

Kraniyotomilerde Analjezi Yönetimi

Analgesia Management of Craniotomies

ÖZ

Klasik olarak nörocerrahi geçiren olguların minimal postoperatif ağrı duydukları ve az analjezik gereksimleri olduğu iddia edilir. Bununla birlikte, olguların %60'dan fazlası nörocerrahiden sonra orta dereceden ciddiye kadar değişen ağrı duymaktadır ve kraniyotomi sonrasında görülen postoperatif ağrının tedavisi halen suboptimaldir. Olgularda ortaya çıkabilecek postoperatif hipertansiyon, huzursuzluk nedeniyle postoperatif ağrının beyin cerrahları veya anesteziistler tarafından mutlaka azaltılması gerekir. Bu makalede postoperatif kraniyotomi ağrı tedavisinde değişik ajanların rolü ve sonuçlar tartışılacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kraniyotomi, Analjezi, Ağrı.

ABSTRACT

The conventional wisdom that neurosurgical patients experience minimal postoperative pain and require little analgesia has been challenged. However, management of acute postoperative pain after craniotomy remains suboptimal: up to 60% of patients report moderate to extreme pain following neurosurgery. Neurosurgeons and neuroanesthetists must try to reduce the postoperative pain, which may induce postoperative hypertension, restlessness. This article will review the role of different agents for postoperative craniotomy pain management and improving outcomes.

KEY WORDS: Craniotomy, Analgesia, Pain.

Yasemin GÜNEŞ
Murat GÜNDÜZ
Hayri ÖZBEK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Adana

Geliş Tarihi: 30.12.2004
Kabul Tarihi: 17.05.2005

Yazışma adresi:

Yasemin GÜNEŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Adana

Tel-Faks : 0.322.3386742

E-posta : ygunes@cu.edu.tr

GİRİŞ

Kraniyotomi sonrasında görülen ağrının klasik görüş olarak az olduğu kabul edilir ve genellikle önemsenmemektedir. Ancak düşünülenin aksine kraniyotomi sonrasında da orta derecede veya ciddi ağrının oldukça yaygın olduğu bildirilmektedir ve bu ağrının özellikle kraniyotomiyi takiben ilk 2 saat içerisinde oldukça fazla olduğu gözlenmektedir. Bu amaçla, lokal anestezi enjeksiyonu, nonsteridal antiinflatuar ajanlar, ketamin, opioidler, tramadol vb. ilaçlar uygulanmaktadır. Bununla birlikte kraniyotomilerde ciddi ağrıdan şikayet eden olgularda ideal bir analjezik ajan ve/veya yaklaşım arayışı halen sürmektedir. Burada en önemli kılavuz hastanın bilinç düzeyidir. Eğer bilinç açık ve hastanın ağrı algılaması varsa mutlaka postoperatif analjezi uygulanmalıdır. Bu makalede postoperatif kraniyotomi ağrı tedavisinde değişik ajanların rolü ve sonuçlar tartışılacaktır.

Kraniyotomi uygulamalarında başın pozisyonunu sağlamak ve sabitleştirmek amacıyla çivili başlık yerleştirilmesi veya cilt insizyonu sırasında ağrı ve hemodinamik değişiklikler beklenir (6). Bu değişiklikler olgularda beyin ödeme, intrakraniyal basınçta (İKB) artışa, anevrizması bulunan olgularda ise intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Bu uygulama öncesinde lokal anestezi enjekte edilmesi veya skalp bloğu uygulanması arteriyel hipertansiyonu ve taşikardiye önleyebilir. Bununla birlikte başın hareketi, çivili başlığın sık sık yer değiştirmesi ve yetersiz miktarda lokal anestezi kullanılması hemodinamik değişikliklerin engellenmesinde yetersiz olabilir. Kraniyotomi sırasında istenmeyen bu hemodinamik etkileri ortadan kaldırmak için literatürde sodyum tiyopental, alfentanil, sufentanil ve esmolol vb. ajanlar kullanılmıştır (6,7,11,25). Lokal anestezi enjeksiyonu ile postoperatif dönemde ağrı tedavisine de katkıda bulunulur.

Kraniyotomi sonrasında görülen ağrının genel olarak önemsiz ve /veya az olduğu kabul edilir. Post-kraniyotomi ağrısının lomber laminektomi veya fasiyal rekonstrüksiyon vb. operasyonlardan sonra ortaya çıkan ağrıdan daha az olduğu bildirilmiştir (8). Bununla birlikte, düşünülenin aksine kraniyotomi sonrasında da orta derecede veya ciddi ağrının oldukça yaygın olduğu dikkati çekmektedir (2,12,16,17,19,37). Elektif kraniyotomi uygulanan 52 olguda gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada ilk 24 saatte gözlenen ağrı değerlendiril-

miştir. Operasyon sonrasındaki ilk 2 saat içerisinde %18 olgu oldukça ızdırap verici, %37 olgu şiddetli, %29 olgu orta dereceli ve %4 olgu ise hafif ağrıdan şikayetçi olmuştur. Olguların yalnızca %12'si kraniyotomiyi takiben 24 saat içerisinde ağrı tanımlamamıştır (26).

Genellikle postkraniyotomi ağrısında kısa süreli bir parenteral uygulamayı takiben oral analjezikler kullanılması önerilmektedir. Hafiften orta dereceye kadar ağrının tedavisi sırasında aşırı sedasyona yol açarak dakika volümünü düşürecek, PCO2 basıncını yükseltebilecek ve pupiller reflekslerde değişikliğe neden olabilecek ajanlardan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, kraniyotomilerde ciddi ağrıdan şikayet eden olgularda respiratuar depresyon, sedasyon, pupiller konstrüksiyon, bulantı ve kusmaya yol açmayan ideal bir analjezik arayışı halen sürmektedir (12).

Kraniyotominin yeri ve konulan endikasyonun ağrının derecesinde rol oynadığı bildirilse de supratentoriyal ve infratentoriyal tümörlerde postoperatif ağrı arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir (16,32). Ayrıca, değişik bölgelere yapılan elektif kraniyotomilerde ağrının şiddeti ile kullanılan kodein dozu arasında da bir ilişki saptanamamıştır.

OPIOİDLER

Düşük doz narkotik tekniklerinin kullanımının artış göstermesi veya remifentanil uygulaması kraniyotomi sırasındaki opioid kullanımının yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Remifentanil analjezik potansiyeli fentanile benzeyen, metabolizması öncelikle nonspesifik esterazlar yoluyla olan yeni bir m (mü) opioid reseptör agonistidir. Hızlı eliminasyona sahiptir ve yarı ömrü 8-10 dakikadır. Uzun süreli infüzyonlar ve tekrarlayan uygulamalardan sonra birikiminin olmamasıyla karakterizedir. Bunun yanısıra hızla metabolize edildiği için postoperatif ağrı tedavisinin önceden planlanması gerekmektedir (11,13). Nitekim, remifentanil ve fentanilin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada, postoperatif dönemde remifentanil grubunda ağrıya bağlı olarak daha yüksek oranda hipertansiyon gözlendiği bildirilmiştir (13).

İngiltere ve İrlanda' da Nöroanestezi Derneği'ne ait üyeler arasında yapılan bir çalışmada nöroanestezistlerin büyük bir çoğunluğu tarafından halen postoperatif analjezide en yaygın olarak intramusküler kodein fosfat veya dihidro kodeinin kullanıldığı bildirilmiştir. Nöroanestezistlerin

yalnızca çok azı (110 kişiden 4'ü) postoperatif dönemde opioid kullanılması önermiş, çoğunluğu ise respiratuar depresyon ve sedasyondan dolayı tercih etmediklerini belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada %50'den daha fazla olguda yetersiz postoperatif analjezi sağlandığı dikkati çekmiştir (34).

Quiney ve ark. da (26) bu çalışmaya benzer olarak, kodein fosfat uygulaması ile kraniyotomi sonrası görülen ağrının zayıf oranda tedavi edildiğini ve ilk 24 saat içerisinde kullanılan kodein dozunun ortalama 123 mg olduğunu bildirmişlerdir.

Nörocerrahi olgularında hasta kontrollü analjezi (HKA) bir diğer analjezi yöntemidir. Kraniyotomilerde HKA'de oksikodon ile birlikte uygulanan parasetamol ve ketoprofen karşılaştırılmıştır. Kullanılan oksikodonun dozu, ağrı skorları ve oluşan yan etkiler kaydedilmiştir. Ketoprofen uygulanan olgularda parasetamole göre daha az oksikodon gereksinimi olmuş ve ağrı skorları bu grupta daha düşük seyretmiştir. HKA' de oksikodonun hipoventilasyon, desatürasyon ve aşırı sedasyona yol açmaksızın kraniyotomi sonrasındaki ağrının kontrolünde faydalı olabileceği bildirilmiştir (36).

Morfin yan etkilere (bulantı, kusma, sedasyon, kaşıntı, üriner retansiyon vb) sahip olmakla birlikte kraniyotomi sonrasındaki ağrıda etkilidir, fakat oluşabilecek postoperatif somnolans morfin kullanımını sınırlamaktadır. Kraniyotomiler de HKA' de morfin sülfat (1 mg bolus 10 dk kilitli kalma süresi) intramusküler kodein fosfat ile karşılaştırılmış ve morfin kullanılan olgularda oldukça geniş bir doz aralığının olması dikkati çekmiştir (2-79 mg, ortalama 17 mg). Ağrı skorları, bulantı-kusma, sedasyon ve solunum sayıları iki grupta benzerlik göstermiştir. Dolayısıyla HKA'de morfinin intrakraniyal cerrahi geçiren olgularda yararlı olabileceği kabul edilmiştir(35).

TRAMADOL

Zayıf bir μ reseptör agonisti olan tramadol serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür, santral etkili bir analjezik kabul edilir(3,21). Respiratuar depresyona yol açmaksızın morfine benzer analjezik etki göstermesi tramadolun avantajı olarak kabul edilebilir(15,38). Nöropatik ağrının tedavisinde trisiklik antidepressanlar ve karbamazepin halen ilk sıraları paylaşmasına rağmen noradrenalin serotonin yollarında modülasyona neden olmasından dolayı tramadolun

de uygulanabileceği bildirilmiştir (3,9). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada intraperitoneal tramadolun doza bağımlı olarak lezyon bulunan ve bulunmayan sinirlerde antinoseptif etki oluşturduğu, analjezik etkinin lezyonlu sinirlerde daha belirgin olduğu, periferik nöropatilerde tramadolun bazı semptomları azaltabileceği belirtilmiştir. Oluşan bu etkinin naloksanla parsiyel olarak inhibe edilmesi, tramadolun etki mekanizmasında nonopioid mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmüştür (3). Tramadolun intradermal enjeksiyonu ile lidokaine benzer bir lokal anestetik etki oluşturduğu, bunun yanısıra propofol uygulamasına bağlı ağrının tramadol ile önlediği de gösterilmiştir. Lokal uygulanan tramadolun analjezik etkinliğinin kısa süreli olduğu belirtilmektedir (28,29) .

Tramadol 0.75 mg/kg ve 1.0 mg/kg dozlarında uygulandığında ortalama arter basıncı (OAB), İKB ve serebral perfüzyon basıncında (SPB) anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Analjezi 5 puanlı skala ile değerlendirilmiş ve 0.75 mg kg-1 tramadol uygulanan grupta analjezi %50 olguda, mg kg-1 uygulanan grupta ise %88 olguda sağlanmıştır (9). Propofol- remifentanil anestezisi altında uygulanan supratentorial kraniyotomi sonrasında analjezik olarak parasetamol (P), parasetamol-tramadol (PT) ve parasetamol-nalbufin (PN) karşılaştırılmıştır. Cerrahinin bitiminden bir saat önce tüm olgulara 30 mg kg-1 propasetamol İ.V uygulanmış ve her 6 saatte bir 30 mg kg-1 devam edilmiştir. PT grubuna cerrahinin bitiminden 1 saat önce 1.5 mg/kg tramadol verilmiştir. Bu çalışmada tek başına parasetamolun kraniyotomi ağrısında yetersiz kaldığı, parasetamol ile birlikte tramadol ve nalbufin uygulamalarının yeterli analjezi sağladığı bildirilmiştir (37).

Analjezik etkinin yanısıra tramadol kraniyotomi uygulanan olgularda bulantı ve kusma riskini artırabilir, somnolansa neden olabilir. Elektif intrakraniyal cerrahi sonrasında kodein (60 mg) ve tramadolun iki farklı dozu (50 mg ve 75 mg) karşılaştırılmıştır. Operasyonu takiben, ilk 48 saatte kodein uygulanan grupta tramadole oranla daha düşük ağrı skorları elde edilmiştir. Buna karşın yüksek doz tramadol (75 mg) verilen olgularda sedasyon ve bulantı-kusma daha fazla oranda gözlenmiştir (17).

Karbamezapin kullanan olgularda da karbamezapinin hepatik enzim indüksiyonuna

neden olarak tramadolun etkisini azaltabileceği akılda tutulmalıdır (12).

NONSTEROİDAL ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇLAR

Genel anlamda platelet fonksiyonlarını etkiledikleri için nörocerrahi olgularında kontraendike olarak kabul edilirler. Ancak, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAİİ) diklofenak'ın SAK sonrasında vazospazmı önlediği gösterilmiştir(5). Hayvan çalışmalarında da diklofenak'ın serebral kan akımını azalttığı gösterilmiştir(27). Bununla birlikte insanlarda supratentorial patolojilerde diklofenak uygulamasının (75 mg i.v) TCD ile değerlendirilen serebral kan akım hızında önemli bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır(18).

İndometasin potent bir serebral vazokonstrüktör olup, serebral kan akımını anlamlı olarak azalttığı (%40) buna karşın serebral metabolik oranı değiştirmedeği bilinmektedir (4,20,22). İndometasinin neden olduğu serebral vazokonstriksiyonun nedeni olarak belli değildir, prostaglandin inhibisyonundan çok başka mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir(4).

Parasetamol kraniyotomi sonrasındaki ağrının tedavisinde tek başına yeterli değildir, tramadol veya nalbufin ile kombine uygulanması önerilir(37).

KETAMİN

Ketamin subanestetik dozlarda (0.25-0.5 mg kg⁻¹) NMDA reseptör kanal blokajı yaparak analjezi oluşturur, pik etkiye 1 dakika içerisinde ulaşır ve analjezik etkisi 10-15 dakika sürer. Kraniyotomilerde subanestetik dozlarda ketamin kullanılarak çivili başlık uygulamasında ortaya çıkan hemodinamik yanıt etkisi araştırılmıştır. Ketaminin tek başına hemodinamik yanıtı engellemediği, ancak lidokainle birlikte uygulandığında bu yanıtı baskıladığı gösterilmiştir. Yine ketamin-lidokain grubunda tek başına lidokain veya intravenöz ketamine oranla kalp atım hızında daha az artışa neden olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla çivili başlık uygulamasında lokal lidokain ve i.v ketamin kombinasyonunun hemodinamik yanıtı baskılamada oldukça etkin bir yöntem olarak uygulanabileceği belirtilmiştir (1).

LOKAL ANESTEZİKLER

Kraniyotomilerde çivili başlığın yol açtığı hemodinamik değişikliklerin giderilmesine yönelik çeşitli farmakolojik ajanların kullanımı ile ilgili

bilimsel yayınlar son zamanlarda artmıştır. Çivili başlık uygulamasında ortaya çıkan hemodinamik yanıt (OAB'daki yükselme) lokal anestetiklerin etkisi araştırılmıştır (1, 6, 25). Lidokain, subanestetik dozda ketamin ve lidokain-ketaminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, MAB'daki artışı engellemede primer faktörün lidokain olduğu gösterilmiştir (1). Benzer olarak, Colley ve ark. %0.5'lik lidokain uygulamasında OAB'da önemli artışların olmadığını gözlemişlerdir (6).

Hartley ve ark.(14) ise pediyatrik olgularda lidokainden daha uzun etki süresine sahip bupivakain infiltrasyonunun skalp insizyonu sonrasında hemodinamik yanıtı baskıladığını bildirmişlerdir. Yine Pinosky ve ark. (30) %0.5 bupivakain ile yapılan skalp bloğunun çivili başlığa sekonder gelişen hemodinamik değişiklikleri azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte skalp bloğu zor bir teknik olup, zaman alıcıdır ve yüksek volümde lokal anestetik kullanımını gerektirir (adult hastada 28 ml), dolayısıyla olgularda lokal anestetik toksisitesi riskini artırır. Her ne kadar bupivakain ile infiltrasyon postoperatif ağrıyı azaltsa da etkisi cerrahi sonrası ilk birkaç saatle sınırlıdır.

Bupivakaine kimyasal yapı ve etki süresi açısından benzeyen, ancak daha az yan etki profiline sahip ropivakain de skalp bloğunda kullanılmış ve postoperatif ağrıyı azalttığı not edilmiştir. Supratentorial kraniyotomide cilt kapama öncesinde %0.75 ropivakain, salin ile karşılaştırılmış, VAS skorlarının salin grubunda ropivakain grubuna oranla (3.7 - 2) daha yüksek olduğu gözlenmiştir (24).

PEDİYATRİK OLGULARDA KRANİYOTOMİ AĞRISININ TEDAVİSİ

Pediyatrik olgularda çoğu hekim intramusküler enjeksiyondan kaçınmaktadır (23). Kodeininin aralıklı intramusküler enjeksiyonları ile birlikte, rektal veya oral parasetamol uygulaması gerekebilir. Major operasyonlarda; perioperatif intravenöz morfin veya fentanil, operasyon odasında rektal parasetamol (yükleme dozu 40 mg kg⁻¹) ardından düzenli olarak oral veya rektal (15 mg kg⁻¹) parasetamol önerilir. Bununla birlikte yoğun bakımda takip edilecek olgularda sürekli morfin infüzyonu uygulanabilir. Minör operasyonlarda; perioperatif intravenöz fentanil, operasyon odasında rektal parasetamol (yükleme dozu 40 mg kg) ardından düzenli olarak oral veya rektal (15 mg kg-

1) parasetamol ile birlikte gastrointestinal kanama yoksa oral veya rektal diklofenak ile ibuprofen önerilir (31).

Suboksipital kraniyotomi uygulanan çocuklarda kraniyotomi sonrasında ve hastanede kaldığı süre içerisinde her iki saatte bir minör analjezik tedavinin (parasetamol 10 mg kg-1 veya ibuprofen 10 mg kg-1) postoperatif ağrı skorlarını ve hastanede kalma süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu rejim ile opioid ve antiemetik gereksinimi de azalmaktadır (33).

KALICI POSTKRANIYOTOMİ BAŞAĞRISI

Kraniyotomi sonrasında kalıcı başağrısı da tanımlanmıştır (10, 20,32). Patogenezi henüz tam olarak açık değildir. Posterior fossa ameliyatlarına göre daha düşük insidansa sahip olmasına rağmen supratentorial girişimler sonrasında görülen başağrısı önemsiz kabul edilmemelidir. Yapılan bir araştırmada, supratentorial cerrahi uygulanan 126 olgudan 22 olguda kalıcı başağrısı gelişmiştir. Bu olgulardan 7'si (%5.6) 2 aydan uzun ancak 1 yıldan kısa süreli başağrısı çekmiş olup, 15 olguda (%11.9) başağrısı cerrahiden sonra 1 yıl sürmüştür. Kraniyotomi sonrasında görülen bu ağrı %3.2 olguda medikal olarak düzenli ilaç kullanımı gerektirmiştir. Bu ağrının klinik özelliği gerilim tipi başağrısı ile hasara (injury) bağlı ağrının kombinasyonu şeklindedir (20).

Beyin tümörlerini ve epilepsi cerrahisini takiben gelişen başağrıların zamanla tedrici olarak rezolüsyon gösterdiği ve başağrısının tedavisi için major medikal tedavi gerekmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu olgularda kalıcı başağrısı nedenlerinin irdelenmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Kraniyotomi sırasında skalp insizyonu veya çivili başlık yerleştirilmesi sırasında gözlenen ağrı ve buna sekonder hemodinamik değişiklikleri engellemek amacıyla çok farklı metodlar uygulanmaktadır, birinin diğerine üstünlüğü ise tartışmalıdır. Kraniyotomi sonrasında gözlenen ağrının tedavisinde ise, yetersiz kalındığı bir gerçektir, bu amaçla aşırı sedasyon ve pCO₂'da artışa yol açmayacak, İKB'yi etkilemeyecek ajanlar tercih edilmelidir. Lokal anestezi infiltrasyonu, NSAİ bir ajan ve beraberinde PCA morfin veya tramadol kombinasyonunun uygulandığı bir multimodal yaklaşım bu ağrıyı kontrol edebilir veya minime indirebilir.

KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Sinha PK, Pandey CM, Gaur A, Pandey CK, Kaushik S. Effect of a subanesthetic dose of intravenous ketamine and/or local anesthetic infiltration on hemodynamic responses to skull-pin placement: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 13:189-194, 2001
2. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain Management: Operative or medical Procedures and trauma part 2. *Clinical Pharmacy* 11: 391-414, 1992
3. Apaydin S, Uyar M, Karabay NU, Erhan E, Yegül I, Tuğlular I.: The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci.* 66: 1627-1637, 2000
4. Bundgaard H, Jensen K, Cold GE, Bergholt B, Frederiksen R, Pless S. Effects of perioperative indomethacin on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral metabolism in patients subjected to craniotomy for cerebral tumors. *J Neurosurg Anaesth* 8: 273-279,1996
5. Chyatte D. Prevention of chronic cerebral vasospasm in dogs with ibuprofen and high dose methylprednisolone. *Stroke* 20: 1021-1026, 1989
6. Colley PS, Artru AA. Blood pressure response to skull-pin head holder (Abstract). *J Neurosurg Anesth*, 6:313, 1994
7. Doblars DD, Lim YC, Baykan N, et al. Preventing the hypertensive response to skull pin insertion: A comparison of four methods (Abstract). *J Neurosurg Anesth*, 6(4):314, 1994
8. Dunbar P, Visco E, Lam A. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesth Analg*, 88:335-340, 1999
9. Ferber J, Juniewicz H, Glogowska E, et al. Tramadol for postoperative analgesia in intracranial surgery: its effect on ICP and CPP. *Neurol Neurochir Pol*, 34:70-79, 2000
10. Gee JR, Ishaq Y, Vijayan N. Postcraniotomy headache. *Headache.* 43:276-278, 2003
11. Gesztesi Z, Mootz BL, White PF. The use of remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 89:1282-1287, 1999
12. Graham AC, Reid MM, Andrews PJD. Perception of pain experienced and adequacy of analgesia following elective craniotomy (Correspondence) *Anaesthesia*, 54: 814- 15, 1999
13. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, Kirchner J, Todd MM, Fogarty- Mack P, Yancy V, Sokoll MD, Mc Allister A, Roland C, Warner DS. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 86: 514-524, 1997
14. Hartley EJ, Bissonette B, St-Louis P, Rybczynski J, McLeod ME. Scalp infiltration with bupivacaine in pediatric brain surgery. *Anesth Analg.*73:29-32, 1991
15. Houmes MR, Voets MA, Verkaaik A, Erchnann 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* 74: 510-514, 1992
16. Irefin SA, Schubert A, Bloomfield EL, DeBoer GE, Mascha EJ, Ebrahim ZY. The effect of craniotomy location on postoperative pain and nausea. *J Anesth.* 17: 227-31, 2003
17. Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ, Moss E, Vucevic M. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth.* 83:245-249, 1999

18. Jones SJ, Dinsmore J. Effect of diclofenac on cerebral blood flow velocity in patients with supratentorial tumours Br J Anaesth 89 : 762-764, 2002
19. Kane DM. Practical points in the post-operative management of a craniotomy patient. Journal of Post Anaesthetic Nursing 6: 121-124, 1991
20. Kaur A, Selwa L, Fromes G, Ross DA. Persistent headache after supratentorial craniotomy. Neurosurgery. 47:633-636, 2000
21. Lee RC, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 46: 313-340, 1993
22. Markus HS, Vallance P, Martin M, Brown M. Differential effect of three cyclooxygenase inhibitors on human cerebral blood flow velocity and carbondioxide reactivity. Stroke 25: 1760-1764, 1994
23. Morton NS. Prevention and control of pain in children. Br J Anaesthesia 83: 118-29, 1999
24. Nguyen A, Girard F, Boudreault D, Fugere F, Ruel M, Moundjian R, Bouthilier A, Caron JL, Bojanowski MW, Girard DC. Scalp nerve blocks decrease the severity of pain after craniotomy. Anesth Analg. 93:1272-1276, 2001
25. Ozkose Z, Yardim S, Yurtlu S, Dogulu F, Kaymaz M, Pasaoglu A. The effects of intravenous fentanyl and lidocaine infiltration on the hemodynamic response to skull pin placement. Neurosurg Rev. 24:35-37, 2001
26. Quiney N, Cooper R, Stoneham M, Walters F. Pain after craniotomy. A time for reappraisal? Br J Neurosurg. 10 :295-299, 1996
27. Quintana A, Raczka E, Quintana MA. Effects of indomethacin and diclofenac on cerebral blood flow in hypercapnic conscious rats. Eur J Pharmacol, 149: 385-8, 1988
28. Pang WW, Mok MS, Chang DP, Yang TF, Lin CH, Huang MH.: Intradermal injection of tramadol has local anesthetic effect: a comparison with lidocaine. Acta Anaesthesiol Sin. 36:133-136, 1998
29. Pang WW, Huang PY, Chang DP, Huang MH.: The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain :a comparison with lidocaine. Reg Anesth Pain Med. 24: 246-249, 1999
30. Pinosky ML, Fishman RL, Reeves ST, Harvey SC, Patel S, Palesch Y, Dorman BH. The effect of bupivacaine skull block on the hemodynamic response to craniotomy. Anesth Analg 83:1256-1261, 1996
31. Pollock JS. Pain relief in children after neurosurgery. Anaesthesia 55: 410, 2000
32. Shirley P. Pain relief post craniotomy: a balanced approach? Anaesthesia, 55: 409-410, 2000
33. Smyth MD, Banks JT, Tubbs RS, Wellons JC 3rd, Oakes WJ. Efficacy of scheduled nonnarcotic analgesic medications in children after suboccipital craniectomy. J Neurosurg Spine. 100:183-186, 2004
34. Stoneham MD, Walters FJ. Post-operative analgesia for craniotomy patients: current attitudes among neuroanaesthetists. Eur J Anaesthesiol. 12:571-575, 1995
35. Stoneham MD, Cooper R, Quiney NE, Walters FJ. Pain following craniotomy: a preliminary study comparing PCA morphine with intramuscular codeine phosphate. Anaesthesia. 51:1176-8, 1996
36. Tanskanen P, Kytta J, Randell T. Patient-controlled analgesia with oxycodone in the treatment of postcraniotomy pain. Acta Anaesthesiol Scand.43: 42-45, 1999
37. Verchere E, Grenier B, Mesli A, Siao D, Sesay M, Maurette P. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. Neurosurg Anesthesiol 14: 96-101,2002
38. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi IJ. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. Anaesthesia 47: 291-6, 1992