

## بررسی تأثیر ترکیب کلونیدین و بویوآکائین بر مدت زمان و چگونگی بلوک کودال در کودکان ۷-۲ ساله

دکتر مهین سیدحجازی: استادیار بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: seidhejazie@yahoo.com

دکتر لاله کلامی: استادیار بیهوشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر سهراب نگارگر: دانشیار بیهوشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر سعید اصلان آبادی: دانشیار جراحی کودکان دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر سارا نقی زاده: پزشک عمومی

دریافت: ۸۵/۹/۲۱، پذیرش: ۸۶/۳/۱

### چکیده

**زمینه و اهداف:** بی دردی کودال شایع ترین بلوک منطقه ای مورد استفاده در کودکان و نوزادان می باشد. ثبات همودینامیک و عدم آزاد شدن واسطه های عصبی و هورمونی ناشی از درد، در مرحله ی بعد از عمل منجر به بهبود سریعتر محل جراحی، کاهش اضطراب والدین، رضایت جراح، ترخیص زودرس بیمار از بیمارستان و کاهش هزینه های مربوط به جراحی می گردد. هدف از این مطالعه بررسی افزودن کلونیدین به داروی بیحسی موضعی در روش کودال برای بهبود کیفیت بی دردی حین عمل و افزایش زمان بی دردی پس از جراحی بود.

**روش بررسی:** تعداد ۱۰۰ کودک ۷-۲ سال کاندیدای جراحی الکتیوزیر ناف در این کار آزمایی آینده نگر تصادفی دو سو کور به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه اول کودال با بویوآکائین ۰/۲۵٪، ۱ ml/kg با ۰/۲۵٪ کودال با ۱ ml/kg و در گروه دوم کودال با ۰/۲۵٪، ۱ ml/kg بعلاوه سالین، ماگزیم ۲۰ ml انجام شد. روش بیهوشی بین دو گروه مشابه بود. زمان نیاز به ضد درد، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و تعداد ضربان قلب هر ۵ دقیقه ثبت شد.

**یافته ها:** در گروه اول فقط ۳ نفر (۶٪) در ۱-۲ ساعت بعد از عمل و در گروه دوم ۲۱ نفر (۴۲٪) تا ۸ ساعت بعد از عمل نیاز به ضد درد داشتند ( $P < 0.001$ ) تغییرات فشار خون سیستولیک، فشارخون دیاستولیک و تعداد ضربان قلب در گروه اول بطور معنی داری کمتر از گروه دوم بود (به ترتیب با  $P < 0.001$ ,  $P < 0.013$ ,  $P < 0.01$ )

**نتیجه گیری:** به نظر میرسد در کودکان افزودن کلونیدین ۲ μg/kg به محلول بی حسی موضعی در بی دردی کودال در افزایش طول مدت بی دردی و بهبود کیفیت بی دردی و کاهش تغییرات همودینامیک حین عمل موثر است.

**کلیدواژه ها:** بلوک کودال، کلونیدین، بویوآکائین

### مقدمه

نورواگزیکال و محیطی روشهای مطمئن و شایع در کودکان می باشد. شایعترین روش مورد استفاده در کودکان روش بی حسی اپیدورال کودال است (۱). در اعمال جراحی که در اندام تحتانی، ناحیه ی ساکروم، آنال، رکتوم و کمر بند لگنی انجام می گیرد میتوان با استفاده از بلوک حسی کودال بی دردی کافی حین و بعد از جراحی بوجود آورد. این روش به خوبی توسط کودکان تحمل می شود و همچنین وضعیت مطلوبی در دوره ی بعد از جراحی

درمان ناکافی درد حاد در درصد قابل توجهی از کودکان ممکن است منجر به افزایش مرگ و میر شود. طرح کلی درمان درد پس از عمل باید قبل از جراحی با والدین بحث شود. به طور کلی راه خوراکی در درمان دردهای خفیف تا متوسط ترجیح داده می شود. داروهای وریدی یا بی دردی منطقه ای در درمان دردهای شدید مناسب است. تزریق عضلانی ضد دردها در کودکان توصیه نمی شود. در درمان دردهای حاد بلوکهای

رقیق شده ( $15 \mu\text{g/ml}$ ) و سرنگ دیگر حاوی همان حجم سالین نرمال بود. متخصص بیهوشی از محتویات سرنگ بی اطلاع بود. پس از prep-drep، گروه اول بی دردی کودال با بویپواکائین  $0.25\%$  /  $1 \text{ ml/kg}$  و کلونیدین  $2 \mu\text{g/kg}$  (ماگزمیم  $20 \text{ ml}$ ) و گروه دوم بی دردی کودال با  $1 \text{ ml/kg}$  بویپواکائین  $0.25\%$  به علاوه همان حجم سالین تا ماگزمیم  $20 \text{ ml}$  دریافت کردند. بی حسی کودال با سوزن های معمولی و سرسوزن شماره ۲۳ انجام گرفت. هنگام تزریق به توالی، آسپیراسیون برای عدم وجود خون و مایع مغزی نخاعی انجام شد. هیچ داروی ضد درد حین عمل در هیچ گروه استفاده نشد. مشاهده گر کور مدت بی دردی، زمان آن تا نیاز به اولین ضد درد بعد از جراحی را بررسی و در پرسشنامه ثبت کرد. فاصله ی زمانی بین انجام کودال و برش جراحی حداقل ۱۵ دقیقه در نظر گرفته شد. در هر دو گروه جهت هیدراته کردن بیمار از محلول رینگر  $10 \text{ ml/kg}$  استفاده شد و علائم حیاتی بیمار، فشارخون سیستولیک (SBP) و دیاستولیک (DBP) تعداد ضربان قلبی (HR)، تعداد تنفس (RR) و اشباع اکسیژن خون محیطی (SPO2) بیمار قبل از شروع بیهوشی، بعد از القاء بیهوشی و انجام کودال، هر ۵ دقیقه اندازه گیری و نتایج برای هر بیمار به دقت ثبت شد.

نوع پژوهش کارآزمایی بالینی اتفاقی شده دو سوکور و آینده نگر بود. پس از توضیح لزوم انجام کودال به والدین و کسب رضایت نامه ی کتبی از آنها تحقیق صورت گرفت. مقایسه ی اطلاعات به دست آمده ۲۰ دقیقه پس از کودال با اطلاعات اولیه توسط Paired T-test و مقایسه ی اطلاعات کمی به دست آمده از دو گروه توسط T-test انجام گرفت. برای مقایسه داده های کیفی از تست chi-square یا Fisher's exact test در صورت لزوم استفاده شد. میزان  $P < 0.05$  معنی دار تلقی شده است. زمان انجام مطالعه از  $11/2/83$  لغایت  $10/2/85$  بود.

## یافته ها

تفاوت معنی داری بین افراد گروه از نظر سن، وزن، جنس، طول مدت عمل و زمان ریکاوری وجود نداشت و کودکان از نظر مشخصات زمینه ای قابل مقایسه بودند (جدول ۱). نوع جراحی فتق اینگوینال  $48/48\%$ ، هیدروسل  $18/18\%$ ، بیضه نزول نکرده  $63/13\%$ ، ختنه  $6/10\%$ ، هیپوسپادیا  $6/6\%$  و حدود  $3/30\%$  کیست کورد گزارش شد. میانگین فاصله زمانی بین انجام کودال و برش جراحی حدود ۱۷ دقیقه در هر دو گروه بود. در گروه اول، ۴۷ نفر ( $94\%$ ) نیاز به ضد درد نداشتند و ۳ نفر،  $6\%$  نیاز به ضد درد داشتند و در گروه دوم، ۲۹ نفر ( $58\%$ ) نیاز به ضد درد نداشتند در حالیکه ۲۱ نفر ( $42\%$ ) نیاز به ضد درد داشتند. دو گروه از نظر دریافت ضد درد پس از جراحی اختلاف معنی دار نداشتند ( $P < 0.001$ ). در گروه اول ۳ نفر در ۱-۲ ساعت اول و در گروه دوم ۴ نفر در ۱-۲ ساعت اول، ۲ نفر در ۳-۴ ساعت، ۵ نفر در ۴-۵ ساعت و ۱۰ نفر در ۶-۸ ساعت بعد از عمل نیاز به ضد درد داشتند. کاهش فشار خون سیستولیک و فشار خون دیاستولیک و

برای کودک، والدین، پرستاران و پزشکان معالج وجود می آورد (۲). شایع ترین گروه دارویی جهت ایجاد بی دردی، بی حس کننده های موضعی می باشد. بویپواکائین یک داروی بی حس کننده موضعی آمیدی است که سطوح سمی آن در غلظت های پلاسمایی  $2-1/5 \mu\text{g/ml}$  حین عمل و  $2/5-2 \mu\text{g/ml}$  بعد از عمل می باشد (۳، ۱). غلظت های معمول جهت استفاده های بالینی از بویپواکائین در بی دردی کودال  $125\% - 25\%$  می باشد (۲). در سالهای اخیر برای بهبود کیفیت بی دردی و همچنین افزایش مدت بی دردی و کاهش احتمال مسمومیت داروهای بیحسی موضعی و کاهش بلوک حرکتی، داروهای متفاوتی مانند اپی نفرین، کلونیدین، مخدرها، میدازولام، نتوستیگمین، کتامین و... را به محلول بی حسی موضعی افزوده اند. کلونیدین یک داروی  $2 \mu\text{g/ml}$  آگونیست (آگونیست نسبی انتخابی با خاصیت  $1/200 = \alpha 1/\alpha 2$ ) می باشد. مکانیسم بی دردی کلونیدین در تزریق اپیدورال یا ایتراکتال تحریک مستقیم پیش و پس سیناپسی  $2 \mu\text{g/ml}$  آدرنورسپتور در شاخ خلفی ماده خاکستری طناب نخاعی است و به موجب آن آزاد شدن نوروترنسمیترها را مهار می کند این اثر به غلظت کلونیدین در مایع مغزی-نخاعی ارتباط دارد که نیاز به داروهای ضد درد را کاهش داده و سبب ثبات قلبی عروقی می شود. استفاده موفق کلونیدین اپی دورال در بزرگسالان منجر به بررسی آن در بلوک اپیدورال کودال در کودکان شده است. استفاده از کلونیدین نیاز به تعبیه ی کاتتر را در بسیاری از اعمال جراحی در کودکان کاهش داده در نتیجه سبب کاهش عوارض می شود (۱). در دوزهای  $2-1 \mu\text{g/kg}$  کلونیدین بدون اثرات کلینیکی مهم (اثرات همودینامیک و تنفسی) است و بطور قابل توجهی مدت بلوک را افزایش می دهد (۴). هدف از این مطالعه ارزیابی افزایش مدت بیدردی و کاهش استفاده از داروهای مخدر وریدی و در نتیجه کاهش عوارض مخدرها در اثر افزودن کلونیدین به محلول بویپواکائین  $0.25\%$  بود.

## مواد و روش ها

تعداد ۱۰۰ بیمار ۲ تا ۷ ساله با کلاس I-II درجه بندی متخصصین بیهوشی آمریکا بستری در بیمارستان کودکان تبریز کاندیدای جراحی الکتیو کوچک زیرناف نظیر فتق اینگوینال، عدم نزول بیضه، هیپوسپادیا  $3/3 \text{ mg/Kg}$  با میدازولام  $0.3 \text{ mg/Kg}$  لیدوکائین  $1 \text{ mg/kg}$  و تیوپتال سدیم  $5 \text{ mg/kg}$  ماسک لارنژیال سایز مناسب تعبیه شد. نگهداری بیهوشی توسط مخلوط گازی هالوتان  $0.7\%$ ،  $50\% \text{ N}_2\text{O}$ ،  $50\%$  بود. سپس در هر دو گروه کودکان در وضعیت خوابیده به پهلو چپ قرار گرفتند. یک میلی لیتر از کلونیدین ( $150 \mu\text{g/ml}$ ) با  $9 \text{ ml}$  نرمال سالین رقیق شد (در سرنگ  $10 \text{ ml}$ ) برای هر کودک دو سرنگ آماده شد. یک سرنگ حاوی کلونیدین

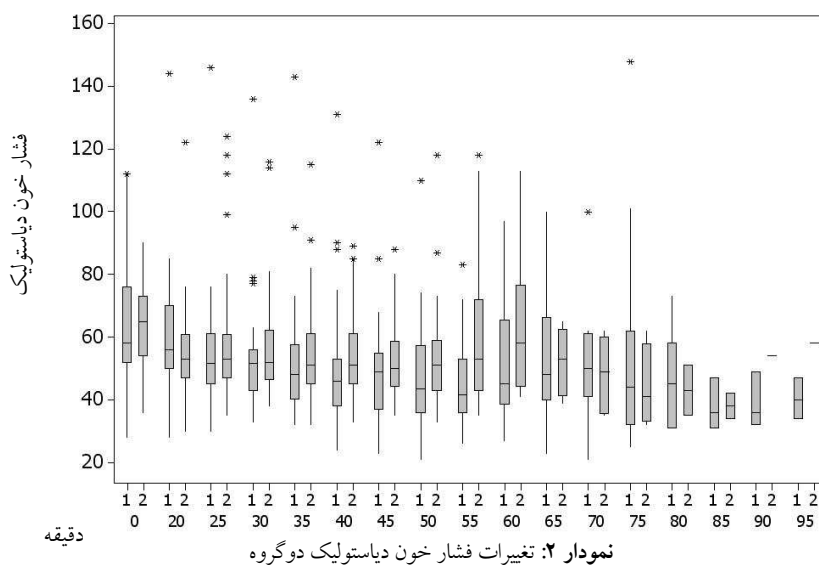
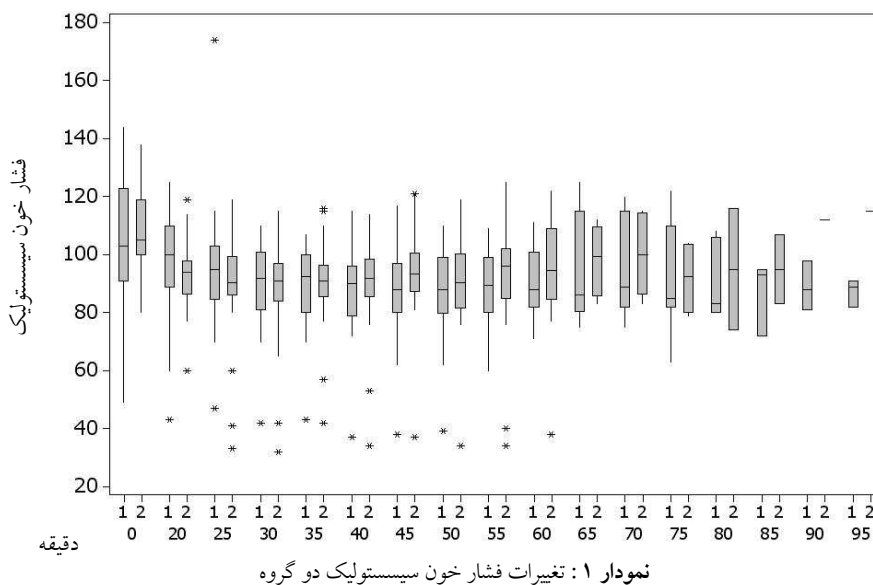
عمل تا خروج از ریکاوری با  $P < 0/193$  معنی دار نبود (نمودار ۱).  
 تغییرات فشار خون دیاستولیک بین دو گروه از بدو ورود به اتاق  
 عمل تا خروج از ریکاوری با توجه به  $P < 0/013$  در گروه دوم  
 بیشتر بود (نمودار ۲).

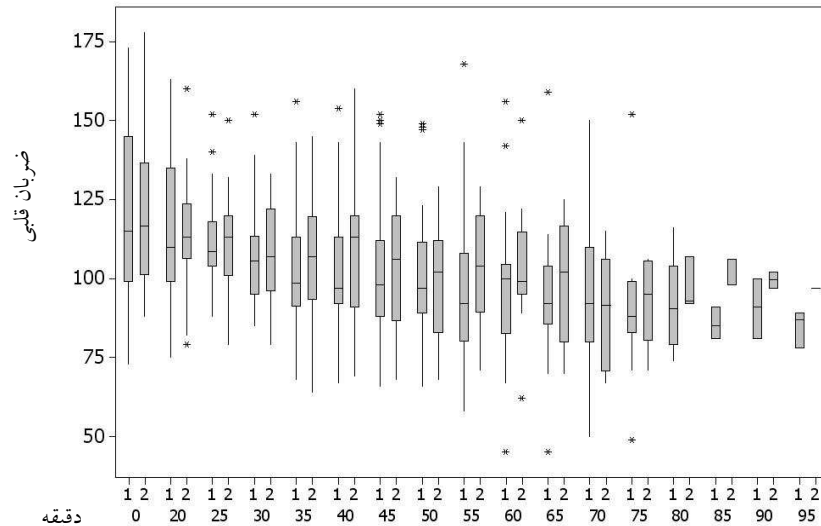
تعداد ضربان قلب از زمان ورود به اتاق عمل تا ۲۰ دقیقه پس از  
 انجام کودال در گروه اول بیشتر از گروه دوم بود (به ترتیب از  
 راست به چپ با  $P < 0/01$ ,  $P < 0/05$ ,  $P < 0/028$ ). مقایسه ی  
 تغییرات فشارخون سیستولیک بین دو گروه از بدو ورود به اتاق

جدول ۱: مشخصات اطلاعات زمینه ای هر دو گروه (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

مشخصات	گروه اول	گروه دوم	مقادیر P
سن (سال)	۵/۴۳ $\pm$ ۲/۰۷	۴/۴۸ $\pm$ ۲/۰۵	۰/۷
وزن (کیلوگرم)	۱۷/۱۸ $\pm$ ۴/۸۷	۱۵/۹۵ $\pm$ ۴/۴۸	۲/۹۱
نسبت پسرها / دخترها	۴۴/۶	۴۲/۸	۰/۳۹۳
مدت عمل (دقیقه)	۲۱/۹۶ $\pm$ ۱۴/۳۵	۲۳/۴۶ $\pm$ ۱۳/۲۴	۰/۶
مدت ریکاوری (دقیقه)*	۲۷/۰۴ $\pm$ ۳/۶۷	۳۴/۸۳ $\pm$ ۱۵/۶۱	۰/۶۳

\* زمان از بدو ورود به ریکاوری تا مرخصی از ریکاوری





نمودار ۳: تغییرات تعداد ضربان قلبی (HR) دو گروه

کنامین شامل تضعیف تنفسی، تغییرات قلبی و عروقی و مشکلات نورولوژیک است. با در نظر گرفتن احتمال نورو توکسیسیته کنامین، استفاده ی این دارو در فضای کودال توصیه نمی شود هر چند در مورد استفاده ی کنامین به مقدار  $0.5 \text{ mg/kg}$  عوارضی در انسان گزارش نشده است. تزریق مخدرها در فضای اپی دورال بیدردی را بدون بلوک سمپاتیک یا حرکتی میسر میکند ولی، عوارضی مثل تهوع و استفراغ، خارش، احتباس ادراری، کاهش تهویه و تضعیف تنفسی مشاهده شده است (۴). در مطالعه ای در سال ۲۰۰۴ در دانمارک افزودن کلونیدین به میزان  $2 \mu\text{g/kg}$  به محلول بی حسی موضعی سبب افزایش زمان بی دردی پس از بی حسی اپی دورال کودال (در جراحی هیپوسپادایزیس) به مدت ۶ الی ۸ ساعت شد (۷). در مطالعه ای دیگری توسط دانشگاه آکسفورد با افزودن کلونیدین  $2 \mu\text{g/kg}$  به محلول بی حسی موضعی در بی حسی اپی دورال کودال برای جراحی الکتیو ارتوپدی افزایش زمان بی دردی تا ۹ ساعت گزارش شده است (۸). در مطالعه ای افزودن کلونیدین  $2 \mu\text{g/kg}$  به بویپواکائین  $0.25$  در کودکان ۱۰-۱ سال در جراحی الکتیو ارتوپدی سبب بهبود بی دردی کودال و طولانی شدن مدت بی دردی تا ۲۴ ساعت شده است ( $P < 0.001$ ) (۴). در مطالعه دیگری مدت بی دردی بعد از عمل را با اضافه کردن کلونیدین  $1 \mu\text{g/kg}$  به بویپواکائین  $0.25$  در بلوک کودال کودکان ۷-۱ سال تحت جراحی عمومی زیر ناف و جراحی اورولوژیک بررسی کردند که نتیجه حاکی از افزایش زمان بی دردی پس از عمل در گروه دریافت کننده کلونیدین ( $16/5h$ ) در مقایسه با بویپواکائین ساده ( $7/6h$ ) بود و نیمی از کودکان که کلونیدین دریافت کرده بودند در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل به ضد درد نیاز نداشتند (۴). مطالعات فراوانی با افزودن کلونیدین به محلول بی حسی موضعی (در فضای کودال) در کودکان وجود دارد و در همه ی تحقیقات نیاز به ضد درد کاهش یافته و مدت بی

تغییرات تعداد ضربان قلبی در بین دو گروه از بدو ورود به اتاق عمل تا خروج از ریکاوری در گروه دوم بیشتر بود ( $P < 0.001$ ) (نمودار ۳). تغییرات تعداد تنفس و تغییرات اشباع اکسیژن خون محیطی بین دو گروه از بدو ورود به اتاق عمل تا خروج از ریکاوری معنی دار نبود ( $P < 0.29$  و  $P < 0.26$ ). از نظر وضعیت بیمار در ریکاوری در گروه دوم ۱ نفر ( $2\%$ ) دچار آزیتاسیون و ۱ نفر ( $2\%$ ) دچار تهوع، استفراغ شدند در حالی که هیچ موردی مبنی بر وجود چنین عوارضی در گروه اول گزارش نشد.

## بحث

بیهوشی اپی دورال کودال روشی ساده و بی خطر برای اعمال جراحی زیر ناف (طول مدت عمل کمتر از ۹۰ دقیقه) در کودکان بشمار می رود (۴-۶). احتمال شکست بلوک در  $3-5\%$  بیماران مشاهده می شود که شکست بلوک معمولاً در کودکان بالای ۷ سال گزارش شده است (۱). در مطالعه ای در ۷۵۰ مورد بلوک کودال میزان عدم موفقیت،  $1\%$  در کودکان زیر ۷ سال و  $14/5\%$  در کودکان بزرگتر گزارش شده است (۶). دوزهای معمول بویپواکائین معادل  $2 \text{ mg/kg}$  می باشد. زمان شروع اثر  $30-15$  دقیقه، طول مدت اثر  $4-2/5$  ساعت می باشد (۱). در این مطالعه از بویپواکائین  $1 \text{ ml/kg}$  با غلظت  $0.25$  (ماگزیم  $20 \text{ ml}$ ) استفاده شد. برای بهبود کیفیت و طولانی کردن مدت بی دردی در بیهوشی اپی دورال کودال، داروهای مختلفی مانند اپی نفرین، کنامین، مخدرها و کلونیدین به محلول بی حسی موضعی اضافه می شود. هنگامی که اپی نفرین  $1/200000$  به بویپواکائین  $0.25$  اضافه می شود مدت بی دردی  $4-3$  ساعت افزایش می یابد (۱). ولی این مطلب در بعضی از مقالات تأیید نمی شود (۴). در مطالعه ای، افزودن کنامین  $0.5 \text{ mg/kg}$  به بویپواکائین  $0.25$  در بی حسی کودال مدت بی دردی بعد از اورکیوپکسی را تا  $12/5$  ساعت افزایش داده است. عوارض جانبی

(نمودار ۱، ۲). البته این کاهش نسبی فشار خون اختلالی در همودینامیک بیماران بوجود نیاورد. در این تحقیق تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد ضربان قلبی حین عمل، در طول ریکآوری در گروه اول کمتر بود و تفاوت بین دو گروه از نظر تغییرات همودینامیک معنی دار بود (نمودار ۱ و ۲). در تحقیقی نشان داده شده است که بلوک کودال قبل از جراحی سبب کاهش تغییرات همودینامیک قلبی تنفسی حین جراحی می شود که این نیز به دلیل اثرات ضد دردی بلوک کودال قبل از جراحی است (۲). در این مطالعه تغییرات تعداد ضربان قلبی، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در داخل هر دو گروه معنی دار نیست که نشان از ثبات قلبی، عروقی در هر دو گروه دارد (نمودار ۱ و ۲). از نظر عوارض مشاهده شده، در مطالعه ای آپنه در نوزاد ۲ هفته ای پس از تزریق کلونیدین کودال گزارش شده است (۴). در این مطالعه با توجه به اینکه کودکان بالای ۲ سال سن داشتند در هیچکدام آپنه پس از عمل مشاهده نشد.

### نتیجه گیری

مطالعات مختلف حاکی از این است که افزودن کلونیدین به محلول بی حسی موضعی سبب بهبود کیفیت بی دردی و افزایش زمان بی دردی شده و عارضه ی خاصی مشاهده نمی شود. در این مطالعه با افزودن کلونیدین  $2 \mu\text{g/kg}$  به محلول  $0.25\%$  بویواکائین ( $1 \text{ ml/kg}$ ) نتایج مشابه بدست آمد. با توجه به اینکه کلونیدین در بازار دارویی ما موجود نیست، توصیه می شود که این دارو در دسترس متخصصین بیهوشی قرار گیرد و با افزودن کلونیدین  $2 \mu\text{g/kg}$  زمان بی دردی و کیفیت بی دردی پس از بی دردی کودال بهبود یابد. در نتیجه استفاده از مخدرها کاهش یابد و استفاده از کاتتر اپیدورال حذف گردد و میزان موربیدیته ناشی از این روش ها نیز کاهش یابد.

دردی و کیفیت بی دردی افزایش یافته است (۱۰-۵، ۱). در این مطالعه افزودن کلونیدین به محلول بحسی موضعی نیاز به ضد درد را کاهش داده و سبب ثبات همودینامیک در گروه اول بود (نمودار ۱-۲-۳).

در این مطالعه در تایید مطالعات گذشته در گروهی که کلونیدین در فضای اپی دورال کودال دریافت کرده بودند به جز ۲ نفر که در ۱ الی ۲ ساعت اول نیاز به ضد درد داشتند بقیه نیازی به ضد درد پیدا نکردند و بیمارانی که به صورت سرپایی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند بدون نیاز به ضد درد مرخص شدند. و بقیه بیماران که شب را در بیمارستان گذراندند تا ۲۴ ساعت نیاز به ضد درد نداشتند. در مطالعات انجام شده، مشخص شد که کلونیدین اپی دورال با برادیکاردی، کاهش فشار خون و آرام بخشی همراه است که این اتفاقات طی ۳۰-۱۵ دقیقه ایجاد شده و تا ۳ ساعت باقی می ماند. این اثرات به نظر می رسد که وابسته به دوز داروی مصرفی باشد. در کودکان کلونیدین  $5-1 \mu\text{g/kg}$  بدون اثرات کلینیکی مهم (اثرات همودینامیک و تنفسی) است. در تحقیق دیگری افزودن کلونیدین  $5-1 \mu\text{g/kg}$  به محلول بیحسی موضعی فاقد اثرات قابل توجه همودینامیک (تغییرات فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلبی) بود (۴). در مطالعه ای افزودن کلونیدین به بویواکائین  $0.25\%$  مدت بیدردی پس از جراحی را بدون اثرات جانبی تنفسی یا همودینامیک (افزایش داده است (۹). در مطالعه دیگری افزودن کلونیدین به بویواکائین بطور قابل توجهی مدت بیدردی کودال را افزایش داده و نیاز به مورفین پس از عمل سیستمی را کاهش داد (۱۰).

در این تحقیق کاهش فشارخون دیاستولیک و سیستولیک از زمان ورود به اتاق عمل تا ۲۰ دقیقه پس از انجام کودال در گروهی که کلونیدین دریافت کرده بودند بیشتر بود و با  $(P < 0.05)$   $DBP \rightarrow P < 0.01$   $(SBP \rightarrow)$  اختلاف بین دو گروه معنی دار بود

### References

1. Miller RD, Fleisher LA, Johns RA, Savarese J, Wiener kranish JP, Young WL. *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. USA, churchill living stone, 2005; pp: 1546-1581, 1726, 1734, 2747-2748.
2. Motoyama EK, Smith S. *Anesthesia for infants and children*. 6<sup>th</sup> ed. USA, Mosby, 1996; pp: 412-426.
3. Bissonnette B, Dalen S, Bernard J. pediatric Anesthesia. USA, The Mc craw Hill companies, 2002; pp: 529-571.
4. Debeer D, Thomas ML. caudal additives in children-solutions or problem? *British Journal of Anesthesia* 2003; **90**:( 4) 487-498
5. Dramaria V, Rodriguez P, Jesus A, Cruz V, Pablo L, Daza F. clonidina en bloqueo caudal para analgesia post operatoria en pacientes pediatricos. *Elsitio oficial de las sociedades Medicas Mexicanas* 2002; **17**: 89-94
6. Rusell S, Doyle E. Recent advances in Paediatric anesthesia. *BMJ* 1997; **314**: 201-209
7. Hansen TG, Henneberg SW, walther LS, Lund J, Hansen M. caudal bupivacaine supplemented with caudal or intravenous clonidine in children undergoing hypospadias repair. *British Journal of Anesthesi* 2004; **92**(2): 223-227
8. Lee J, Rubin A. comparison of a bupivacain-clonidin mixture with plain bupivacain for caudal analgesia in children, *British Journal of Anesthesia*. 1994; **72**(3); 258-262
9. Yildiz TS, Korkmaz F, Solak M, Clonidine addition prolongs the duration of caudal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; **50**(4): 501-4
10. 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