

Pedriatrik Cerrahi Hastalarda Preemptif Analjezi

PREEMPTIVE ANALGESIA IN PEDIATRIC SURGICAL PATIENTS

Hakan ERBAY*, Mustafa GÖNÜLLÜ**

* Yrd.Doç.Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD, DENİZLİ

** Prof.Dr. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD, SİVAS

Özet

Postoperatif ağrı çocuk hastalarda halen önemli bir sorundur. Preemptif analjezi stratejisi, cerrahi uyarılar ile gelişecek ardışık ağrı oluşum mekanizmalarını bu uyarılar başlamadan önce önleme temeline dayanır. Preemptif analjezi uygulaması postoperatif ağrı tedavisinde güncel bir yöntem olarak önerilmektedir. Postoperatif yeterli bir analjezi hasta konforunun yanısıra hem komplikasyonları azaltmakta hem de hızlı iyileşmeyi sağlamaktadır.

Preemptif analjezi, oral, parenteral ve epidural teknikler yanısıra, lokal infiltrasyon anestezisi ve multimodal analjezi yöntemleri ile uygulanabilmektedir. Bu yazıda çocuklarda preemptif analjezi kullanımı derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pedriatrik preemptif analjezi

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:319-323

Summary

Postoperative pain is a significant problem that continues to be undertreated in the pediatric population. Preemptive analgesia is based on administration of an analgesic before a painful stimulus generates, so as to prevent the subsequent rebound mechanism. Preemptive administration of analgesics has recently emerged as a method to enhance pain management associated with surgery. Postoperative analgesia proves not only patient comfort but also better improvement and reduces complications.

Preemptive analgesia modalities including medications administered orally, parentally, epidurally, and also local anesthetic infiltration and multimodal analgesia techniques can be used. In this article preemptive analgesia in pediatric patients is reviewed.

Key Words: Pediatric preemptive analgesia

T Klin J Med Sci 2001, 21:319-323

Preemptif analjezi kavramı, postoperatif ağrıyı önlemede, cerrahi uyarı başlamadan önce analjezik tedavi verilmesine dayanan farmakolojik bir stratejidir (1, 2). Yeni çalışmalar postoperatif ağrı tedavisine cerrahi öncesi başlanmasının daha etkili olduğunu göstermektedir (1). Postoperatif dönemde sağlanacak iyi bir analjezi, sadece komplikasyonları azaltmakla kalmayıp aynı zamanda hızlı iyileşmeyi de sağlar (1). Bu yazının amacı çocuklarda preemptif analjezi konusunu derlemektir.

Cerrahi sırasında, genel anestezi altında dahi, yaralanma ile gelişen doku hasarı periferik ve santral sinir sisteminde ağrı hipersensitivitesine yol açar (1). Periferik sensitizasyon, primer duysal nöronlarda duyarlılık artışıdır ve yüksek eşikli Aδ ve C liflerindeki nosiseptörlerin, enflamasyon sonucu hasarlı dokudan salınan bir çok kimyasal mediyatörlere maruz kalması sonucu oluşur. Bu reseptörler düşük eşığe cevap verir hale gelirler ve normalde zararsız

olan bir uyarı ağrılı bir yanıt oluşturur. Doku hasarı aynı zamanda santral sensitizasyon ile de sonuçlanır. Santral sensitizasyon, spinal kord arka kök nöronlarında artan ekzitabilite ile incinen doku ve bunun çevresinden kalkan zararsız veya noksiyöz tekrarlayıcı uyarıların abartılı bir yanıtta yol açması şeklinde ortaya çıkar. Aδ ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkinin reseptörlerini uyararak taşıkininler (P maddesi, Nörokinin A) ve NMDA reseptörlerini uyararak glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan nosiseptif uyarılar yavaş potansiyellerde birikici etki oluşturarak arka kök nöronlarında uzun süreli ve giderek artan depolarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta, birkaç saniyelik C lifleri uyarısı arka kök nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açar. Ancak santral sensitizasyonu, hangi miktarda uyarının başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık yoktur (2-4).

Hiperanaljezi, hem hasarlı hem de sağlam çevre dokuda oluşur ve yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur (5,6). Böylece santral sensitizasyon oluşuktan sonra yapılacak ağrı tedavileri santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırmaz. Preemptif analjezi; santral hipersensitivitenin oluş-

Geliş Tarihi: 23.11.2000

Yazışma Adresi: Dr. Hakan ERBAY
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji AD, DENİZLİ

masını önlemeye yönelik nosiseptif tedavi yaklaşımıdır (4,6-10). Bu amaçla değişik preemptif analjezi modelleri denenmektedir.

Çocuklarda preemtif etkinin değerlendirilmesinde Visual Analog Pain Scale (VAS), postoperatif analjezik tüketimi ve ilk analjezik isteği süresi gibi kriterler yanısıra, The Faces Pain Scale (FSP), Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) ya da Modified Pediatric Objective Pain Scale (MPOPS) kullanılmaktadır.

Parenteral Narkotik Uygulama

Çocuklarda en sık uygulanan postoperatif analjezi yöntemi intravenöz (iv) narkotik verilmesidir. Parenteral narkotik kullanımının özel bir beceri gerektirmemesi bölgesel anestezide üstünlüğüdür ve kolayca uygulanabilir (11). Çocuklarda parenteral narkotiklerle preemptif analjezi konseptini destekleyen çalışmalar henüz az sayıdadır (1). Çocukların nöroşirürjik girişimleri öncesi verilen tramadol ve fentanil postoperatif ağrı tedavisinde etkili bulunmuştur (12). Ancak bu konuda farklı sonuçlar da vardır. Preemptif oral dekstrometorfan verilen tonsillektomi geçiren çocuklarda postoperatif ağrı ve analjezik tüketiminde azalma gösterilememiştir (13).

Epidural Uygulama

Postoperatif analjezi için epidural narkotik uygulama pediatrik hastalarda diğer yaygın bir yöntemdir. Cerrahi uyaran başlamadan önce yapılan epidural narkotikler ile iv narkotik uygulamaya göre daha kaliteli ve uzun süreli analjezi sağlandığı belirtilmektedir (14). Ancak bu konudaki çalışmaların sonuçlarında da farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin herni tamiri yapılan çocuklarda bupivakain ve morfin ile yapılan preemptif kaudal blok postoperatif ağrı tedavisinde etkili bulunurken (15), yine benzer operasyonları geçiren çocuklarda preemptif ya da postoperatif kaudal bupivakain enjeksiyonu postoperatif ağrı yönünden farklı bulunmamıştır (16).

Lokal Anestezik Uygulama

Lokal anestezik infiltrasyonu ve periferik sinir blokları pediatrik postoperatif ağrı tedavisinde sıklıkla yer alır. Adenotonsillektomi geçiren çocuklarda, anestezi indüksiyonundan sonra, salin veya bupivakain ile peritonsiller infiltrasyon uygulanmış ve 5 dakika sonra ameliyat başlatılmıştır. Bupivakain grubunda ağrı skorları düşük bulunmuş ve preinsizyonal bupivakain infiltrasyonunun bu tür hastalarda postoperatif ağrıyı önemli derecede azaltacağı görülmüştür (17). Herni ameliyatlarında pre- ve postinsizyonal bupivakain infiltrasyonu ile postinsizyonal 30.dk.da bupivakain yapılan gruptaki çocuklarda preinsizyonal bupivakain yapılan gruba göre erken postoperatif dönemde ağrı ve ek narkotik gereksinimi daha fazla olmuştur (18).

İliak krista kemik greftlemesi için bölgeye insizyon öncesi bupivakain enjeksiyonu (19) ve artroskopisi girişimleri öncesinde intraartiküler morfin ve lokal anestezik uygu-

laması (20) postoperatif ağrı tedavisi açısından etkili bulunmuştur. Lokal anesteziklerle yapılan epidural ve spinal bloklar santral sensitizasyonu ve postoperatif ağrıyı önlemede lokal infiltrasyon veya periferik sinir blokları kadar etkili olmayabilir (1). Çocuklarda tek taraflı herni ameliyatlarında, bupivakain ile preinsizyonal kaudal epidural blok veya postinsizyonal ilioinguinal/ iliohipogastrik sinir bloğu ve lokal bupivakain infiltrasyonu arasında postoperatif ağrıyı gidermede fark bulunmamıştır (21). Ancak bu çalışmada iki farklı rejyonel blok farklı zamanlarda uygulanmış ve preemptif analjezi konsepti araştırılmamıştır. Günün birlik herniorafi, hidroselektomi veya orşiopeksi geçiren çocuklarda da %0.25'lik 0.5 ml/kg bupivakain ile bir gruba insizyon öncesi bir gruba da yara kapatıldıktan sonra kaudal blok yapılmış, ağrı skorları, opioid tüketimi ve taburcu olma süreleri arasında fark bulunmamıştır. Böylece çocuklarda postoperatif analjezi için preinsizyonal epidural bloğun postinsizyonal epidural blokta üstün olmadığı düşünülmüştür (22). Ateş ve ark.nın çalışmalarında da preemptif retrobulber blok ve lokal anestezik infiltrasyonu şaşılık cerrahisinde postoperatif ağrı yönünden insizyondan sonra yapılan analjezik tedaviden farklı bulunmamıştır (23). Hipospadias tamiri yapılan çocuklarda postoperatif analjezi için preoperatif 1mg/kg %0.5 bupivakain + 50 µg/kg morfin ile lumbar epidural blok, 1 mg/kg %0.5 bupivakain ile bilateral suprapubik blok ve intramusküler 0.1 mg/kg morfin'den daha üstün bulunmuştur (24).

Non Steroid Anti Enflamatuvar İlaçların (NSAEİ) Kullanımı

NSAEİ'lerin primer analjezik etkileri, cerrahi doku hasarına bağlı enflamasyonu azaltarak periferik sensitizasyonu azaltmaları veya önlemeleri ile ortaya çıkar (1). Çocuklarda NSAEİ'lerin preoperatif verilmesinde analjezik etkileri olduğu, bu etkinin postoperatif dönemde de sürdüğü gösterilmiştir (25,26). Bilateral miringotomi yapılan 90 çocukta, cerrahiden 30 dk önce 1 mg/kg ketorolak alanlarda gözlemsel ağrı skorları ve ek analjezik gereksinimi preoperatif plasebo ya da preoperatif 10 mg/kg asetaminofen alan çocuklara göre daha az olmuştur (25). Elektif ortopedik, genel ve göz cerrahi olgusu 128 çocuğa, anestezi indüksiyonundan sonra 40 mg/kg/gün rektal ibuprofen ya da plasebo verilmiş ve 3 gün boyunca sürdürülmüştür (26). Ağrı skorları ve opioid tüketimi ibuprofen grubunda düşük olmuştur. Preemptif oral parasetamol verilen çocuklarda da postoperatif ağrı kontrolü başarılı olmuştur (27). Yaralanma ile başlayan ve cerrahi süresince incinen dokudan kalkan noksiyus uyarılar cerrahiden sonraki günlerde de sürer (1). Cerrahi öncesi verilse bile tek doz analjezik ilaç postoperatif ağrı tedavisi için pek çok minör cerrahi için bile yeterli olmayacaktır. Cerrahi ağrı devamlı izlenmeli ve sadece preoperatif değil postoperatif dönemde de hızla tedavi edilmelidir (1). Devamlı iv veya epidural narkotik infüzyonu şeklinde yapılan hasta kontrollü analjezi çocuklarda iyi bir postoperatif analjezi sağlar. Ancak bu tekniklerin aralıklı epidural veya iv analjeziklerin uygulandığı preemptif anal-

Tablo 1. Farklı çalışmalarda elde edilen preemptif analjezi'nin etkinliğinin dağılımı (R: randomize, ÇK: çift kör)

Çalışmacı	Çalışma Bilgileri	İlaç, Yöntem	Premedikasyon	Genel Anestezi	Preemptif Analjezik Etki
Chiaretti ve ark. 2000	Pediyatrik, Nöroşirürji, N=42, ÇK, R	Tramadol Fentanil	yok	N ₂ O İzofluran	VAR
Anand ve ark. 1999	Yenidoğan, yoğun bakım girişimleri	Morfin	yok	yok	VAR
Rose ve ark. 1999	Adenotonsillektomi N=57, ÇK, R	Dekstrometorfan Peroral	Dekstrometorfan Peroral	N ₂ O Desfluran	YOK
Katz ve ark. 1992	Toraks girişimleri N=42, ÇK, R	Fentanil Epidural	Diazepam	N ₂ O İzofluran	VAR
Kundra ve ark. 1998	Herniorafi N=60, ÇK, R	Bupivakain, Morfin Kaudal blok	yok	N ₂ O İzofluran	VAR
Ho ve ark. 1997	Herniorafi, N=51, R	Bupivakain, Kaudal blok	yok	N ₂ O Halotan	YOK
Atallah ve ark. 1993	Hipospadias tamiri N=10, R, ÇK	Bupivakain, Morfin Epidural	yok	Genel Anestezi	VAR
Altıntaş ve ark. 2000	Pediyatrik Önkol cer. N=49, ÇK, R	Bupivakain aksiller blok	yok	Genel Anestezi	YOK
Dahl ve ark. 1994	Diz eklemi cerr. N=30, ÇK, R	Bupivakain, Morfin Epidural	Diazepam	N ₂ O, Enfluran, Fentanil	YOK
Holthusen ve ark. 1994	Sünnet N=25, ÇK, R	Lidokain Kaudal blok	Midazolam	N ₂ O, Halotan	YOK
Jebels ve ark. 1993	Tonsillektomi adenoidektomi, N=22	Lokal bupivakain infiltrasyonu	yok	N ₂ O, Halotan	VAR
Ramsey ve ark. 1994	İnguinal herni onarımı	Lokal bupivakain infiltrasyonu	yok	N ₂ O, Halotan	VAR
Gatt ve ark. 1998	Artroskopi	İntraartiküler bupivakain, morfin	yok	yok	VAR
Splinter ve ark. 1995	İnguinal herni onarımı N=202, R	Lokal ve kaudal anestezi	yok	N ₂ O, Halotan	YOK
Rice ve ark. 1990	Ambulatuvar cerrahi, R	Kaudal anestezi	yok	N ₂ O, Halotan	YOK
Ateş ve ark. 1998	Pediyatrik, Şaşılık N=30, ÇK, R	Bupivakain Retrolbulber blok	yok	Genel anestezi	YOK
Watcha ve ark. 1992	Bilateral miringotomi N=90, R, Ç	Ketorolak ve asetaminofen	yok	N ₂ O, Halotan	VAR
Maunuksela ve ark. 1992	Elektif cerrahi N=128	Rektal ibuprofen	yok	Genel anestezi	VAR
Romej ve ark. 1996	Tonsillektomi N=28	Asetaminofen	yok	N ₂ O İzofluran	VAR
Jamali ve ark. 1994	Göbek altı cerrahi N=45, R, ÇK	Kaudal anestezi ve klonidin	yok	N ₂ O, Halotan	VAR
Lee ve ark. 1994	Ortopedik cerrahi N=46, R	Kaudal anestezi ve klonidin	yok	Genel anestezi	VAR
Fletcher ve ark. 1995	Kalça replasmanı N=60, ÇK, R	NSAEİ Ketorolak, İntravenöz	Hydroxyzine	N ₂ O, Fentanil İzofluran	VAR

jezi tekniklerinden üstün olup olmadığı gösterilmelidir (1). NSAEİ'lerin periferik sinir blokları, iv narkotikler veya epidural lokal anestezi, opioid, alfa-2 adrenoseptör ago-

nisti ve/veya ketamin karışımları gibi diğer preemptif analjezik ajanlarla kombinasyonunu değerlendiren ileri çalışmalar gereklidir.

Multimodal Analjezi Uygulamaları

Multimodal analjezi postoperatif ağrı tedavisinde iki veya daha fazla analjezik ajanın kullanımını öngörür. Çocuklarda epidural bupivakain + morfinin diğer tek ajan kullanılan iki modaliteden üstün olduğu gösterilmiştir (24). Opioid ve lokal anestezipler preemtif analjezide kombine edilebilir. Nosisepsiyon mekanizması anlaşıldıkça klonidin (alfa-2 reseptör agonisti) ve ketamin (NMDA antagonisti) gibi ajanların da santral sensitizasyonu etkileyebilecek yeri olduğu görülmektedir (1). NMDA ve taşikinin reseptör antagonistlerinin, santral sensitizasyonun önüne geçilebileceği deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (7). Ketaminin ağrı tedavisinde opioidlere ek olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (4,7,8). Klonidin analjezik etkisini spinal kordun arka boynuzundaki pre- ve postsinaptik alfa-2 adrenoseptörleri etkileyerek gösterir. Ketamin ise arka kök nöronlarında NMDA reseptörleri ile etkileşerek noksiyus nöral impulsların geçişini azaltır (1). Göbek altı ve alt ekstremitelerde ameliyatları yapılan çocuklarda preinsizyonel epidural 1-2 mg/kg ketamin + 1 ml/kg %0.25 bupivakain uygulanması gözlemsel ağrı skorlarını ve ek narkotik kullanımını azaltmıştır (28,29). Diğer bir çalışmada tek taraflı herniorafi yapılan çocuklarda epidural 0.5 mg/kg ketamin, 1 mL/kg %0.25 bupivakain veya 1 mL/kg %0.25 bupivakain + 0.5 mg/kg ketamin kombinasyonu vital bulgular, gözlemsel ağrı skorları, ve postoperatif analjezik kullanımı açısından karşılaştırılmıştır (30). Ketamin + bupivakain kombinasyonu uygulanan çocuklarda bupivakain grubuna göre ağrı skorları daha düşük ve ek analjezik gereksinimi daha az olmuştur (sırasıyla %7 ye karşı %50). Epidural ketamin kullanımında davranış değişiklikleri gözlenmemiş ve komplikasyonlar gruplarda benzer bulunmuştur. Bu çalışmalar santral etki yerleri olan ajanların kombinasyonunun preemtif verilmesinin daha üstün postoperatif analjezi sağladığını desteklemektedir. Son yıllardaki preemtif analjezi yöntemlerinin değerlendirildiği çalışmalar tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo'dan da görüldüğü gibi preemtif analjezi ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili gibi görülmekte ve preemtif etkinin her zaman elde edilmediği gözlenmektedir. Preemtif analjezi denildiğinde "Postoperatif dönemde oluşacak ağrının azaltılması için preoperatif dönemde uygulanan antinosiseptif tedavi değil, santral hiperekstibilitenin önlenmesine yönelik tedavi" anlaşılmalıdır (4,7-10,31). Çelişkili gibi görülen sonuçların değerlendirilmesinde şu noktaların da göz önüne alınması gerekmektedir:

a) Preemtif analjezi çalışmalarında hem kontrol hem de çalışma grubunun anestezi indüksiyonunda ve anestezi-lerinin idamelerinde narkotikler kullanılmaktadır.

b) Opioidlerin santral hiperekstibiliteyi engelleyici dozları tam bilinmemektedir.

c) Çalışma ve kontrol gruplarında kullanılan N₂O'nin de preemtif analjezik etkisi vardır.

d) Etik yönden erken postoperatif dönemde kontrol grubu hastalara da ağrı tedavisi uygulanmaktadır.

e) Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde ağrı yoğunluğu ile opioid tüketimi arasındaki oran güvenilir olmayabilmektedir. Hastadaki psikoloji, anksiyete ve iyileşme beklentisi gibi farklılıklar analjezi kullanımında etkili olabilmektedir.

Bu nedenlerle preemtif analjezi çalışmalarında kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunamayabilir.

Sonuç olarak postoperatif ağrıyı azaltmak için nosiseptif yolak boyunca bir çok farmakolojik hedef etki yeri vardır. Opioidler, lokal anestezipler ve NSAİİ'ler gibi klasik analjezikler halen postoperatif ağrı tedavisinde major rol oynamaktadırlar. Ancak NMDA antagonisti ketamin ve alfa-2 adrenoseptör agonisti klonidin gibi analjezikler de bu yönde katkı sağlayıcı ajanlardır. Çocuklarda, bu ajanların cerrahi öncesi verildiğinde cerrahi sonrası ağrı başlayınca verilmesine göre analjezi kalitesi ve süresinin daha fazla olduğu anlaşılmıştır.

Preemtif analjezi uygulamalarında, tedavinin sadece insizyondan önce yapılması yeterli değildir. Cerrahi sırasında ve sonrasında doku hasarına bağlı santral sensitizasyon gelişeceğinden noksiyöz uyarıların etkili bir şekilde blokajına cerrahi girişimden önce başlanmalı, perioperatif ve postoperatif dönemde de sürdürülmelidir.

Preemtif analjezi stratejisi, propofol, desfluran ve sevofluran gibi genel anesteziyenin çabuk kurtulma sağlanan ajanlar açısından daha da önemli hale gelmiştir ve çocuklarda artarak kullanılmaktadır (32). Pediatrik hastalarda preemtif analjezi prensiplerinin incelendiği klinik çalışmalar henüz sınırlı ve birbirleriyle çelişen sonuçlar içerse de, gelecekte yapılacak çalışmalarla önemi daha belirgin olarak ortaya konabilmektedir. Ancak hem etik hem de insani nedenlerle cerrahi öncesinde ağrı başlamadan tedavisine başlanması bir zorunluluktur (11).

KAYNAKLAR

1. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia - treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77:362-79.
2. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84:1015-9.
3. Plesan A, Hedman U, Xu JX, Wiessen Z. Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth Analg* 1998; 86:825-9.
4. Baykara N: Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom* 2000; 12(2):69-75.
5. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306:686-8.
6. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33:289-90.
7. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15:96-102.
8. Özyalçın S. Preemtif analjezi. *Ağrı Dergisi* 1995; 7(2):5-10.

9. Barış S, Sarıhasan B, Tür A. Preemptif analjezi: postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. *Sendrom* 1999; 11(1):110-3.
10. Sungurtekin H, Serin S, Gürses E, Gönüllü M. Preemptif piroksikam analjezisinin laparoskopik batin cerrahisindeki etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999; 27:38-41.
11. Nolan K. Ethical issues in pediatric pain management. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M, eds. *Pain in Infants, Children, and Adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkens. 1993: 245-57.
12. Chiaretti A, Viola L, Pietrini D, Piastra M, Savioli A, Tortorolo L, Caldarelli M, Stoppa F, Di Rocco C. Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2000; 16(2):93-9.
13. Rose JB, Cuy R, Cohen DE, Schreiner MS. Preoperative oral dextromethorphan does not reduce pain or analgesic consumption in children after adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 1999; 88(4):749-53.
14. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF. Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77:439-46.
15. Kundra P, Deepalakshmi K, Ravishankar M. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 1998; 87(1):52-6.
16. Ho JW, Khambatta HJ, Pang LM, Siegfried RN, Sun LS. Preemptive analgesia in children. Does it exist? *Reg Anesth* 1997; 22(2):125-30.
17. Jebeles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL Jr, Kissin I. Tonsillectomy and adenoidectomy pain reduction by local bupivacaine infiltration in children. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 1993; 25: 149-54.
18. Ramsey M, Fasse L, Nelson R. The Effect of pre- vs postincisional infiltration of bupivacaine on postoperative pain in pediatric patients undergoing inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg* 1994; 78:351.
19. Hoard MA, Bill TJ, Campbell RL. Reduction in morbidity after iliac crest bone harvesting: the concept of preemptive analgesia. *J Craniofac Surg* 1998; 9(5):448-51.
20. Gatt CJ, Parker RD, Tetzlaff JE, Szabo MZ, Dickerson AB. Preemptive analgesia: its role and efficacy in anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1998; 26(4):524-9.
21. Splinter WM, Bass J, Komocar L. Regional anaesthesia for hernia repair in children: local vs caudal anaesthesia. *Can J Anaesth* 1995; 42:197-200.
22. Rice LJ, Pudimat MA, Hannallah RS. Timing of caudal block placement in relation to surgery does not affect duration of analgesia in paediatric ambulatory surgery patients. *Can J Anaesth* 1990; 37:429-31.
23. Ates Y, Unal N, Cuhruk H, Erkan N. Postoperative analgesia in children using preemptive retrobulbar block and local anesthetic infiltration in strabismus surgery. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23(6):569-74.
24. Atallah MM, Saied MMA, Yahya R, Ghaly AM. Presurgical analgesia in children subjected to hypospadias repair. *Br J Anaesth* 1993; 71:418-21.
25. Watcha MF, Ramirez-Ruiz M. Perioperative effects of oral ketorolac and acetaminophen in children undergoing BMT. *Can J Anaesth* 1992; 39:649-54.
26. Maunuksela EL, Ryhanen P, Janhunen L. Efficacy of rectal ibuprofen in controlling postoperative pain in children. *Can J Anaesth* 1992; 39:226-30.
27. Romej M, Voepel-Lewis T, Merkel SI, Reynolds PI, Quinn P. Effect of preemptive acetaminophen on postoperative pain scores and oral fluid intake in pediatric tonsillectomy patients. *AANA J* 1996; 64(6):535-40.
28. Jamali S, Monin S, Begon C, Dubousset AM, Ecoffey C. Clonidine in pediatric caudal anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78:663-6.
29. Lee JJ, Rubin AP. Comparison of bupivacaine-clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 1994; 72:258-62.
30. Naguib M, Sharif AM, Seraj M, el Gammal M, Dawlatly AA. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 67:559-64.
31. Niv D. Intraoperative treatment of postoperative pain. IAPS Refresher Course on Pain Management. 8.th World Congress on Pain, 1996.
32. Lerman J. Sevoflurane and desflurane in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 1993; 6:527-31.
33. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, Vasa R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(4):331-8.
34. Altintas F, Bozkurt P, Ipek N, Yucel A, Kaya G. The efficacy of pre-versus postsurgical axillary block on postoperative pain in paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2000; 10(1):23-8.
35. Holthausen H, Eichwede F, Stevens M, Willnow U, Lipfert P. Preemptive analgesia: comparison of preoperative with postoperative caudal block on postoperative pain in children. *Br J Anaesth* 1994; 73(4):440-2.
36. Fletcher D, Zetlaoui P, Monin S, Bombart M, Samii K. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery. *Pain* 1995; 61(2):291-7.