

REJYONEL ANESTEZİDE ADJUVAN KULLANIMI

Hazırlanma Yılı: 2017

HAZIRLAYANLAR:

Prof. Dr. Fatma Sarıcaoğlu,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Uz. Dr. Nihal G. Özaslan

Ankara Numine Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği

Bu kılavuz, rejyonal anestezide adjuvan kullanımı ile ilgili öneriler sunmak amacıyla, Rejyonal anestezi alanındaki güncel bilgilere dayanılarak TARD-Rejyonal Anestezi Bilimsel Komitesi tarafından hazırlanmıştır. İçeriğin öneri olduğu ve anestezi uygulamasının hasta bazında değişiklikler gerektirebileceği dikkate alınmalıdır.

Günümüzde anestezi uygulamalarında sık olarak uygulanan lokal anesteziklerin (LA) ideal formda (sinirlere daha selektif, daha uzun etki, daha az motor blok yapma, daha az sistemik toksisite, daha uzun postoperatif analjezi) olanını bulmak için çalışmalar hala devam etmektedir. Bu amaçla bir çok farmakolojik ajan LA'e adjuvan (yardımcı) olarak eklenmektedir.

LA ajanlara adjuvan olarak eklenen ajanları **opioid** (morfin, fentanil, sufentanil) ve **nonopioid** (adrenalin, ketamin, α -2 reseptör agonistleri, midazolam, tramadol, NSAID, deksametazon, adenozin, Mg) olarak sınıflayabiliriz (1,2).

OPIOİDLER:

Klinikte çok iyi analjezi sağlamaları nedeniyle tercih edilmektedirler.

Morfin: Hidrofilik bir opioiddir. İntratekal morfin kullanımı intraoperatif ve postoperatif dönemde analjezi sağlarken postoperatif analjezik ihtiyacını da azaltmaktadır. Sezaryen operasyonlarında kullanılan 0.2 mg morfin postoperatif dönemde 20 saat süren analjezi sağlayabilmektedir (3). Morfinin optimal intratekal dozu hastanın yaşı ve genel durumu göz önüne alınarak 0.1-0.4 mg olarak belirlenebilir (4). Epidural olarak kullanımda ise 3-5 mg efektif doz olarak belirlenmektedir. Bupivakain %0.0625–0.125 (ropivakain %0.1-0.2) ile beraber 0.1 mg/mL morfin ekleyerek çok iyi postoperatif analjezi sağlamakta her iki ajanın da yan etkileri azalırken analjezik etkinliğinden maksimum yararlanabilmektedir (5).

Fentanil: Lipofilik bir opioiddir. Analjezik etkinliği doza bağımlıdır ve optimal doz aralığı 10-25 μ g'dır. Özellikle gününbirlik olgularda LA'e eklenen 20 μ g fentanil analjezi sağlarken motor blok oluşmasını ve taburculuğun gecikmesini önlemektedir (6).

Sufentanil: Lipofilik bir opioiddir. Sezaryen operasyonlarında bupivakaine eklenen 5 μ g sufentanil 0.2 mg morfine eşdeğer düzeyde analjezi, anestezi, hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır (7). İntratekal en uygun doz çalışmasında 1,5 -2,5 μ g sufentanilin sezeryan operasyonlarında yeterli anestezi ve analjezi sağladığı yan etkilerin 1,5 μ g dozunda daha az olduğu gözlenmiştir(7).

Epiduralden uygulanan hidrofilik ajanlar (morfin) genellikle segmenter analjezi sağlamakta, lipofilik ajanların ise kan düzeyleri damar yolu ile verilen dozlara kadar çıkarak sistemik etki etmektedir. Yaşlı hastalarda daha düşük doz opioid ihtiyacı olmaktadır (8).

Yan etkileri: Solunum depresyonu, üriner retansiyon, kaşıntı, bulantı ve kusma, sedasyon ve ileus en sık görülen yan etkilerdir.

Solunum depresyonu doza bağımlıdır. Opioidler beyin omurilik sıvısına yayılarak medulladaki solunum merkezini deprese etmektedir. Artan karbondioksit karşı azalan cevap söz konusu olur ve hastalar tamamen uyanık görünse de parsiyel karbondioksitleri 45-55 mmHg olabilir (5, 6)

Dozlar azaltılarak (morfin<0.2 mg, fentanil<25 µg, sufentanil <5 µg) bu yan etkilerin görülme sıklığı azaltılsa da morfin kullanımı sonrası geç dönemde bile solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. Dozların azaltılması kaşıntı insidansını da azaltmaktadır. Kaşıntı olgularında naloksan 0.2 mg veya 4-8 mg ondansetron kullanımı yararlı olmaktadır (9).

Çocuklarda intratekal ve epidural opioid kullanımı genellikle erişkinlerdeki yan etkilere sahiptir. Özellikle bulantı, kusma, kaşıntı ve idrar retansiyonu çok sık görülebilir (10). Bozkurt ve ark. yaptığı çalışmada intravenöz ve epidural morfin karşılaştırıldığında, analjezik etkinliğin aynı olduğu halde bulantı ve kusmanın epidural morfin grubunda daha fazla olduğu görülmüştür (11).

Periferik opioid reseptörleri primer afferent nöronların uç terminallerinde bulunmaktadır. Perinöral olarak uygulanan opioidlerin etki mekanizması günümüzde halen sorgulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda sistemik opioid uygulanan grupların eksik olması nedeniyle periferik sinirlerde analjezik etkileri tam olarak kanıtlanamamıştır (12). Murphy ve ark.nın yaptığı sistemik kontrol grubunun olduğu, brakial pleksus bloğu uygulanan çalışmada sonuç olarak opioidlerin etkisi ‘çok zayıf’ olarak değerlendirilmiştir (13).

Buprenorfin (semisentetik parsiyel mü opioid reseptör agonisti) kullanılan, sistemik kontrol grubu olan çalışmada ise anestezi ve analjezik süre 3 katına çıkmıştır. Bu etki buprenorfinin daha lipofilik özellikte olmasına bağlanmıştır (14). Picard ve ark.nın yaptığı 26 çalışmalık meta-analiz sonucunda akut ağrıda periferik sinir bloklarında kullanılan opioidlerin çok az analjezik etkisi olduğu bulunmuştur (15).

NON OPIOİDLER:

α-2 Reseptör Agonistleri: Klonidin, Deksmetomidin

Klonidin: İntratekal uygulandığında sensöryel blok süresini doz bağımlı olarak uzatır. 6 mg ropivakaine eklenen 15-30 µg klonidin inguinal herni onarımı olgularında anestezi seviyesini 2-4 segment yükseltmiş, blok kalitesi, başarısı ve ilk analjezik ihtiyacı süresini uzatmıştır. Optimal intratekal doz saptanmamış olsa da 15-150 µg kullanılabilir (16).

Dexmedetomidin: Klonidinden daha selektif bir α -2 agonist ajandır. Bupivakaine eklenen 5-10 μ g deksmedetomidinin doza bağılı olarak duyusal blokta uzama yaptığı bildirilmiştir (17).

Kalça artroplasti operasyonlarından sonra epidural infüzyon şeklinde 40-50 μ g /h uygulanan klonidin morfin kullanımını %40-50 oranında düşürmektedir(18).

İntratekal ve epidural yoldan uygulanan alfa 2 agonistler sedasyon, hipotansiyon ve bradikardi yapabilmektedir. Bu nedenle düşük doz uygulanması önerilmektedir (19).

***Epidural yoldan uygulanan deksmedetomidinin tavşanlarda nörotoksitite oluşturduğunu bildiren çalışmalar nedeniyle klinikte kullanırken bu etkisini akılda tutmak gerekmektedir (20).

Çocuklarda kaudal yoldan LA ile uygulanan klonidin (1-5 μ g/kg) analjezi süresini uzatmaktadır (21,22). Doza bağımlı olarak sedasyon oluşabilmektedir (5 μ g/kg), belirtilen dozlarda solunum depresyonu görülmemiştir.

Periferik sinir blokları: Klonidinin sinir bloklarındaki etkinliğinin lokal vazokonstriktör veya sistemik vasküler yayılımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (23). Popping ve ark. yaptığı meta-analizde ise postoperatif analjeziyi uzattığı, özellikle orta etkili LA ile kullanımlarında bu etkinin çok daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. (200 - 312 dakika) (24). Aksiller pleksus bloğunda 0.5 μ g/kg olarak uygulanan klonidinin ek dozlarının yarar sağlamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (23). Bu çalışmaların çoğunda sistemik klonidin grubu da vardır ve klonidinin periferik etkisi olduğu gösterilmiştir. Sinir kateteri kullanılan çalışmalarda yararlılığını gösteren yeterli çalışma yoktur.

Adrenalin: LA'e eklenen en eski adjuvanlardan biridir. Uygulandığı yerde oluşturduğu vazokonstriksiyon ile doku kan akımını azaltarak ilaç eliminasyonunu yavaşlatır (25). Teorik olarak bu da ilacın etkisini uzatarak anestezi ve analjezi süresini uzatmaktadır. Ayrıca adrenalin ek olarak direkt α -2 adrenoreseptör uyarısı ile arka boynuzdaki substansiya jelatinozadaki C ve A δ liflerinden presinaptik nörotransmitter salınımını azaltarak analjezik etki yapmaktadır.

Epidural yoldan 1.66–5 μ g/mL konsantrasyonda kullanılmaktadır. İnfüzyonlara LA ile eklenen adrenalin torakal epidural kateter olgularında efektif olurken lomber epidural kateter uygulamalarında olmamaktadır. Bu da lomber bölgede kateterin α -2 reseptörlere daha uzak kalmasından ve analjezik etkinliğinin daha az görülmesinden kaynaklanabilmektedir (26,27).

İntratekal kullanımı ile ilgili yararlı ve yararlı olmadığını savunan çeşitli yayınlar mevcuttur, tam bir görüş birliği oluşmamıştır. Nöroaksiyel bloklarda kullanımı sonucu spinal kord iskemisi olabileceği riski olsa da hiçbir çalışmada bu risk kanıtlanmamıştır (28).

LA'ye eklenen adrenalın asidik bir karışım oluşturur, bu da LA'in aniyonize form yüzdesini azaltır ve akson hücrelerinden geçiş azalacağından etkisi de azalır. Bu nedenle adrenalinsiz LA'ye kullanmadan hemen önce adrenalın eklenmeli veya adrenalın bileşiklere sodyum bikarbonat eklenerek blok oluşum hızı arttırılmalıdır (1).

Ketamin: N metil D aspartat reseptörleri üzerinden santral antinosisepsyon yaparak analjezi yapmaktadır. Ek olarak spinal opioid reseptörlere ve α -2 reseptörlere etkiyerek de analjezi sağladığı rapor edilmiştir. Ayrıca lokal anestezi etkisi de bulunmaktadır (29).

Çocuklarda kaudal olarak klonidin (1-2 μ g/kg) ve klonidine eklenen ketamin (1 mg/kg) grupları karşılaştırıldığında ketamin ve klonidinin beraber kullanıldığı grupta daha az analjezik ihtiyacı olurken kardiyovasküler ve santral sinir sistemi yan etkileri minimal olmuştur (30).

***Nöroaksiyel yoldan uygulanan ketaminin (S+ ve prezervatifsiz) hayvanlarda şiddetli nörotoksik etkisi olduğu yayınlandığı için klinik kullanımlarında dikkatli olunması gerekmektedir (31).

Lee ve ark. interskalen brakial pleksus blokajında ropivakaine (30 mg) ketamin (30 mg) eklemiş ve ketaminin anesteziye katkı sağladığı gibi yüksek oranda yan etki profili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ketaminin sağlam sinirler üzerinden değil, zarar görmüş sinirlerde minimal yararlı olabildiği de eklenmiştir (32).

Neostigmin: Asetilkolinin yıkılmasını önleyerek ve nikotinik reseptörler üzerinden nitrik oksid oluşumunu uyararak spinal analjezik etki yapmaktadır (33). İntratekal uygulanan neostigmin insanlarda opioid bağımlı analjezi oluşturmaktadır fakat şiddetli bulantı ve kusma nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlıdır. İntratekal 10 μ g ve üstü dozlarda bulantı ve kusma görülmektedir (33).

Epidural morfin (0.6 mg) ve epidural neostigmin (60 μ g) ayrı ayrı analjezi oluşturmazken beraber kullanıldıklarında anlamlı düzeyde ilk analjezik ihtiyacı süresini uzatmıştır (34).

Çocuklarda kaudal ropivakaine (1 mg/kg) eklenen 2 μ g/kg neostigmin ayrı ayrı kullanıma göre ilk analjezik ihtiyaç zamanını 2.5 kat uzatmıştır, fakat bulantı ve kusma daha fazla görülmüştür (35).

Periferik sinirlerde asetilkolin reseptör aktivasyonu analjezi sağlamaktadır, ayrıca intraartiküler uygulanan neostigminin analjezik etkisi bulunmaktadır (36). İntravenöz rejyonel anesteziye 3 mg/kg prilokaine eklenen 0.5 mg neostigmin blok oluşum zamanını kısaltmış, duysal ve motor blok süresini uzatmış ve ilk analjezi ihtiyaç zamanını uzatmıştır. Postoperatif dönemde bradikardi ve bir hastada da kusma bildirilmiştir (37).

Aksiller blokta lidokaine eklenen neostigminin ağrı skorlarına etkisi olmadığı gösterilmiştir (38,39,40).

Midazolam: Nöroaksiyel analjezik etkisi GABA A reseptörleri üzerinden olmaktadır (41).

Kaudal yoldan uygulanan midazolam (50 µg/kg) bupivakine (2.5 mg/kg) eşdeğer analjezi sağlarken motor blok veya davranış değişikliği oluşturmamıştır (27,41). Lokal anesteziyelere eklendiğinde morfinden (50 µg/kg) daha fazla analjezik süreyi artırmıştır. .

Barış ve ark, yaptıkları çalışmada bupivakain (0.75ml/kg %0.25), bupivakain-fentanil (1 µg/kg), bupivakain- midazolam (50 µg/kg) uyguladıkları gruplarda analjezi süresi ve kalitesi yönünden fark bulamamıştır. Midazolam grubunda sedasyon skorları 60 ve 90. dakikalarda daha yüksek olarak saptanmıştır (42).

Midazolamın nöroaksiyel bloklarda klinikte rutin kullanımında önce güvenlik çalışmalarına gerek vardır. ***Tek doz uygulamalarda bile tavşan çalışmalarında nörotoksitite tespit edilmiştir (43,44,45).

Tramadol: Analjezik etkisini esas olarak µ- opioid agonist olması ile aynı zamanda norepinefrin ve serotonin salımını ve reuptakini bloke ederek sağlamaktadır. LA etkisini ise K kanal bloke edici etkisi ile sağlamaktadır. Preoperatif dönemde epidural yoldan 100 mg verildiğinde ek analjezi sağlamazken postoperatif analjezi sağlamakta ve solunum depresyonu oluşmamaktadır (46).

Periferik sinir bloklarındaki etkinliği monoaminerjik reseptörlerle sağlar; klonidine benzer olarak α-2 reseptör agonisti etkisi ile blok etkisi ve süresi uzamaktadır (47).

Aksiller blokta mepivakaine eklenen 100 mg tramadol ve sistemik uygulanan 100 mg tramadol karşılaştırılmış ve LA'e eklenen tramadolün blok süresini uzattığı halde sistemik tramadolün etkisinin olmadığını gösterilmiştir (1).

Sonuç olarak, LA'e eklenen tramadolün etkin olduğuna dair yayınlar olmasına karşın klinikte rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Magnezyum: Nonkompetitif olarak NMDA reseptör kanallarını bloke ederek etki etmektedir (48). İntratekal olarak uygulanan 50 mg Mg fentanilin analjezik etkisini uzatmaktadır ancak bu çalışmada motor ve duysal blok oluşum zamanı gecikmemektedir (49). Başka bir çalışmada bupivakain ve sufentanile eklenen 94.5 mg Mg postoperatif dönemde analjezi süresini uzatmaktadır (50). Bu çalışmalarda Mg'a bağlı hiçbir yan etki bildirilmemiştir.

Epidural yoldan bupivakain ve fentanile eklenen Mg ağrı skorlarını düşürerek, ek analjezik ihtiyacını 72 saat süresince azaltmaktadır (27,51).

Magnezyumun etkin olabilmesi için cerrahi prosedür başlanmadan uygulanması gerekmektedir, bu etkinin diğer NMDA reseptör antagonistlerinde de bulunan preemtif özellikten kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (48). Magnezyumun intratekal ve epidural optimal dozları henüz tam olarak belirlenmemiştir.

Periferik sinir bloklarında magnezyumun doğal bir kalsiyum antagonisti olması ve NMDA reseptör antagonist etkisi nedeniyle çok efektif olması beklenirken hayvan çalışmalarında hiç etkin olmadığı görülmüştür. Gündüz ve ark. aksiler pleksus bloğunda %2 prilokaine eklenen 100 ve 150 mg Mg ile iv 150 mg Mg uygulanan grupları karşılaştırdığında 150 mg Mg eklenen blok grubunda kontrol grubuna göre motor ve duysal bloğun anlamlı olarak uzadığını ve yan etki saptanmadığını göstermiştir (52). Fakat klinikte rutin kullanımı için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar: Uzun süre NSAID 'ın santral sinir sisteminde bazı etkileri olduğu düşünülmüştür (53). Hayvan çalışmalarında intratekal ibuprofenin analjezik etkisi olduğu gösterilse de insanlarda epidural yoldan uygulanmasının postoperatif analjezi sağlamadığı görüldü (54). İki kanser hastasında doktor kontrolü dışında aile epidural morfini diklofenak ile kendi insiyatifleri ile değiştirip kullanmış ve ağrılarının geçtiği bildirilmiştir (55).

Postlaminektomi sendromunda epidural olarak uygulanan 2 mg indometazinin ise 80 mg metilprednizolona eşit düzeyde analjezi sağladığı gösterilmiştir (56).

Diz eklemi içine uygulanan ketorolak artroskopi sonrası bir miktar analjezi sağlarken, 30 mg ketorolak, 3 mg morfin ve 40 ml sıvı ile karıştırıldığında çok daha iyi analjezi sağlamaktadır (57,58).

Bu ilaçlar rejyonel intravasküler anestezi için (RIVA) de kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında, lornoksikam (8 mg), ketorolak (20-60 mg), tenoksikam (20 mg), parasetamol (200

mg) sayılabilir (59, 60, 61). Bu ajanların klinikte rutin kullanımı çalışmalar ve kanıt düzeyleri yetersiz olduğu için önerilmemektedir.

Kas gevşeticiler: Bu ajanlar RIVA ve peribulber bloklarda LA eklenerek kullanılmıştır (62). Vekuronyum 0.5 mg lidokain, bupivakain, hyalrinidaz ve adrenalin karışımına eklenmiş ve daha iyi blok ve daha hareketsiz göz kapağı elde edildiği gösterilmiştir.

Lidokain ve bupivakain karışımına eklenen 5 mg atrakryumun daha hızlı oküler akinezi sağladığı ama blok kalitesinde fark olmadığı bildirilmiştir (12).

Klinikte kullanımı hakkında yerli kanıt düzeyi sağlanamadığından rutin kullanımı önerilmemektedir.

Deksametazon: Periferik sinir bloklarında kullanılmıştır. Etkisini antiinflamatuvar ve immunspresyon özelliğinden alabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sistemik etkisinin analjezi sağladığını savunan çalışmalar mevcuttur (63).

Periferik bloklarda etkin olduğu söylenen birçok çalışma bulunmaktadır fakat sistemik kontrol grplarının olmaması çalışmaların güvenilirliğini düşürmektedir (64, 65).

Adenozin: Analjezik etkisini spinal kordun arka boynuzundaki substansiya jelatinozada bulunan adenozin A1 reseptörleri ile sağlamaktadır. Ayrıca endojen antiinflamatuvar bir ajandır (66, 67,68) .

Histerektomi uygulanan hastalarda intratekal uygulanan 0.5-1.0 mg adenozin analjeziye ve blok kalitesine hiçbir yararı olmamıştır (69, 70). Brakial pleksus bloğunda 10 mg adenozin prilokain ve lidokain karışımına eklendiğinde yine blok kalitesine analjezi düzeyine ek yarar sağlamamıştır (71).

Sonuç olarak opioidler, klonidin ve adrenalin dışındaki adjuvan olarak kullanılan ajanların klinikte kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yararları yanında çok ciddi yan etkilerin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Tüm ajanların yan etki potansiyeli ve etkin dozlarının bulunabilmesi için yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinikte kullanılan adjuvan ajanların dozları Tablo 1 de gösterilmiştir. Bu dozlar hastalarda yan etki oluşturmadığı gösterilen, çalışmalardan alınan dozlardır. Tablo 2 de ise çalışmalarda kullanılan, klinikte yararlılığı kanıtlanmamış veya hayvan çalışmalarında nörotoksik olduğu gösterilen ajanlar ve yan etkileri görülmektedir.

Tablo 2. Klinikte kullanımında yararı kanıtlanmamış ve yan etkileri olan ajanlar (PSB=periferik sinir bloğu)

DEKSMEDETOMİDİN	Yeterli klinik çalışma yok
KETAMİN	Nörotoksik,
NEOSTİGMİN	Şiddetli bulantı kusma, bradikardi
TRAMADOL	nörotoksik
MİDAZOLAM	nörotoksik
MAGNEZYUM	Yeterli klinik çalışma yok
ADENOZİN	Yarar ?
NSAİ	Sadece PSB, yarar?
DEKSAMETAZON	Sadece PSB, yarar?

Tablo 1. Klinikte kullanımının yararı kanıtlanmış adjuvan ajanların kullanım dozları.

	İNTRATEKAL	EPİDURAL	KAUDAL	PSB	RIVA
MORFİN	0.1-0.2 mg	0.16 mg/ml	10 µg/kg	50µg/kg-5mg	1-6 mg
FENTANİL	10-20µg	2-4 µg/ml	1 µg/kg	75-100 µg	50-200 µg
SUFENTANİL	1.5-5 µg	1 µg/ml	0.5 µg/kg	0.2 µg/kg	25 µg
ADRENALİN	?	2 µg/ml	1:200,000	?	?
KLONİDİN	15--30 µg	40-50 µg/kg	1-5 µg/kg	150-300 µg	1 µg/kg

KAYNAKLAR

1.Föster JG, Rosenberg PH. Clinically useful adjuvants in regional anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol, 16:477-486, 2003.

2.Wiles MD, Nathanson MH. Local anaesthetics and adjuvants-future developments.Anaesthesia 65:22-37, 2010.

3. Karaman S, Kocabas S, Uyar M, et al. The effect of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for Caesarean section. Eur J Anesthesiol , 23:285-291, 2006

4. Murphy PM, Stack D, Kinirons B, et al. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing arthroplasty. Anesth Analg, 97:1709-1715, 2003.

5. Axelsson K, Johanson E, Essving P, et al. Postoperative extradural analgesia with morphine and ropivacaine. A double blind comparison between placebo and ropivacaine 10mg/h or 16 mg/h. *Acta Anaesthesiol Scand*, 101:30-36, 2005.
6. Korhonen A-M, Vallane JV, Jokela RM, et al. Intrathecal hyperbaric bupivacaine 3 mg+fentanyl 10 µg for outpatient knee arthroscopy with tourniquet. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47:558-562, 2003.
7. Demiraran Y, Ozdemir I, Kocaman B, et al. Intrathecal sufentanil(1.5 µg) added to hyperbaric bupivacaine(0.5%) for elective cesarean section provides adequate analgesia without need for pruritus therapy. *J Anesth*, 20:274-278, 2006.
8. Delvecchio L, Betinelli S, Klersy C, et al. Comparing the efficacy and safety of continuous epidural analgesia in abdominal and urological surgery between two opioids with different kinetic properties; morphine and sufentanil. *Minerva Anesthesiol*, 74:69-76, 2008.
9. Pirat A, Tuncay SF, Torgay A, et al. Ondansetron, orally disintegrating tablets versus intravenous injection for prevention of intrathecal morphine-induced nausea, vomiting, and pruritus in young males. *Anesth Analg*, 101:30-36, 2005.
10. Lonnqvist PA, Ivani G, Moriarty T. The use of caudal-epidural opioids in children: still state of art or the beginning of the end. *Paediatr Anaesth*, 12: 747-749, 2002
11. Bozkurt P. The analgesic efficacy and neuro-endocrine response in paediatric patients treated with two analgesic techniques: using morphine-epidural and patient controlled analgesia. *Paediatr Anaesth*, 12:248-254, 2002
12. Stein C. the control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*, 332:1685-1690, 1995.
13. Murphy DB, McCarthy CJL, Chan VWS. Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. *Anesth Analg*, 90:1122-1128, 2000.
14. Candido KD, Franco CD, Khan MA, et al. Buprenorphine added to local anesthetic for axillary brachial plexus block prolongs postoperative analgesia. *Reg Anesth Pain Med*, 27:162-167, 2002.
15. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, et al. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intrarticular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain*, 72:309-318, 1997.
16. Elia N, Culebras X, Mazza C, et al. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anaesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med*, 33:159-167, 2008.
17. Al-Mustafa MM, Abu Halaweh SA, Aloweidi AKS, et al. Effect of dexmedetomidine added to spinal bupivacaine for urological procedures. *Saud Med J*, 30: 365-370, 2009.

18. Dobrydnjov I, Axelsson K, Gupta A, et al. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty; a double blind randomized and placebo controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49:528-545, 2005.
19. Dobrydnjov I, Axelsson K, Thorn SE. Clonidine combined with small dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: a randomized double blinded study. *Anesth Analg* 96:1496-1503, 2003.
20. Konakcı S, Adanir T, Yılmaz G, Rezanko T. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *Eur J Anaesthesiol*, 25:403-409, 2008.
21. Jamali S, Monin S, Begon C, et al. Clonidine in pediatric caudal analgesia. *Anesth Analg*, 78:663-666, 1994.
22. Ivani G, de Negri P, Conio A, et al. Ropivacaine-clonidine combination for caudal blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 44:446-449, 2000.
23. McCartney CJ, Duggan E, Apartu E. Should we add clonidine to local anaesthetics for peripheral nerve blockade? A qualitative review of the literature. *Reg Anesth Pain Med*, 32:330-338, 2007.
24. Popping DM, Elia N, Marret E et al. Clonidine as an adjuvant to local anaesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta analysis of randomised trials. *Anesthesiology*, 111:406-415, 2009.
25. Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with or without epinephrine. *Anesth Analg*, 94:1598-1605, 2002.
26. Niemi G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anesthesia. *Best Pract Res*, 19:229-245, 2005.
27. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous epidural administration of midazolam and bupivacaine for postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43:568-572, 1999.
28. Neal JM. Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: neurotoxicity and neural blood flow. *Reg Anesth Pain Med*, 23:124-134, 2003.
29. Kathirvel S, Sadhasivams S, Saxena A, et al. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesthesia*, 55:899-910, 2000.
30. Hager H, Marhofer P, Sitzwohl C, et al. Caudal clonidine prolongs analgesia from caudal S(+) ketamine in children. *Anesth Analg*, 94: 1169-1172, 2002.
31. Vranken JH, Troost D, DeHaan P, et al. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+) ketamine. *Anesthesiology*, 105:813-818, 2006.

32. Lee IO, Kim WK, Kong MH, et al. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46:821-826, 2002.
33. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anesth Analg*, 82:1182-1187, 1996.
34. Omais M, Lauretti GR, Mattos AL. Epidural morphine and neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Anesth Analg*, 95:1698-1701, 2002.
35. Turan A, Memis D, Basaran UN, et al. Caudal ropivacaine and neostigmine in pediatric surgery. *Anesthesiology*, 98:719-122, 2003.
36. Yang LC, Chen LM, Wang CJ, et al. Postoperative analgesia by intraarticular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Anesthesiology*, 88:334-339, 1998.
37. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Intravenous regional anesthesia using prilocaine and neostigmine. *Anesth Analg*, 95:1419-1422, 2002.
38. Bouaziz H, Paqueron X, Bur ML, et al. The effect of neostigmine added to axillary plexus blockade. *Anesthesiology*, 91:78-83
39. Eichberg J, Sheldon R, Kuravilla R, et al. Receptor mediated phosphoinositide metabolism in peripheral nerve and cultured Schwann cells. *J Lipid Mediat Cell Signal.*, 14:187-195, 1996.
40. Van Elstraete AC, Pastureau F, lebrun T, et al. Neostigmine added to lidocaine axillary plexus blockade for postoperative analgesia. *Eur J Anaesth*, 18:257-260, 2001.
41. Crawford ME, Jensen FM, Toftdahl DB, et al. Direct spinal effect of intrathecal and extradural midazolam on visceral noxious stimulation in rabbits. *Br J Anaesth*, 70:642-646, 1993.
42. Baris S, Karakaya D, Kelsaka E. Comparison of fentanyl-bupivacaine or midazolam-bupivacaine mixtures with plain bupivacaine for caudal anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 13:126-131, 2003.
43. Goresky GV. The utility of epidural midazolam for inguinal hernia repair in children. *Can J Anaesth*, 42:755-757, 1995.
44. Lavand'homme PM. Lessons from spinal midazolam. When misuse of massages from preclinical models exposes patients to unnecessary risk (editorial). *Reg Anesth Pain Med*, 31:489-491, 2006.
45. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY et al. Ketamine and midazolam toxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 75:91-97, 1991.
46. Wilder-Smith CH, Wilder-Smith OHG, Farschtschian M, et al. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative and pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 299-305, 1998.

47. Kaabachi O, Ouezini R, Koubaa W, et al. Tramadol as an adjuvant to lidocaine for axillary brachial plexus block. *Anesth Analg*, 108: 367-370, 2009.
48. McCarthy RJ, Kroin JS, Tuman KJ, et al. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. *Anesth Analg*, 86:830-836, 1998.
49. Ozalevli M, Cetin TO, Unlugenc H, et al. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49:1514-1519, 2005.
50. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, et al. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*, 95: 661-666, 2002.
51. Ariconi R, Palpiani S, Tigano S, et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce postoperative analgesic requirements: a prospective, randomised, double blind, controlled trial in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 51:482-489, 2007.
52. Gunduz A, Bilir A, Gulec S. Magnesium added to prilocaine prolongs the duration of axillary plexus block. *Reg Anesth Pain Med*. 31:233-236, 2006.
53. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Correa FM. Central and peripheral antialgesic action of asprine like drugs. *Eur J Pharmacol*, 53:39-48, 1978.
54. Wang BC, Li D, Budzilovich G, et al. Antinociception without motor blockade after subarachnoid administration of S(+) ibuprofen in rats. *Life Sci*, 54:715-720, 1994.
55. Lauretti GR, Reis MP, Mattos AL, et al. Epidural nonsteroidal antiinflammatory for cancer pain. *Anesth Analg* 86: 117-118, 1998.
56. Alderate JA. Epidural injections of indomethacin for postlaminectomy syndrome: a preliminary report. *Anesth Analg*, 96: 463-468, 2003.
57. Gupta A, Axelsson K, allvin R, et al. Postoperative pain following knee arthroscopy: the effects of intraarticular ketorolac and/or morphine. *Reg Anesth and Pain Med* 24:225-230, 1999.

58. Talu GK, Ozyalcin S, Koltka K, et al. Comparison of efficacy of intrarticular application of tenoxicam, bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 10: 355-360, 2002.
59. Celik M, Saricaoglu F, Canbay O, Dal D, Uzumcigil A, Leblebicioglu G, Aypar U. The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Minerva Anestesiol*. 24:1-6, 2009
60. Jones NC, Pugh SC. The addition of tenoxicam to prilocaine for intravenous regional anesthesia. *Anaesthesia* 51:446-448, 1996.
61. Reuben SS, Steinberg RB, Kreitzer JM, Duprat KM. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac. *Anesth Analg*, 81:110-113, 1995.
62. Torda TA, Klonimus DH. The regional use of muscle relaxants. *Arch Surg* 94:1999-201, 1967.
63. Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, et al. Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 102:263-267.2006.
64. Bigat Z, Boztug N, Hadimioglu N, Cete N, Coskunfirat N, Ertok E. Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and analgesia? A randomized, controlled clinical study. *Anesth Analg* 102:605-609, 2006.
65. Vieira PA, Pulai I; George CT, et al. Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound guided interscalene brachial plexus blockade. *Eur J Anaesthesiol*, 27:285-288, 2010.
66. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, et al. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intrarticular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain*, 72:309-318, 1997.

67. Gan TJ, Habib AS. Adenosine as a non-opioid analgesic in the perioperative setting. *Anesth Analg* 105:487-94, 2007.
68. 60)Reeve AJ, Dickenson AH. The roles of spinal adenosine receptors in the control of acute and more persistent nociceptive responses of dorsal horn neurones in the anesthetized rat. *British J Pharm*116:2221-2228, 1995.
69. Rane K, Sollevi A, Segerdahl M. Intrathecal adenosine administration in abdominal hystrectomy lacks analgesic effect. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:868-72, 2000.
70. Sharma M, Mohta M, Chawla R. Efficacy of intratechal adenosine for postoperative pain relief. *Eur J Anaesth* 23:449-453, 2006.
71. Apan A, Basar H, Ozcan S, Buyukkocak U. Combination of adenosine with prilocaine and lignocaine for brachial plexus block does not prolong postoperative analgesia. *Anesth Intensive Care* 31:648-652, 2003.