

اثر کتامین بر روی سطح بلوک حسی و شروع اثر در روش اپیدورال با بوپیواکائین

چکیده:

مقدمه و هدف: بی‌حسی اپیدورال برای اعمال جراحی بر روی اندامهای تحتانی و ناحیه شکم و بی‌دردی مامایی مناسب می‌باشد. از آنجایی که انجام بی‌حسی اپیدورال وقت‌گیر است و شروع اثر داروهای بی‌حسی تزریقی شده در فضای اپیدورال با کندی (حدود ۲۰ دقیقه) صورت می‌گیرد، زمان اشغال اتاق عمل افزایش یافته و وقت جراح و کارکنان اتاق عمل نیز تلف می‌شود، لذا این مطالعه به منظور تعیین تأثیر کتامین بر روی سطح بلوک حسی و شروع اثر در روش اپیدورال با بوپیواکائین انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کار آزمایشی بالینی تصادفی و دوسوکور بر روی ۴۰ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستانهای آموزشی امام خمینی و شهدای تبریز در سال ۱۳۸۲ انجام شد. تمامی بیماران در کلاس ۱ و ۲ تقسیم‌بندی انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا قرار داشتند و تحت اعمال جراحی ارتوپدی و ارولوژی با طول مدت یک ساعت قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی آسان بود. از بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد و به طور تصادفی به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. در گروه مورد بوپیواکائین ۰/۵ درصد ۲۰ میلی‌لیتر، کتامین ۲۵ میلی‌گرم (۰/۵ میلی‌لیتر) و آدرنالین ۱ در ۲۰۰۰۰۰ و در گروه شاهد بوپیواکائین ۰/۵ درصد (۲۰ میلی‌لیتر، نرمال سالین ۰/۹ درصد ۰/۵ میلی‌لیتر و آدرنالین ۱ در ۲۰۰۰۰۰ تجویز شد. پس از تزریق دارو در فضای اپیدورال در ناحیه L_4-L_5 یا L_5-S_1 فشار خون، ضربان قلب، شروع بی‌حسی و سطح بی‌حسی در کلیه بیماران مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های تی دانشجویی و مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: بیماران دو گروه از نظر قد، وزن، جنس، سن و فشار خون سیستولیک در قبل از تزریق دارو مقایسه شدند، آنها از لحاظ آماری با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. در دقایق ۲، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ پس از تزریق دارو، فشار خون سیستولیک و ضربان قلب بیماران دو گروه نسبت به قبل از بی‌حسی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نشان نداد، ولی شروع بی‌حسی در دو گروه از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری داشت ($p < 0.001$). شروع بی‌حسی در گروه مورد ۳/۵ تا ۴ دقیقه سریع‌تر و سطح بی‌حسی نیز ۲ سگمان بالاتر از گروه شاهد بود که اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: بررسی نشان داد که اضافه کردن ۲۵ میلی‌گرم کتامین به بوپیواکائین باعث تسریع در شروع اثر و همچنین افزایش سطح بی‌حسی می‌گردد و ممکن است در اعمال جراحی اورژانسی سودمند باشد.

واژه‌های کلیدی: بی‌حسی اپیدورال، بوپیواکائین، کتامین

دکتر محمد عیدی *

معروف انصاری **

ناصر قربانین **

دکتر علی پیروی فر *

خسرو کلاهدوزان **

* متخصص بیهوشی، استادیار و عضو هیئت علمی

دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان

امام خمینی، اتاق عمل، گروه بیهوشی

** کارشناس ارشد بیهوشی، مربی و عضو هیئت

علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده

پیراپزشکی، گروه هوشبری

تاریخ وصول: ۱۳۸۳/۱۲/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۲/۲۵

مؤلف مسئول: محمد عیدی

پست الکترونیکی: eidym@Tbzmed.ac.ir

مقدمه

کتامین بر روی سطح بلوک حسی و شروع اثر در روش اپیدورال با بوپیواکائین است.

بی حسی اپیدورال به دنبال تزریق داروهای بی حسی موضعی به داخل فضای اپیدورال ایجاد می شود. داروهای بی حسی، ریشه های نخاعی را در فضای اپیدورال و به هنگام خروج آنها از سخت شامه و ورود به سوراخ بین مهره ای بلوک می کند. تزریق محلول بی حسی به فضای اپیدورال در یکی از سطوح پشتی، کمری یا کودال انجام می گیرد [۱]. برای اعمال جراحی مختلفی از قبیل اعمال جراحی در اندام های تحتانی و ناحیه شکمی از بی حسی اپیدورال استفاده می گردد. همچنین در مواردی که بی حسی اپیدورال و بی هوشی عمومی ممنوع باشد و نیز برای ایجاد بی دردی هایی می توان از بی حسی اپیدورال استفاده کرد. با این حال انجام تکنیک اپیدورال وقت گیر است و شروع اثر داروهای بی حسی نیز حدود ۲۰-۱۵ دقیقه طول می کشد، در نتیجه شروع عمل جراحی با تأخیر صورت می گیرد [۲]. این امر موجب اشغال اتاق عمل و تلف شدن وقت جراح و کارکنان اتاق عمل می گردد. برای کم کردن اتلاف وقت، تصمیم به افزودن کتامین و بوپیواکائین جهت کاهش زمان شروع بی حسی شد. کتامین دارویی است که به طرق مختلف از جمله؛ اثر مستقیم بر روی شاخ خلفی نخاع و اتصال به رسپتورهای مخدری در نخاع باعث بی دردی می شود. هدف از این مطالعه تعیین تأثیر

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور بر روی ۴۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستانهای آموزشی امام خمینی و شهدای تبریز در سال ۱۳۸۲ انجام شد. تمامی بیماران در کلاس ۱ و ۲ تقسیم بندی انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا^(۱) قرار داشتند و تحت اعمال جراحی انتخابی ارتوپدی و ارولوژی با طول مدت یک ساعت قرار گرفتند. بیمارانی که از نظر عصبی، بیماریهای نخاعی، مهره ها و روحی و روانی مشکل داشتند از مطالعه حذف شدند. بیماران هیچ دارویی به عنوان پره مدیکاسیون دریافت نکردند. به تمامی بیماران قبل از انجام بی حسی ۵۰۰ میلی لیتر سرم رینگر تزریق گردید.

روش نمونه گیری به صورت غیر احتمالی آسان بود. از بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد و به طور تصادفی به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. در گروه مورد بوپیواکائین ۰/۵ درصد ۲۰ میلی لیتر، کتامین ۲۵ میلی گرم (۰/۵ میلی لیتر) و آدرنالین ۱ در ۲۰۰۰۰ و در گروه شاهد بوپیواکائین ۰/۵ درصد

1-American Society of Anesthesiologist I, II (ASA I,II)

۲۰ میلی لیتر، نرمال سالین ۰/۹ درصد ۰/۵ میلی لیتر و آدرنالین ۱ در ۲۰۰۰۰۰ تجویز شد. پس از تزریق دارو در فضای اپیدورال در ناحیه L_3-L_4 یا L_4-L_5 فشار خون، ضربان قلب، شروع بی حسی و سطح بی حسی در کلیه بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

تمام بلوک ها در شرایط استریل و با سوزن اپیدورال توهی^(۱) شماره ۱۸، در وضعیت نشسته و با تکنیک کشیده شدن قطره به داخل، در فضای L_3-L_4 یا L_4-L_5 انجام گرفت. ابتدا ۵ میلی لیتر از محلول مورد مطالعه به عنوان دوز آزمایشی^(۲) تزریق شد و ۳ دقیقه بعد، در صورت عدم تغییر تعداد ضربان قلب به نفع عدم تزریق داخل عروقی و عدم ایجاد بلوک در ناحیه نشیمن گاه به نفع عدم تزریق داخل مایع مغزی نخاعی، بقیه محلول با سرعت ۱ میلی لیتر در ثانیه تزریق شد.

بلوک حسی در سطوح مختلف با سوزن کند و استریل بررسی شد و از بین رفتن احساس نسبت به سوزن شروع بی حسی در نظر گرفته شد و در دقایق ۲، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ سطح بی حسی مورد ارزیابی قرار گرفت.

فشار خون سیستولیک و ضربان قلب بیمار طی عمل جراحی کنترل شد و در صورت کاهش فشار خون بیش از ۳۰ درصد مقدار قبل از بی حسی با تزریق مایع یا افدرین وریدی درمان شد. داده های

جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS^(۳) و آزمون تی دانشجویی^(۴) و مجذور کای^(۵) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

بیماران دو گروه از نظر سن، وزن، قد، فشارخون سیستولی و ضربان قلب در قبل از عمل مورد مقایسه قرار گرفتند، ولی از نظر آماری اختلاف معنی داری با هم نداشتند. متوسط سن در گروه مورد ۱۶±۵۹ سال و در گروه شاهد ۱۵±۵۶ سال بود که اختلاف سن بین دو گروه معنی دار نمی باشد.

شروع اثر بی حسی و سطح بی حسی در بین دو گروه اختلاف قابل ملاحظه داشت، به طوری که شروع اثر در گروه مورد ۸/۱ دقیقه و در گروه شاهد ۱۲ دقیقه بود که با استفاده از آزمون تی دانشجویی اختلاف معنی داری مشاهده شد ($p < 0/001$). سطح بی حسی در گروه مطالعه در دقایق ۱۵، ۲۰ و ۲۵ نسبت به گروه شاهد حدوداً ۲ سگمان بالاتر بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود ($p < 0/05$) (جدول ۱).

1-Tuhy
2-Test dose
3- Statistical Package for Social Sciences
4-Student T – Test
5- Chi – square test

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سطح بی حسی در شروع بی حسی و دقایق مختلف مطالعه

| زمان | سطح بی حسی در شروع بلوک (مهره پستی) | سطح بی حسی ۱۰ دقیقه بعد از بلوک (مهره پستی) | سطح بی حسی ۲۰ دقیقه بعد از بلوک (مهره پستی) | سطح بی حسی ۳۰ دقیقه بعد از بلوک (مهره پستی) | سطح بی حسی ۱۵ دقیقه بعد از بلوک (مهره پستی) | سطح بی حسی ۲۰ دقیقه بعد از بلوک (مهره پستی) | سطح بی حسی ۳۰ دقیقه بعد از بلوک (مهره پستی) | سطح بی حسی ۱۵ دقیقه بعد از بلوک (مهره پستی) | زمان رسیدن سطح بی حسی (دقیقه) | زمان به حداکثر رسیدن سطح بی حسی (دقیقه) |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|-------------------------------|---|
| مورد (انحراف معیار ± میانگین) | ۱۲/۲±۱/۵ | ۱۱±۱/۵ | ۷/۸±۲ | ۶/۳±۲ | ۵/۶±۲ | ۵/۲±۲ | ۵/۱±۱/۹ | ۲۶ ± ۶ | | |
| شاهد (انحراف معیار ± میانگین) | ۱۱/۸±۱/۵ | ۱۱/۵±۲ | ۱۰/۳±۲ | ۸/۳±۲ | ۷/۴±۲ | ۶/۵±۲ | ۶/۵±۲۲ | ۲۷ ± ۵ | | |
| سطح معنی داری | NS* | NS* | ۰/۰۰۰۸ | ۰/۰۰۰۲ | ۰/۰۰۰۷ | ۰/۰۰۴ | ۰/۰۰۲ | NS* | | |

*NS:Not Significant

فشار خون سیستولیک بیماران دو گروه نیز در دقایق ۲، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ بعد از تزریق محلول بی حسی اندازه گیری شد و مورد مقایسه قرار گرفت، ولی از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود نداشت (جدول ۲).

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار میزان فشار خون سیستولیک دو گروه مورد و شاهد در دقایق بعد از تزریق داروی بی حسی

| گروه | زمان تزریق دارو | قبل از تزریق | ۲' بعد | ۵' بعد | ۱۰' بعد | ۱۵' بعد | ۲۰' بعد | ۲۵' بعد | ۳۰' بعد |
|-------------------------------|-----------------|--------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| مورد (انحراف معیار ± میانگین) | ۱۲۹±۲۱ | ۱۳۰±۲۱ | ۱۲۷±۲۵ | ۱۲۴±۲۸ | ۱۱۹±۲۳ | ۱۱۲±۲۴ | ۱۱۳±۱۸ | ۱۱۳±۱۷ | ۱۱۳±۱۷ |
| شاهد (انحراف معیار ± میانگین) | ۱۲۵±۲۰ | ۱۳۲±۲۰ | ۱۲۹±۲۱ | ۱۲۰±۲۰ | ۱۱۳±۲۲ | ۱۱۵±۱۸ | ۱۱۵±۱۸ | ۱۱۵±۱۶ | ۱۱۵±۱۶ |
| سطح معنی داری | NS* | NS* | NS* | NS* | NS* | NS* | NS* | NS* | NS* |

*NS:Not Significant

تعداد ضربان قلب بیماران نیز در دقایق ۲، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه گیری شد و در دو گروه با هم مقایسه شدند که از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نگردید (جدول ۳).

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه در دقایق مختلف بعد از تزریق

| گروه | زمان تزریق دارو | قبل از تزریق | ۲' بعد | ۵' بعد | ۱۰' بعد | ۱۵' بعد | ۲۰' بعد | ۲۵' بعد | ۳۰' بعد |
|-------------------------------|-----------------|--------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| مورد (انحراف معیار ± میانگین) | ۸۵±۱۴ | ۸۷±۱۳ | ۸۸±۱۲ | ۸۸±۱۴ | ۸۷±۱۱ | ۸۶±۱۱ | ۸۵±۱۲ | ۸۵±۱۲ | ۸۵±۱۲ |
| شاهد (انحراف معیار ± میانگین) | ۸۲±۱۰ | ۸۳±۱۰ | ۸۴±۱۳ | ۸۴±۱۳ | ۸۳±۱۲ | ۸۳±۱۲ | ۸۳±۱۰ | ۸۳±۱۰ | ۸۱±۷ |
| سطح معنی داری | NS* | NS* | ۰/۰۰۷ | ۰/۰۰۷ | NS* | NS* | NS* | NS* | NS* |

*NS:Not Significant

بحث و نتیجه گیری

کتامین بدون ماده نگهدارنده و یا با ماده نگهدارنده بنزتونیوم کلراید به صورت اپیدورال برای بی دردی ضمن عمل، بعد از عمل و درمان درد استفاده می شود [۳].

محل اولیه اثر کتامین در سیستم تلاموکورتيكالي است و به طور اختصاصی عمل نورونی را در قسمتهایی از کورتکس تضعیف می کند، در حالی که به همراه این تضعیف باعث تحریک سیستم لیمبیک شامل هیپوکامپ می شود. کتامین همچنین باعث دپرسیون ایمپالسها در تشکیلات رتیکولو داخلی مدولاری شده و قسمت رفتاری درک درد از نخاع به مراکز بالاتر مغز را دپرس می کند. کتامین برای ایجاد اثر ضد دردی گیرنده های مخدری در مغز و نخاع متصل می شود. کتامین با اشغال گیرنده ان - متیل - دی آسپاراتات^(۱) باعث اثرات بیهوشی و بی دردی می شود. کتامین با اتصال به گیرنده های آپوئیدی و اثر مستقیم بر شاخ خلفی نخاع و با اثر بر روی کانالهای سدیم و پتاسیم در غشاءهای عصبی مانع هدایت پتانسیل عمل می شود و با بلوک تحریک ان - متیل - دی آسپاراتات در نورونهای مرکزی به طور انتخابی باعث بی دردی می شود. به دلیل اثرات ضد دردی که کتامین به طرق مختلف ایجاد می کند، برای دردهای بعد از عمل از راه اپیدورال به کار می رود [۴-۲].

در بزرگسالان با تجویز ۳۰-۲۵ میلی گرم

کتامین از طریق اپیدورال اثرات ضددردی کافی ایجاد

می شود. تجویز ۵۰ میلی گرم کتامین به صورت نخاعی باعث بلوک حسی و حرکتی می گردد که بی حسی به مدت ۹۵-۴۵ دقیقه (متوسط ۵۸ دقیقه) و حرکتی به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه طول می کشد. به دلیل شیوع زیاد بی دردی ناقص و هالوسیناسیون و طول اثر کوتاه از دوزهای مطالعه شده، تجویز داخل مایع مغزی نخاعی به طور روتین به منظور بی حسی انجام نمی شود [۵].

در اکثر منابع شروع بلوک اپیدورال با بوپیواکائین حدود ۲۰ دقیقه گزارش شده است. در تعدادی از مقالات این دارو به همراه کتامین استفاده شده و زمان شروع اثر کاهش یافته است [۶-۲]. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر زمان شروع اثر ۸/۱ دقیقه بود که ۴-۳/۵ دقیقه کاهش در شروع اثر را نشان می دهد. در گروه شاهد نیز زمان شروع اثر حدود ۱۲ دقیقه بود. این کاهش زمان در شروع اثر در مطالعه دیگری نیز که به وسیله یانلی و ایرن (۱۹۹۶)^(۲) صورت گرفته به دست آمده است [۳].

بعضی گزارشات حاکی بر آن است که سطح بی حسی در مواردی که بوپیواکائین همراه با کتامین در بی حسی اپیدورال استفاده شده حدود ۲ سگمان بالاتر از بوپیواکائین تنها بوده [۹-۶] و در مطالعه حاضر نیز این یافته مشاهده می شود و از دقیقه ۱۵ تا دقیقه ۲۵ در گروه کتامین سطح بلوک ۲ سگمان بالاتر

1- N-Methyl-D-Asparatate (NMDA)
2-Yanli & Eren

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاران جراح ارتوپد و
ارولوژی بیمارستانهای آموزشی و درمانی
امام خمینی و شهداء تبریز تقدیر و تشکر می شود.

از گروه شاهد بود که می تواند به علت اثرات
محیطی کتامین بر گیرنده های محیطی مختلف ذکر
شده و خاصیت چربی دوستی آن باشد. ناگویب و
همکاران^(۱) (۱۹۹۱) از بوپیواکائین و کتامین برای
بی دردی کودکان استفاده کردند و کاهش قابل
ملاحظه ای را در مقدار داروی ضد درد مصرفی در
بعد از عمل مشاهده کردند [۱۰].

با توجه به تقویت اثر بی حس کننده ها و
تسریع اثر آنها در ترکیب با کتامین در مواردی که
عمل اورژانس باشد و اندیکاسیونی برای به کارگیری
بلوک اپیدورال وجود داشته باشد ترکیب
بوپیواکائین با کتامین ممکن است مفید واقع شود،
چرا که ضریب اطمینان نسبت به شروع اثر سریع را
بالا می برد. همچنین در مواردی که ثبات
قلبی - عروقی مورد نظر باشد و سایر روشها بر
اساس وضعیت بیمار مشکل ساز باشند، این ترکیب
مفید بوده و زمان لازم برای برقراری بی حسی
به وسیله بوپیواکائین اپیدورال کوتاه می شود.
بر اساس یافته های فوق، در صورت تجربه کافی
متخصص بیهوشی در زمینه انجام بلوک اپیدورال این
روش توصیه می شود.

1-Naguib etal

Effect of Extradural Ketamine on Onset Time and Sensory Block in Extradural Bupivacaine-induced Anesthesia

Aidi M^{*},
Ansari M^{**},
Ghorbanian N^{**},
Peirovifar A^{*},
Kolahdozan Kh^{**}.

^{*} Assistant Professor of Anesthesiology,
Tabriz University of Medical Sciences
^{**}MSc in Anesthesiology, Tabriz
University of Medical Sciences

KEYWORDS:
Extradural anesthesia,
Bupivacaine,
Ketamine

Received: 20/12/1383

Accepted: 25/2/1384

Corresponding Author: Aidi M
E-mail: eidym@Tbzmed.ac.ir

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Epidural anesthesia is an appropriate approach for surgical operations on lower limbs, abdomen region and painless delivery. Since the application of epidural anesthesia is time-consuming and the onset of the effects of injected anesthetic drugs in epidural space is slow (about 20 minutes), therefore, the time of occupying the operating room is prolonged and this results in wasting of time of the surgeon and staff in the operating room. This study was conducted to assess the effect of bupivacaine while used with ketamine on shortening the onset time.

Materials & Methods: This double blind study was done on 40 patients. All the patients were physically ASA I, II and they underwent orthopedic and urologic surgical operations. The patients were randomly divided into two groups of 20 individuals, receiving the drugs as follows: study group: bupivacaine 0.5% - 20 ml + ketamine 25mg (0.5ml) + adrenaline 1/200000, control group: bupivacaine 0.5%, 20ml + ketamine 25mg(0.5ml) + saline 0.9%, 0.5ml + adrenaline 1/200000. After injecting the drug in epidural space in L3-L4 or L4-L5 regions, blood pressure, heartbeat, onset of anesthesia and the level of anesthesia were evaluated in all patients.

Results: Patients in both groups were compared with regard to their height, weight, sex, age and systolic blood pressure before the injection of the drugs and no significant difference was noted among them. The systolic blood pressure and heartbeat of patients in both groups were checked in 2nd, 5th, 10th, 15th, 20th, 25th and 30th minutes after drug injection and no significant differences were found in both groups compared to pre-anesthesia status. However, the onset and level of anesthesia was statistically significant in the two groups. The onset of anesthesia in study group was 3.5 to 4 minutes faster and the anesthesia level was two segments higher than that of the control group.

Conclusion: Results of this study demonstrated that the addition of 25mg of ketamine to bupivacaine resulted in the acceleration of the onset as well the increase the level of anesthesia in extradural bupivacaine-induced anesthesia and this might be a useful approach in emergency surgical procedures.

.....
REFERENSES:

- [1]Vincent J. Collins principles of anesthesiology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993; 746-748, 1571-1605.
- [2]Miller R. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingston. 5th ed ; 2000; 240-245, 1552-1555, 1571-77, 1591-1595.
- [3]Yanli Y, Eren A. The effect of extradural ketamine on onset time and sensory block in extradural aneesthesia with bupivacaine. *Anaesthesia* 1996;51: 84-86.
- [4]Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1998; 23: 283-288.
- [5]Errando CL, Minguez A. Some misleadings about ketamine and their preservatives. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1998; 23: 323-324.
- [6]Tverskoy M, Oren M, Dashkovsky I, etal . Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: A study in postoperative patients. *Neurosci Lett* 1996; 30: 215, 5-8.
- [7]Wong CS, Lu CC, Cherng CH, etal. Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth* 1997 ; 44:31-317.
- [8]Shigihara A, Suzuki M, Kumada Y, etal. Use of ketamine combined with local anesthetics in epidural anesthesia. *Masui* 1995 ; 44: 583-587.
- [9]Weir PS, Fee JPH. Double- blind comparison of extradural block with three bupivacaine- ketamine mixtures in knee artheplasty. *British Journal of Anesthesia* 1998; 80: 299-301.
- [10]Naguib M, Sharif AM, Seraj M, etal. Ketamine for caudal analgesia in children: Comparison with coudal bupivacaine. *British Journal of Anesthesia* 1991; 67: 559-564.