

ORJİNAL YAZI

Pediyatrik Olgulardaki Kaudal Blok Uygulamalarında Bupivakain Solüsyonuna Eklenen Klonidinin Hemodinami, Postoperatif Analjezi ve Sedasyon Üzerine Etkileri

K. Serap KARACALAR*, Gülsen KORFALI**

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Samsun.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İnguinal herni ve orşiopeksi operasyonu geçirecek pediyatrik olgularda, prospektif, randomize ve çift kör olarak planlanan bu çalışmada, kaudal blok için uyguladığımız bupivakain %0.125 solüsyonu ile bupivakain %0.125 solüsyonuna eklenen alfa-2 agonisti klonidinin hemodinami, postoperatif analjezi ve sedasyon üzerine etkilerini araştırdık. Çalışma 3-8 yaşları arasındaki 50 hastada planlandı. Anestezi induksiyonu sonrası, laringeal maske yerleştirilen hastalara lateral dekübitus pozisyonunda kaudal blok uygulandı. Olgular her grupta 25 hasta olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldılar. Olguların yarısına (n=25) %0.125 bupivakain 1 mlkg⁻¹ (Grup B), kalan yarısına %0.125 bupivacaine 1 mlkg⁻¹ + klonidin 1µgkg⁻¹ (Grup BK) verildi. Olguların ilk analjezik gereksinim zamanları, perioperatif analjezik ihtiyacı, ağrı ve sedasyon skorları, kalp hızı, sistolik kan basınçları, solunum sayıları ve yan etkiler perioperatif değerlendirildi.

Her iki grup karşılaştırıldığında, BK gurubunda kaudal blok analjezi süresi anlamlı derecede uzundu. Olguların hiçbirinde klinik olarak anlamlı hemodinamik değişiklik, bradikardi ve solunum depresyonuna rastlanmadı. Grup B ve Grup BK'nın ilk 2 saatteki sedasyon skorları benzerdi (p>0.05).

Sonuç olarak, kaudal analjezi için bupivakain solüsyonuna klonidin eklenmesi, hemodinami ve sedasyon derinliğinde klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmadan ilk analjezik gereksinim zamanını uzatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kaudal blok. Analjezi. Pediyatrik olgular. Klonidin. Bupivakain.

The Effects of Caudal Clonidine Added to Bupivacain Solution on Hemodynamic, Postoperative Analgesia and Sedation

ABSTRACT

In this prospective, randomized, double-blind study, we investigated the effects of caudal block with bupivacaine and bupivacaine plus clonidine combination on hemodynamics, sedation, and postoperative analgesia in paediatric patients who underwent inguinal herniorrhaphy or orchidopexy. The study population consisted of 50 cases aged 3 to 8. Following induction of anesthesia laryngeal mask was placed. Patients were given the lateral decubitus position and then caudal anesthesia was performed. Patients were randomly divided into two groups. Each group contained 25 patients. Group B received % 0.125 1 mlkg⁻¹ bupivacain and Group BK received % 0.125 1 mlkg⁻¹ bupivacain plus 1µg kg⁻¹ clonidine. The first analgesic requirement time, perioperative analgesic requirement, pain and sedation scores, heart rates, systolic blood pressures, respiration rates and side effects were evaluated perioperatively.

The duration of caudal block was significantly longer in the BK group (p<0.05). Hypotension, bradycardia or bradypnoea requiring treatment were not observed in any patient. Sedation scores at 1 and 2 h after completion of surgery were similar between groups.

In conclusion, our results suggest that caudal clonidine 1 µgkg⁻¹ added to bupivacaine prolongs the first analgesic requirement time without any clinically significant changes in sedation and hemodynamic parameters.

Key Words: Caudal block. Analgesia. Pediatric patients. Clonidine. Bupivacaine.

Geliş Tarihi: 19.07.2006

Kabul Tarihi: 17.11.2006

Dr. K. Serap KARACALAR
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
55139, Kurupelit / SAMSUN

Postoperatif ağrı, pediyatrik yaş gurubunda hem hekim hem de ebeveynler için sorun olmakta, çocuğun hemodinamisini olumsuz yönde etkilemekte ve konforunu bozmaktadır. Günümüzde kaudal blok, çocuklarda genel anestezi gereksinimini azaltmak, postoperatif analjezi sağlamak amacı ile özellikle umbilikus altındaki cerrahi girişimlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{1,2} Kaudal bloğun süresini uzatmak amacı ile lokal anestetik solüsyonlara ek olarak

pek çok ajan kullanılmıştır.^{3,4} Alfa-2 agonisti olan klonidin bu ajanlardan birisidir. Klonidin analjezik etkisinin yanında hemodinamik etkilerinin de olduğu, ayrıca santral etkiyle sedasyon oluşturduğu bilinmektedir.⁵ Pediatrik yaş grubunda planladığımız bu klinik, prospektif çalışmanın amacı, orşiopeksi ve inguinal herni onarım cerrahisi yapılacak olgularda kaudal yoldan uygulanan 1 ml kg⁻¹ %0.125 bupivakain ile, 1 ml kg⁻¹ %0.125 bupivacaine+1 µg kg⁻¹ klonidin eklenmesinin hemodinami, postoperatif ağrı, ek analjezik gereksinimi ve sedasyon üzerine etkileri ile yan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, ASA I-II gurubunda, yaşları 3-8 arasında, inguinal herni onarımı ve orşiopeksi operasyonu uygulanacak 50 pediatrik olgu üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı. Kanama diyatezi olan, aspirin alan, lokal anesteziyelere alerjisi olan, kaudal bloğun uygulanmasına engel problemi olanlar çalışmaya alınmadı. Elektrokardiografi ve periferik oksijen saturasyonu monitorizasyonu sonrası, damar yolu açılan olgulara genel anestezi induksiyonu için 3 mg kg⁻¹ IV propofol verildikten sonra laringeal maske yerleştirildi. Anestezi idamesi, %0.8 halotan %50 azot protoksit ve O₂ ile sağlandı.

Olgular her grupta 25 hasta olacak şekilde rastgele iki guruba ayrıldı. Kaudal blok amacıyla verilecek solüsyonlar çalışmaya dahil olmayan başka bir anestezi tarafından hazırlandı. Kaudal blok için lateral dekübitis pozisyonu verilen olgularda, sakral kornular palpe edilip sakral hiatus saptandıktan sonra 22 G iğne ile yöntemine uygun olarak kaudal blok gerçekleştirildi. Olguların yarısına %0.125 bupivakain 1 ml kg⁻¹, diğer yarısına ise %0.125 bupivakain 1 ml kg⁻¹ + 1 µg kg⁻¹ klonidin, toplam dozlar 20 ml'i geçmeyecek şekilde tek doz olarak verildi. Kaudal blok uygulandıktan sonra operasyon başlatıldı. Operasyon süresince hastaların kalp hızları (KH), sistolik kan basınçları (SAB), solunum sayıları ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) 5 dakika ara ile kaydedildi.

Operasyonu takiben derlenme odasına transfer edilen olguların nabız sayısı, kan basıncı, solunum sayısı, ağrı skorları ve sedasyon düzeyleri 1 saat süresince 15 dakikalık aralıklarla ile değerlendirildi ve yan etkiler kaydedildi. Sedasyon için (SS) sedasyon skalası⁵ (Tablo I) ve ağrı değerlendirmesi için Pediatrik Objektif ağrı skalası (POAS)⁶ (Tablo II) kullanıldı. Derlenme sonrası servise gönderilen hastalarda nabız sayısı, sistolik kan basıncı, solunum sayısı, SpO₂, SS, POAS ve yan etkiler (üriner retansiyon, solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, konstipasyon, motor güçsüzlük, ağız kuruluğu) oniki

saat boyunca birer saat aralar ile izlendi. Değerlendirmeler kullanılan ilaçları bilmeyen derlenme veya servis hemşireleri tarafından yapıldı. Grupların ilk analjezik gereksinim zamanı (İAGZ) ve 2.,4.,6.8,12,24 saatlerdeki ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayıları kaydedildi. Çalışmamızda İAGZ kaudal enjeksiyon yapılma zamanından ilk analjezik uygulama zamanına kadar olan süre olarak tanımlandı. Operasyon sonrası ağrı skoru POAS'a göre 5 ve üzerinde olduğunda paracetamol 20 mg kg⁻¹ rektal veya oral olarak uygulandı. Servisteki 12 saat izlem boyunca komplikasyon görülmeyen ve eve gitmek isteyen hastalar ev telefon numaraları alınarak taburcu edildi. Bir gün sonra evlerine telefon edilerek ek analjezik gereksinimleri ve zamanları kaydedildi.

Tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart hata (SH) olarak ifade edildi. Parametrik veriler "Student-t" testi ile nonparametrik veriler ise Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann – Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ki-kare testi ile değerlendirildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo I- Sedasyon Skalası

0	Uyanık
1	Uykulu
2	Uyuyor
3	Uyandırılmıyor

Tablo II- Pediatrik Objektif Ağrı Skalası

Kriter		Skor
Kan Basıncı	± % 10 preop	0
	± % 10-20 preop	1
	± % 20-30 preop	2
Ağlama	Ağlamıyor	0
	Zaman zaman ağlıyor	1
	Sürekli ağlıyor	2
Hareket	Hareketsiz	0
	Huzursuz	1
	Çırpınıyor	2
Ajitasyon	Uykuda	0
	Sakin	1
	Histerik	2
Vücut postürü	Uykuda, normal postür	0
	Fleksiyon, ağrı lokalizasyonu yok	1
	Ağrıyı lokalize ediyor	2

Bulgular

Gruplar arasında demografik veriler ve operasyon süreleri (Tablo III) arasında fark yoktu (p>0.05).

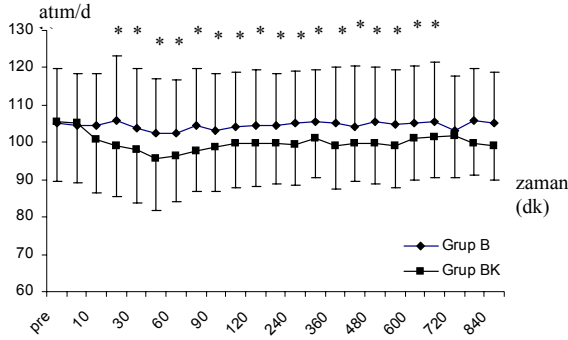
İki grup arasında tüm saatlerdeki kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında, BK grubunda B grubuna göre kaudal blok sonrası 15.dk'dan başlayıp 720.dk'a

Bupivakain Solüsyonuna Eklenen Klonidinin

kadar devam eden anlamlı düşüklük saptandı ($p<0.05$), (Şekil 1). Grup içi karşılaştırmada B grubunda başlangıç değerlerine göre anlamlı farklılık saptanmazken, BK grubunda kaudal blok sonrası 15.dk'da başlayıp tüm saatlerdeki takiplerinde devam eden istatistiksel olarak anlamlı düşüklük vardı ($p<0.05$). Olguların hiçbirinde atropin yapmayı gerektirecek bradikardi gözlenmedi

Tablo III- Grupların yaş, cins, vücut ağırlıklarına göre dağılımı (ort± SH), $p>0.05$.

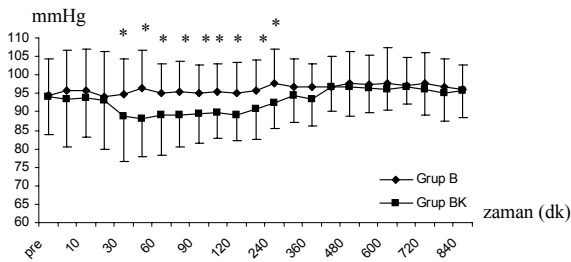
	B Grubu	BK Grubu
Yaş (yıl)	5.1±2.0	4.9±1.5
Ağırlık (kg)	17.8±4.7	18.8±4.7
Cinsiyet (K/E)	12/13	13/12
Operasyon süresi (dk)	48.2±17.4	42.6±10.5



Şekil I.

Grupların kalp hızı ortalamaları (ort±SH), * $p<0<05$

İki grup arasında tüm saatlerde sistolik kan basıncı karşılaştırıldığında, BK grubunda B grubuna göre kaudal blok sonrası 30.dk'dan başlayıp 240.dk'a kadar devam eden istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 2). Grup içi karşılaştırmada B grubunda başlangıç değerlerine göre anlamlı fark gözlenmezken ($p>0.05$), BK grubunda kaudal blok sonrası 30.dk'da başlayan 120.dk'a kadar devam eden anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$). Olguların hiçbirinde tedavi gerektirecek hipotansiyon gözlenmedi



Şekil II.

Grupların ortalama sistolik kan basınçları (ort±SH), * $p<0.05$.

Grupların solunum sayıları, SpO2 değerleri değerlendirildiğinde, hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

Her iki gruptaki olguların tüm saatlerdeki sedasyon skorları değerlendirildiğinde, BK grubunda 3 olgunun, B grubunda 2 olgunun maksimum sedasyon düzeyleri 2 olarak kaydedildi. Diğer olguların tüm saatlerdeki sedasyon düzeyleri 2 nin altındaydı.

Her iki grubun ilk analjezik kullanımına kadar olan dönemdeki ortalama POAS değerleri, BK grubunda 1.62±1.0 iken, B grubunda 1.66±0.68 olarak bulundu ($p>0.05$).

Gruplar arası karşılaştırıldığında BK grubunda İAGZ, B grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.0001$). Grupların İAGZ ve ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayıları Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV- Grupların ilk analjezik gereksinim zamanları (İAGZ) (ort±SH) ve ek analjezik gereksinimi olan hasta sayıları (n).

	Grup B	Grup BK	P
İAGZ (dk)	433.0±77.7	585.0±116.2	<0.0001
Ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayıları			
4.saat	0	0	>0.05
6.saat	7	2	>0.05
8.saat	17	4	<0.001
12.saat	25	25	>0.05
24.saat	25	25	>0.05

Her iki gruptaki yan etki insidansları düşük ve benzerdi. BK grubundaki bir olguda, B grubundaki 2 olguda postoperatif dönemde kusma gözlemlendi. Olguların hiçbirinde üriner retansiyon, motor güçsüzlük, solunum depresyonu, konstipasyon ve ağız kuruluğuna rastlanmadı.

Tartışma

Pediyatrik cerrahi olgularında, göbek altı girişimlerde kaudal blok genel anestezi gereksinimini azaltmak ve postoperatif analjezi sağlamak amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır.⁷ Kaudal blok için kullanılan lokal anestetiklerin, yüksek dozda kullanıldıklarında terapötik etkinliği arttırmadan, yan etki insidansını arttırdıkları gösterilmiştir.⁸ Kaudal blok için bupivakain solüsyonuna morfin, midazolam, klonidin gibi adjuvanların eklenmesinin bupivakain dozunu ve buna bağlı olarak yan etkilerini azalttığı, analjezi kalitesi ve süresini arttırdığı belirtilmiştir.⁹⁻¹³ Bu

çalışmada, düşük konsantrasyonda (%0.125 1 ml kg⁻¹) bupivakain solüsyonu ile aynı solüsyona adjuvan olarak eklenen klonidinin (1 µg kg⁻¹) yan etkide artışa yol açmadan, analjezik ihtiyacını azalttığı ve analjezi süresini uzattığı bulunmuştur.

Motsch ve ark¹⁴ çocuklarda kaudal blok amacıyla uyguladıkları % 0.175 lik bupivakain ile, aynı dozda bupivakaine 5 µg kg⁻¹ klonidin ekledikleri çalışmada, klonidin verilen grupta postoperatif takiplerinde kalp hızı ve kan basıncında kontrol gurubuna göre anlamlı düşme kaydettiklerini, klonidin gurubundaki bir çocukta atropinize etmeyi gerektirecek bradikardi gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda, her iki grubun hemodinamik parametrelerini karşılaştırdığımızda, klonidin eklediğimiz grupta nabız sayısının ve sistolik kan basıncının kaudal blok sonrası 15-30.dakikadan itibaren başlangıç değerine göre düştüğünü, ancak ek tedavi gerektirecek bradikardi ve hipotansiyon olmadığını gözlemledik. Bu durumu, kaudalden verdiğimiz klonidin dozunun diğer çalışmada kullanılabildiğine göre daha düşük olmasına bağlıyoruz. Çalışmamıza benzer şekilde, kaudal blok sırasında 1-2 µg kg⁻¹ klonidin uygulanan çalışmalarda hiçbir hastada atropin gerektirecek bradikardiye rastlanmadığı bildirilmiştir.^{13,15,16}

Çocuklarda kaudal klonidin ile yapılan çalışmalarda, klonidin verilen gruplardaki, sedasyon süresinin verilmeyen gruplara göre daha uzun olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalardaki araştırmacılar sedasyon süresinin uzamasının klonidinin analjezik etkisi ile oluşan ağrısızlık haliyle de ilgili olabileceğinden bahsetmişlerdir.^{14,15,17} Bu etki dışında klonidine bağlı gelişen sedasyonun, klonidinin beyinde *locus coeruleus*'a direk etkisi ile oluştuğu da düşünülmektedir.¹⁸ Biz çalışmamızda, sedasyon düzeyleri bakımından gruplar arasında farklılık gözlemedik. Bunun, çalışmamızda kullandığımız klonidin dozunun diğer çalışmalara göre oldukça düşük olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Çocuklarda kaudal blok sırasında bupivacaine eklenen klonidinin analjezi süresine ve kalitesine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları halen tartışmalıdır. Yapılan pek çok çalışmada,^{13-16,19-23} kaudal blok uygulamalarında bupivacaine ek olarak farklı dozlarda verilen klonidinin analjezi süresini uzatıp, analjezi kalitesini arttırdığı gösterilmesine rağmen, klonidinin bupivakainle birlikte kullanıldığında kaudal analjezi süresinde değişiklik sağlamadığını bildiren çalışmalarda da vardır.²⁴⁻²⁷ Klonidinin analjezi süresini uzatmadığını gösteren bu çalışmalardan ikisinde, araştırmacılar bu sonucun verdikleri solüsyonun volumünün yetersiz (0.5 ml kg⁻¹) olmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.²⁴⁻²⁵ Çocuklarda kaudal blok için %0.125 bupivakain ve 1:200 000 epinefrin solüsyonuna 2 µg kg⁻¹ klonidin eklenmesinin kaudal bloğa bağlı oluşan postoperatif analjezi süresini arttırmadığı belirtilen diğer çalışmada ise, araştırmacılar

buldukları bu farklı sonucun her iki grupta klonidin dışında adjuvan olarak verilen epinefrinin analjezi süresini uzatarak, klonidinin katkısını maskeleyesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.²⁷ Biz çalışmamızda, klonidin uyguladığımız grupta ilk analjezik gereksinim zamanını diğer guruba oranla anlamlı derecede uzun bulduk. Tripi PA ve ark²⁸ da üreteroneosistostomi yapılacak pediatrik olgularda kaudal blok için % 0.125 bupivakain 1ml kg⁻¹ + 1µg kg⁻¹ klonidin verdikleri grupta sadece bupivakain verdikleri guruba göre kaudal analjezi süresini bizim çalışmamızdakine benzer şekilde uzun bulmuşlar. Bir başka çalışmada kaudal blok için ropivacaine klonidin eklenmiş ve benzer şekilde daha uzun analjezi sağladığı bildirilmiştir.²⁹ Lee ve ark¹³ bupivacaine ekledikleri 2 µg kg⁻¹ klonidin ile analjezi süresini, bupivakain grubuna göre anlamlı derecede uzun belirlemişler, klonidinin kaudal analjezinin etkinliğini arttırdığını, bu şekilde de postoperatif analjezik ihtiyacını azaltmış olabileceğini bildirmişlerdir.

Epidural klonidinin nadir de olsa solunum depresyonu ve sedasyona neden olabileceği ancak bu problemin çocuklarda erişkinlere göre daha az oranda görüldüğü bilinmektedir.^{25,30} Motsch ve ark¹⁴ da kaudal blok için %0.175 bupivakain ile birlikte 5 µg kg⁻¹ klonidin verdikleri pediatrik olgularda, solunum sayısında bir azalma ve periferik oksijen saturasyonunda düşme gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmacıların kaudal yoldan verdikleri klonidin miktarı diğer çalışmalara göre oldukça yüksek olmasına rağmen solunum depresyonu ile karşılaşılması, klonidinin kaudal blok için güvenli bir ajan olduğunu desteklemektedir. Biz de bu çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde klonidinin solunum depresyonuna bir etkisinin olmadığını belirledik. Aynı Araştırmacılar kaudal blok sırasında klonidin ile birlikte daha düşük konsantrasyonda bupivakain kullanılmasının, %0.25'lik bupivakain verilmesi sonucunda sık karşılaşılan parestezi, motor güçsüzlük ve üriner retansiyon gibi yan etkilerin görülme sıklığını azalttığını belirtmişlerdir.¹⁴ Bizim çalışmamızda olgularımızın hiçbirinde, bupivacaine veya klonidine bağlı gelişebilecek motor güçsüzlük, kateterizasyon gerektirecek üriner retansiyon, solunum depresyonu, ağız kuruluğu ve konstipasyon gibi yan etkileri gözlemedik. Bunun, nedeninin kullandığımız bupivakain ve klonidin konsantrasyonlarının düşük olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; pediatrik kaudal blok uygulamalarında, bupivacaine eklenen 1 µg kg⁻¹ klonidinin klinik olarak anlamlı hemodinamik değişikliklere yol açmadan ve önemli bir yan etkiye neden olmadan, daha uzun analjezi süresi sağlaması nedeniyle çocuklarda kaudal blok uygulamalarında avantaj sağladığını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Tyler DC. Pharmacology of pain management. *Pediatr Clin North Am.* 1994; 44(1): 59-71.
2. Brill JE. Control of pain.. *Crit Care Clin.* 1992; 8(1): 203-18.
3. Cook B, Doyle E. The use of additives to local anaesthetic solutions for caudal epidural blockade. *Paediatr Anaesth.* 1996 ;6B:353-59.
4. Bariş S, Karakaya D, Kelsaka E, Güldoğus F, Arıtürk E, Tür A. Comparison of fentanyl-bupivacaine or midazolam-bupivacaine mixtures with plain bupivacaine for caudal anesthesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:126-31.
5. Doyle E, Morton NS, McNikol LR. Comparison of patient-controlled analgesia in children by i.v. and s.c. routes of administration. *Br J Anesth* 1994;72:533-6.
6. Badgwell JM, Cravero JP, Mc clain BC, Rice LJ, Mcleod MM. Perioperativ epain management. In :Badgwell JM(ed). *Clinical Pediatric Anesthesia.* Newyork: Lippincott-Raven; 1997, 227-66.
7. Dalens B, Hasnaoui A. Caudal Anesthesia in pediatric surgery. Success rate and adverse effects in 750 consecutive patients. *Anesth Analg* 1989;68:83-89.
8. Wolf AR, Valley RD, Fear DW, Roy WL, Lerman J. Bupivacaine for caudal analgesia in infants and children: the optimal effective concentration. *Anesthesiology.* 1988;69:102-106.
9. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Effects of adding midazolam on the postoperative epidural analgesia with two different doses of bupivacaine. *J Clin anesth.* 2002;14:92-7.
10. Mahajan R, Batra YK, Grover VK, Kajal J. A comperative study of caudal bupivacaine and midazolam-bupivacaine mixtures for post- operative analgesia in children undergoing genitourinary surgery. *Int j Clin Pharmacol Ther.* 2001;39:116-20.
11. Gulec S, Buyukkıran B, Oral N, Ozcan N, Tanrıverdi B. Comparison of caudal bupivacaine, bupivacaine-morphine and bupivacaine -midazolam mixtures for post-operative analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15:161-65.
12. Wolf AR, Hughes D, Wade A, Mather SJ, Prys-Roberts C. Post operative analgesia after paediatric orchidopexy: evaluation of a bupivacaine-morphine mixture. *Br J Anaesth.* 1990;64:430-35.
13. Lee JJ, Rubin AP. Comparison of a bupivacaine-clonidine mixture with plain-bupivacaine for caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 1994; 72: 258-62.
14. Motsch J, Bottiger BW, Bach A, Böhrer H, Skoberne T, Martin E. Caudal donidine and bupivacaine for combined epidural and general anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41: 877-83.
15. Jamali S, Monin S, Begon C, Dubousset AM, Ecoffey C. Clonidine in pediatric caudal anesthesia. *Anesth Analg* 1994 ;78: 663-66.
16. Bonnet F, Boico O, Rostaing S. Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990;72: 423-27.
17. Ivani G, Mattioli G, Rega M, Conio A, Jasonni V, Denegri P. Clonidine-mepivacaine mixture vs plain mepivacaine in paediatric surgery. *Pediatr Anaesth*1996; 6: 111-14.
18. Eisenach JC, Kock M, Klimscha W: α_2 -Adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
19. Kuvali B, Şentürk Z Küçükğüçlü S, Arkan A. Pediatrik olgularda Kaudal blok Uygulamasında Klondin ile Bupivakainin karşılaştırılması. *Türk. Anest. Rean Cem Mecmuası* 1999;27:372-75.
20. Bonnet F, Boico O, Rostaing ve ark. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989;63: 465-9.
21. Nishika W, Dohi S. Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 73: 853-59.
22. Motsch J, Graber E, Ludwig K. Addition of donidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: A double-blind study. *Anesthesiology* 1990 ;1067-73.
23. Göksu S, Koçoğlu H, Pirdurak L, Elmacıoğlu M. Pediatrik olgularda kaudal blok uygulamasında bupivakain + klondin ve ropivakain + klondinin post operatif analjezik etkileri. *Anestezi Dergisi* 2001;9(4):253-56.
24. De Mey Jc, Strobbet J, Poelaert J et al. The influence of sufentanil and/or clonidine on the duration of analgesia after acaudal block for hypospadias repair surgery in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:379-82.
25. Sharpe P, Klein JR, Thompson JP. Analgesia for circumcision in a paediatric population: comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of clonidine. *Paediatr Anaesth* 2001;11:695-700.
26. Joshi W, Connelly NR, Freeman K. Analgesic effect of clonidine added to bupivacaine 0.125% in paediatric caudal blockade. *Peadiatr Anaesth* 2004;14:483-86.
27. Wheeler M, Patel A, Suresh S, Roth A, Birmingham PK, Heffner C, Cote CJ. The addition of clonidine 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ dose not enhance the postoperative analgesia of a caudal block using 0.125% bupivacaine and epinephrine 1:200000 in children: a prospective, double-blind, randomized study. *Peadiatr Anaesth* 2005 ;15:476-83.
28. Tripi PA, Palmer JS, Thomas S, Elder JS. Clonidine increases duration of bupivacaine caudal analgesia for ureteroneocystostomy : a double-blind prospective trial. *J Urol* 2005; 174(3):1081-3.
29. Akbaş M, Akbaş H, Yegin A, Şahin N, Titiz TA. Comparison of the effects of clonidine and ketamine added to ropivacaine on stres hormone levels and the duration of caudal analgesia. *Paediatric Anaesth* 2005 ;15(7):580-5.
30. Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A. The efficacy and safety of clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pdiatric hernia repair. *Anesth Analg* 1998;86:54-61.