dozda (100 ve 200 mg) Tramadol'un cilt insizyonunu takiben 20 dk süresince EEG üzerine olan etkilerini kaydetmişlerdir. Bu süre içinde hastalarda hareket olup olmadığını gözlemişler ve dinletilen müziği postoperatif periyotta hatırlayıp hatırlamadıklarını

sormuşlardır. Salin grubunda EEG değişiklikleri görülmemiş iken, her iki Tramadol grubunda ilacın verilmesini takiben 5 dk içinde EEG frekansında önemli artış ve amplitüdünde azalma gözlenmiş ve bu durum ölçülen periyod boyunca devam etmiştir. Bu veri, anestezi- nin yüzeyleşmesi olarak algılanmıştır. EEG değişiklikleri olmasına rağmen hastaların dinletilen müziği hatırlamamaları ve kıpırda- nmamaları nedeniyle, bu bulgunun klinik bir anlamı olmadığına karar verilmiştir (7).

Vaughan ve ark. ise yaptıkları çalışmada %50 nitroz oksid ve 0.6 MAC izofluran anestezi- si altında larengeal maske takmışlar, 20 dk boyunca stabil anesteziyi takiben üç gruba sırasıyla SF, 100 mg ve 200 mg Tramadol uygulamışlardır. SAB, KAH, EEG ve işitsel uyarılmış potansiyeller (Auditory evoked potentials-AER) değerlerini enjeksiyonu takiben 15 dk süresince takip etmişlerdir. Tramadol'ü takiben SAB'da önemli artış, KAH'da ise önemli derecede azalma gözlemlemişlerdir. EEG'deki aktivasyon Coetzee ve ark.nın bildirdiklerine benzer bulunmuş, ancak AER ile anestezi- derinliğinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuçta, EEG'deki değişikliklerin farkında olmayı değiştirecek düzeylerde olmadığı belirtilmiştir (8).

Honan ve ark. da benzer şekilde anestezi- nin stabil olarak idamesini takiben 1 mg/kg Tramadol i.v uygulamışlar ve enjeksiyonu takiben 5. dk BIS değerlerini kaydetmişlerdir. Hastaların hiçbirinde Tramadol'ü takiben BIS değişiklikleri gözlemlememişlerdir (18).

Beştaş ve ark. %50 nitroz oksid ve izofluran anestezi- si sırasında tek doz bolus ve infüzyon şeklinde Tramadol uygulamışlar ve Tramadol'ü takiben BIS değerlerinde değişiklik saptamamışlardır (19).

Yüzde 50 nitroz oksid ve sevofluran anestezi- si sırasında tek doz Tramadol uyguladığımız çalışmamızda, enjeksiyonu takiben OAB, KAH, BIS değerlerinde ağırlı uyarana yanıt ve anestezi- nin yüzeyleşmesini düşündürecek bir değişikliğe rastlamadık. İzleme periyodu boyunca hem Tramadol, hem de serum fizyolojik yapılan gruplarda alınan değerler benzer seyir izledi. Tramadol'un

anestezi derinliği üzerindeki etkisini araştırırken yeterli anestezi düzeyinin sağlanıp idame ettirildiği çalışmalarda, her ne kadar Tramadol'ü takiben ilk 5 dk'da EEG değişiklikleri gözlenmiş olsa da, hastaların dinletilen müziği hatırlamaları, kıpırdanmamaları, AER ile anestezi derinliğinde önemli bir değişiklik saptanmaması ve BIS değerlerinde farklılık gözlenmemesi sonucunda, bu durumun klinik bir anlamının olmadığına karar verilmiştir. Bu çalışmalar da bizimkine benzer şekilde, genel anestezi sırasında uygulanan Tramadol'ün SSS aktivitesini artırdığı ve volatil anesteziklerle oluşturulan anesteziyi yüzeyleştirdiği tezini doğrulamadıkları gibi, genel anestezi sırasında uygulanan Tramadol'ün %65 oranında farkında olmaya neden olduğunu iddia eden Lehmann ve ark.nın çalışmasını da desteklememektedir (6-8,15-19).

Sonuç olarak, genel anestezi sırasında uygulanan Tramadol EEG değişikliklerine neden olabilirse de, anestezi derinliğinde "farkında olma"ya neden olabilecek düzeyde bir yüzeyleşmeye yol açmamakta ve intraoperatif uygulandığında anestezi derinliği açısından sorun yaratmamaktadır.

Kaynaklar

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacolo-

gy of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.

2. Raffa RB, Nayak RK, Liao S, Minn FL. The mechanisms of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 485-497.

3. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-176.

4. Lehmann KA, Horrichs G, Hoeckle W. The significance of tramadol as an intraoperative analgesic. A randomized double-blind study in comparison with placebo. *Anaesthesist* 1985; 34: 11-19.

5. Eggers KA, Power I. Tramadol. *Br J Anaesth* 1995; 74: 247-249.

6. de Wolff MH, Leather HA, Wouters PF. Effects of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. *Br J Anaesth* 1999; 83: 780-783.

7. Coetzee JF, Maritz JS, du Toit JC. Effect of tramadol on depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; 76: 415-418.

8. Vaughan DJ, Shinner G, Thornton C, Brunner MD. Effect of tramadol on electroencephalographic and auditory-evoked response variables during light anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 85: 705-707.

9. Schneider G, Sebel PS. Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997; 15: 21-28.

10. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-1763.

11. Daunderer M, Schwender D. Depth of anaesthesia, awareness and EEG. *Anaesthesist* 2001; 50: 231-241.

12. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-296.

13. 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.

14. Wordliczek J, Banach M, Garlicki J, Jakowicka-Wordliczek JJ, Dobrogowski J. Influence of pre- or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 693-697.

15. Friedel B. The effect of tramadol on the EEG and the electronystagmogram (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1978; 28: 187-189.

16. Coetzee JF, van Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998; 81: 737-741.

17. Pang WW, Wu HS, Tung CC. Tramadol 2.5 mg x kg(-1) appears to be the optimal intraoperative loading dose before patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 2003; 50: 48-51.

18. Honan D, Curran E, Harmon D. Tramadol does not increase the bispectral index during general anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2001; suppl 18: A-72.

19. Beğtaş A, Bayar M, Erhan O. Effects of tramadol use during general anaesthesia on bispectral index, awareness and early postoperative pain. *Eur J Anaesth* 2002; suppl 24: A-119.