

KLİNİK ARAŞTIRMA

Transdermal Nitrogliserinin Rejyonel İntravenöz Anesteziadaki Etkileri

The Effects of Transdermal Nitroglycerin on Regional Intravenous Anesthesia

Alparslan TURAN, Beyhan KARAMANLIOĞLU, Gaye KAYA, Zafer PAMUKÇU

Amaç: Çalışmamızda, transdermal nitrogliserinin (TNG) rejyonel intravenöz anestezi (RİVA) duyuşsal ve motor blok oluşum ve dönüşüm sürelerine, anestezi kalitesi ve hemodinamiğine ve yan etki oluşumu üzerine etkileri araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Elektif el ve önkol cerrahisi planlanan, ASA I-II 30 hasta rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Ameliyattan iki saat önce, birinci gruptaki hastaların ellerinin sırtına içi boşaltılmış TNG flaster, ikinci gruptakilere ise 50 mg'lik TNG flaster yerleştirildi ve RİVA uygulandı. Serum fizyolojik ile 40 ml'ye tamamlanan, 3 mg/kg dozunda %2'lik prilokain iki gruba da enjekte edildi. Enjeksiyondan sonraki 1, 5, 10, 20 ve 40. dakikalarda, duyuşsal ve motor bloğun oluşma ve geri dönüş süreleri, anestezi kalitesi, kansızlık, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve periferik oksijen satürasyonu değerleri kaydedildi.

Bulgular: Grup II'de duyuşsal blok başlama zamanı anlamlı düzeyde kısa, motor blok geri dönüş zamanı ise anlamlı düzeyde uzun bulundu ($p<0.05$). Anestezi kalitesi ve kansızlığın değerlendirilmesinde; kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve periferik oksijen satürasyonu değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Transdermal nitrogliserinin RİVA'da duyuşsal ve motor blok üzerinde yararlı etkileri olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Anestezi, intravenöz/yöntem; ilaç etkileşimi; nitrogliserin/uygulama ve doz; ortopedi; prilokain/farmakokinetik; turnike; vazodilatör ajanlar/uygulama ve doz.

Objectives: We investigated the effects of transdermal nitroglycerin (TNG) on the onset and recovery times of sensory and motor blocks, quality and hemodynamics of anesthesia, and on side effects in intravenous regional anesthesia (IVRA).

Patients and Methods: Thirty ASA I-II patients undergoing elective surgery of the upper limb were randomly divided into two groups equal in size. Two hours before surgery, a pre-empted TNG tape and a TNG tape of 50 mg were applied on the back of operative hands in group I and II, respectively, and IVRA was performed. All patients received 2% prilocaine of 3 mg/kg diluted in 40 ml of serum saline. The onset and recovery times of sensory and motor blocks, quality of anesthesia, dryness of the operation field, heart rates, mean arterial pressures, and oxygen saturation were recorded after 1, 5, 10, 20, and 40 minutes of local anesthetic injection.

Results: The onset of sensory block was significantly shorter and motor block recovery time was significantly longer in group II ($p<0.05$). No significant differences were found between the two groups with respect to quality of anesthesia, dryness of the operation field, heart rates, mean arterial pressures, and oxygen saturation ($p>0.05$).

Conclusion: Our data show that transdermal nitroglycerin exerts beneficial effects on sensory and motor blocks in IVRA.

Key Words: Anesthesia, intravenous/methods; drug interactions; nitroglycerin/administration & dosage; orthopedics; prilocaine/pharmacokinetics; tourniquets; vasodilator agents/administration & dosage.

Rejyonel intravenöz anestezi (RİVA), ilk kez August Bier tarafından 1908 yılında kullanılmış ve 1963 yılında Holmes tarafından yaygınlaştırılmıştır.^[1,2] Ameliyat sonrası komplikasyonların az olması, maliyetinin düşük olması, kolay uygulanabilmesi nedeniyle sık tercih edilen bir yöntemdir.

Nitrogliserin, tam bilinmeyen enzimatik reaksiyonlarla nitrik oksit (NO) salar; bunun sonucunda guanil siklaz aktive olur ve venlerin düz kaslarının gevşemesi için ilk basamak olan c-GMP düzeyi artar.^[3] Nitrik oksit, endotel yüzeyine nötrofillerin adhezyonunun güçlü bir inhibitörüdür.^[4] Nitrik oksidin endoteli koruyucu, iskemi ve reperfüzyon sonucu oluşan endotel hasarını önleyici etkisi çalışmalarla gösterilmiştir.^[4] Bu mekanizmaların kinin döngüsü üzerinde belirgin etkisi vardır. Transdermal nitrogliserinin kanser ağrısının tedavisinde, spinal verilen neostigminin ve sufentanilin antinosiseptif etkisini artırmada ve propofol enjeksiyon ağrısı üzerinde etkili olduğu bildirilmiş; analjeziye adjuvan olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^[5-8] Son yıllarda analjezik adjuvan özellikleri tartışılmaya başlanan transdermal nitrogliserini hem vasodilatasyon ile lokal anestezinin dağılımını ve sinir gövdelerine ulaşımını artıracığı, hem de analjezik adjuvan özellikleri nedeniyle kullanmayı düşündük.

Çalışmamızda venodilatör bir ajan olan ve anjina pectoris tedavisinde kullanılan transdermal nitrogliserinin (TNG) RİVA'da duyuşsal ve motor blok oluşum ve dönüş zamanına, anestezi kalitesine, hemodinamiğe ve yan etki oluşumu üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, hastane etik komitesinin izni ve hasta onayı alındıktan sonra, elektif el, el bileği ve önkol cerrahisi yapılması planlanan, ASA I-II grubuna giren, 18-45 yaşları arasındaki 30 olgu üzerinde yapıldı. Elektif olmayan olgular, Reynaud hastalığı, orak hücreli anemi, lokal anesteziklere karşı alerji öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hazırlık odasında, hastaların ameliyat edilmesi planlanmayan el sırtına 22 no'lu kanül yerleştirilerek, %5 dekstroş Ringer laktat infüzyonuna başlandı ve ameliyat edilmesi planla-

nan ekstremitenin el sırtına 22 no'lu kanül yerleştirildi. Çalışmaya alınan hastalar rastgele iki eşit gruba ayrıldı; birinci gruba (n=15) içi boşaltılmış TNG flaster, ikinci gruba (n=15) ise 50 mg TNG nitrogliserin içeren flaster (Nitroderm, TTS 10 flaster, Novartis) ameliyattan iki saat önce, ameliyat edilecek elin sırtına yerleştirildi.

Ameliyat odasına alınan olgular kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) yönünden izlendi (Drager PM 8040, Lübeck, Almanya). Ameliyatı planlanan kol iki dakika elevasyonda tutulduktan sonra Esmarch bandajı distalden proksimale doğru sarıldı. Çift manşonlu turnikenin (Tourniquet 2800 ELC, UMB Medizintechnik GmbH, Almanya) proksimal manşonu 300 mmHg basınca kadar şişirildi. Distal turnike şişirilmedi. Radyal nabzın alınamaması, ekstremitte dolaşımının olmadığını gösterir bulgu olarak kabul edildi. Serum fizyolojik ile 40 ml'ye tamamlanan 3 mg/kg dozunda %2'lik prilokain (Citanest, Astrazeneca), turnikenin şişirilmesinin ardından 90 saniyede ven içine enjekte edilerek gruplara verildi.

Enjeksiyondan sonra duyuşsal bloğun oluşma süresi önkolda ve eldeki medyan, radyal ve ulnar sinirlerin innerve ettiği bölgelere pinprick testi kullanılarak belirlendi. Motor bloğun oluşma süresi, ilaç enjeksiyonundan hastaların parmaklarını hareket ettiremediği zamana kadar geçen süre olarak kaydedildi. Tüm dermatomlarda duyuşsal ve motor blok oluştuğundan sonra distaldeki turnike 300 mmHg şişirilerek proksimal turnike açıldı; TNG flaster çıkarılarak ameliyata başlandı. Turnike öncesi ve sonrası, lokal anestezik ajanın enjeksiyonundan sonraki 1, 5, 10, 20 ve 40. dakikalardaki KAH, OAB ve SpO₂ düzeyleri kaydedildi.

Anestezi kalitesi, kullanılan TNG flasterin içeriğini bilmeyen anestezi asistanı tarafından aşağıdaki şekilde puanlanarak belirlendi:

Mükemmel (4): Hasta rahat, şikayet yok.

İyi (3): Ek analjezik gerektirmeyen hafif rahatsızlık.

Orta (2): Ek analjezik gerektiren ağrı ve rahatsızlık.

Başarısız (1): Genel anestezi gerektiren ağrı ve rahatsızlık.

Ameliyat alanının kansızlığı, ameliyat bitiminde kullanılan TNG flasterin içeriğini bilme- yen cerrah tarafından değerlendirildi. Buna göre zayıf (0), orta (1), iyi (2), mükemmel (3) şek- linde skorlandı.

Cilt reaksiyonları, taşikardi (başlangıç kont- rol değerinin %20 üstü), bradikardi (başlangıç kontrol değerinin %20 altı), hipotansiyon (baş- langıç kontrol değerinin %20 altı), hipertansi- yon (başlangıç kontrol değerinin %20 üstü), baş dönmesi, kulak çınlaması, siyanoz ve diğer yan etkiler açısından ameliyat öncesinde, sırasında ve sonrasında takip edilerek kaydedildi.

Anestezik ajan enjeksiyonunun ilk 30 daki- kasında indirilmeyen turnikenin iki saatten faz- la kalmasına izin verilmedi. Turnike açılma sü- resi kaydedildi. Turnike açılmasından sonra, 30 saniyelik aralarla tüm dermatomlarda pinprick testi ile ağrı hissini geri dönüş zamanı, duyu- sal blok geri dönüş zamanı belirlendi; turnike açılmasından sonra hastanın parmaklarını oy- natabildiği zamana kadar geçen süre ise motor blok geri dönüş süresi olarak kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirilme SSPS istatistik programı ile Student t-, ki-kare, Mann-Whitney U-testleri ile yapıldı. Bütün testlerde $p<0.05$ de- ğerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, ağırlık, cinsiyet, ameli- yat süresi ve turnike süreleri bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Grup I ile karşılaştırıldığında, Grup II'de du- yusal blok başlama zamanı anlamlı derecede kısa bulundu ($p<0.05$); duyuşsal blok geri dönüş za- manları arasında ise anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 2). Motor blok başlama zamanı

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri, turnike ve ameliyat süreleri (ort.±SD)

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)
Yaş	34.16±12.02	34.06±12.25
Kilo (kg)	69.73±9.83	70.33±8.68
Cinsiyet E/K	8/7	9/6
Ameliyat süresi (dk)	50.66±10.83	52.00±12.78
Turnike süresi (dk)	45.00±9.81	48.33±15.07

bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulun- madı ($p>0.05$); motor blok geri dönüş zamanı ise anlamlı şekilde uzundu ($p<0.05$) (Tablo 2).

Anestezi kalitesi ve kansızlığın değerlendirilmesinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Turnike öncesi ve sonrası, anestezik ajanın enjeksiyonundan son- raki 1, 5, 10, 20 ve 40. dakikalardaki KAH, OAB ve SpO₂ değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4). Tur- nike süresince ve sonrasında herhangi bir yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Rejyonel intravenöz anestezi, ameliyat son- rası komplikasyonlarının az olması, derlenme- nin hızlı olması, maliyetinin düşük olması, ko- lay uygulanabilmesi nedeniyle bir saat veya da- ha kısa süren el, el bileği ve önkol ameliyatlari- rinde tercih edilen bir yöntemdir.^[9] Son yıllarda RİVA'da duyuşsal ve motor bloğun oluşumunu hızlandırmak ve anestezi kalitesini arttırmak amacıyla klonidin, morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, kas gevşetici eklenmesine ve değişik lokal anestezik kullanılmasına yönelik çalışma- lar yapılmaktadır.^[10-16]

Rejyonel intravenöz anestezide etki meka- nizmaları periferik sinir sonlarının blokajı,

Tablo 2. Grupların duyuşsal ve motor blok, anestezi ve cerrahi kalite, kansızlık değerleri (ort.±SD)

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)
Duyuşsal blok başlama zamanı (dk)	10.40±1.72	8.13±2.89*
Duyuşsal blok dönüş zamanı (dk)	3.66±1.24	4.80±3.46
Motor blok başlama zamanı (dk)	14.20±2.17	12.53±3.94
Motor blok dönüş zamanı (dk)	1.73±0.16	6.73±0.75*

* $p<0.05$, I. grupla karşılaştırıldığında

Tablo 3. Anestezistin belirlediği anestezi kalitesi ve cerrahın belirlediği kansızlık değerleri (ort.±SD)

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)
Anestezi kalitesi	3.00±0.75	3.46±0.51
Kansızlık	2.60±0.30	2.73±0.25
Anestezi kalitesi puanları		
	Sayı Yüzde	Sayı Yüzde
Mükemmel	4 27	7 54
İyi	7 54	8 56
Orta	4 27	-
Başarısız	-	-

proksimal kısımdaki sinir gövdelerinin blokajı, iskemi ve sinir gövdelerine kompresyon yapılması olarak belirlenmiştir.^[17] Saitto ve Cristina^[18] büyük sinir gövdelerinin primer etki yeri olmadığını; RİVA'da düşük konsantrasyonda duysal sinir sonları ve küçük sinirlerin, yüksek konsantrasyonda ise hem sinir gövdelerinin hem de sinir sonlarının etkilendiğini belirtmişlerdir. Rosenberg^[17] büyük yüzeysel ve daha küçük venlerin periferik lokal anestezik enjeksiyonu ile doldurulabildiğini ve etkinin, bunların sinir gövdelerinin venülleri ile zengin bir ağ sayesinde gerçekleşen iletişim sonucunda oluştuğunu bildirmiştir.

Nitrogliserinin güçlü bir vazodilatör olduğu bilinmektedir. Khanlari ve ark.^[19] yaptıkları çalışmada transdermal nitrogliserin pomadının damar çaplarını genişlettiğini göstermişlerdir. Bu vazodilatör etkinin, RİVA'da lokal anestezik

dağılımını ve sinir gövdelerine, duysal sinir sonları ve küçük sinirlere ulaşımını kolaylaştıracağını ve Rosenberg'in de ifade ettiği gibi, sinir gövdelerinin venülleri ile kurduğu iletişimi hızlandıracağını düşünüyoruz.

Nitrik oksidin, analjeziyi artırıcı özellikleri bulunduğu ve propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, nötrofil ve trombositlerin endotele yapışmasının güçlü bir inhibitörüdür; iskemiden ve endoteli koruyucu özelliği gösterilmiştir.^[4,8] Yukarıda söz edilen lokal etkilerin yanında, NO'nun sistemik olarak oluşan ağrı üzerinde etkisi vardır. Nitrik oksit ile yapılan çalışmalarda, NO yokluğunun spinal kordda spontan ağrıya yol açtığı bildirilmiş; kronik ağrılı durumlarda ortaya çıkan spontan ağrının, spinal kord arka boynuz hücrelerindeki NO eksikliğinden kaynaklandığı gösterilmiştir.^[20] Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir; NO'nun enflamatuvar ağrının oluşumunda rolü olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.^[21] Lauretti ve ark.^[22] ortopedik cerrahide, transdermal nitrogliserinin spinal ketaminin antinosiseptif etkisini artırdığını göstermişlerdir.

Prilokain kullanılan çalışmalarda duysal blok oluşma süresini Rawal ve ark. 10 dk, Pitkanen ve ark. 9.8 dk, Simon ve ark. ise 10.9 dk olarak saptamışlardır.^[23-25] Bu bulgular, prilokain kullandığımız grupta saptadığımız duysal blok oluşma süresi (10.40±1.72 dk) ile uyumlu bulundu. Literatür taramamızda RİVA'da TNG kullanılan herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Prilokainle birlikte TNG kullandığımız grupta

Tablo 4. Hemodinamik ve SpO₂ değişiklikleri (ort.±SD)

	KAH (vuru/dk)		OAB (mmHg)		SpO ₂ (%)		
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	
Turnike öncesi	87.40±4.42	83.40±9.34	94.42±13.54	91.67±9.65	98.93±0.70	99.07±0.59	
Turnike sonrası	90.67±6.39	83.47±7.91	98.53±13.94	90.0±10.35	98.86±0.83	98.8±0.68	
Enjeksiyon sonrası	1. dk.	91.0±5.68	92.40±8.63	96.58±14.25	91.27±9.28	98.93±0.80	98.8±0.68
	5. dk.	87.53±6.64	86.27±8.08	95.04±13.34	89.80±9.91	98.87±0.83	98.87±0.74
	10. dk.	86.73±7.95	89.27±6.80	97.15±15.34	90.33±9.54	99.0±0.53	98.87±0.64
	15. dk.	86.60±7.67	82.6±7.58	96.84±12.70	90.80±10.90	98.87±0.83	98.93±0.59
	20. dk.	85.40±6.91	83.40±8.89	93.71±12.82	91.13±8.35	99.0±0.85	98.93±0.70
	40. dk.	85.30±6.53	84.26±7.80	92.85±13.88	92.15±8.53	99.0±0.83	99.0±0.59

KAH: Kalp atım hızı; OAB: Ortalama arter basıncı; SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu.

belirlediğimiz bu süre (8.13 ± 4.89 dk.), araştırmacıların sadece prilokainli bulguları ile karşılaştırıldığında daha kısa idi. Khanlari ve ark.^[19] yapmış olduğu çalışmada, nitrogliserinin güçlü bir venodilatör olduğu gösterilmiştir. Rosenberg'in^[17] çalışmasında RİVA'daki etki mekanizması, büyük ve daha küçük venlerin lokal anestezi enjeksiyonu ile doldurularak, bunların sinir gövdelerinin venülleri ile zengin bir ağ sayesinde iletişimi sonucunda oluşmasıyla açıklanmıştır. Zaten RİVA'daki etki mekanizması da periferik sinir sonlarının blokajı, proksimal kısımdaki sinir gövdelerinin blokajı, iskemi ve sinir gövdelerine yapılan kompresyon olarak bildirilmiştir.^[17]

Bu bulgular göz önüne alınarak, nitrogliserinin yapmış olduğu vazodilatör etkinin lokal anestezi maddenin sinir gövdelerindeki venüllere daha hızlı ulaşım o sinirleri etkilemesiyle, duyuşsal bloğun başlamasının daha hızlı olabileceği düşünülebilir. Ancak nitrodermin, RİVA'da duyuşsal blok oluşma süresini belirgin derece kısalttığı sonucuna varmak için bu yeterli değildir.

Pitkanen ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada^[24,26] duyuşsal blok geri dönüş zamanını (turnike açıldıktan sonra) 7.6 ve 6.5 dk olarak bulmuşlardır; çalışmamızda bu sürenin daha kısa olduğu görülmüştür. Bu sonucu, turnike sürelerinin çalışmamıza göre daha kısa olmasına bağlıyoruz. Aynı yazarlar,^[24,26] motor blok oluşma süresini 12.3 ve 11.7 dk olarak bulmuşlardır; bu, bizim saptadığımız süre ile (14.20 ± 2.17 ve 12.53 ± 3.94) benzer bulunmuştur. Hofmann ve ark.^[14] RİVA'da %1 konsantrasyonda ve 300 mg dozunda kullandıkları prilokain ile, bizimkinden farklı düzeyde (7.5 dk) motor blok oluşma süresi elde etmişlerdir. Bu durumun araştırmacının kullandığı doz ve konsantrasyon farkından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Motor blok geri dönüş zamanını Pitkanen ve ark.^[24] 5.7 dk., Hofmann ve ark.^[14] ise 5.3 dk bulmuşlardır. Çalışmamızda bu süreyi araştırmacılarla karşılaştırdığımızda kontrol grubunda daha kısa (1.73 ± 0.1), TNG grubunda daha uzun (6.73 ± 0.75 dk) bulduk. Bu sürenin kontrol grubunda daha kısa olmasının nedeni, anestezisi ve

turnike sürelerinin bu çalışmalarda daha kısa olması ile açıklanabilir. Khanlari ve ark.^[19] transdermal nitrogliserin pomadın damar çaplarını genişlettiğini göstermişlerdir. Oluşan vazodilatör etkiyle lokal anestezinin dağılımında bir farklılık olabileceğini ve bunun da motor blok dönme zamanını uzatabileceğini düşünüyoruz.

Anestezisi kalitesi bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, klinik olarak grup II daha iyi bulundu. Bu durumun olgu sayısı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Analjezi kalitesinin komplet olmamasının nedeni ameliyat bölgesindeki yetersiz analjezi idi. Kansızlık bakımından ise gruplar arasında fark izlenmedi.

Çalışmamızda KAH, OAB ve SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak, RİVA uygulanacak hastalarda lokal anestezige ek olarak TNG uygulanması, duyuşsal blok oluşma süresini kısaltmakta, motor blok geri dönüş süresini uzatmakta, böylece anestezi kalitesini artırmaktadır. Bu önçalışmada elde ettiğimiz bulguların, TNG'nin adjuvan analjezik etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalara katkısı olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Sinir blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık; 1993.
2. Collins VJ. Intravascular local anesthetics and regional block. In: Principles of anesthesiology. Vol. 1, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 787-808.
3. Katzung BG, Chatterjee K. Vasodilators and the treatment of angina pectoris. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 7th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1998. p. 179-304.
4. Thomas G, Ramwell PW. Nitric oxide, donors, and inhibitors. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 7th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1998. p. 319-24.
5. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. Anesthesiology 1999; 90:1528-33.
6. Lauretti GR, Oliveira AP, Juliao MC, Reis MP, Pereira NL. Transdermal nitroglycerine enhances spinal neostigmine postoperative analgesia following gynecological surgery. Anesthesiology 2000;93: 943-6.
7. Lauretti GR, de Oliveira R, Reis MP, Mattos AL, Pereira NL. Transdermal nitroglycerine enhances

- spinal sufentanil postoperative analgesia following orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:734-9.
8. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999;90:1528-33.
 9. Brown M, McGriff JT, Malinowski RW. Intravenous regional anaesthesia (Bier block): review of 20 years' experience. *Can J Anaesth* 1989;36(3 Pt 1):307-10.
 10. Kleinschmidt S, Stockl W, Wilhelm W, Larsen R. The addition of clonidine to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:40-6.
 11. Gupta A, Bjornsson A, Sjoberg F, Bengtsson M. Lack of peripheral analgesic effect of low-dose morphine during intravenous regional anaesthesia. *Reg Anesth* 1993;18:250-3.
 12. Reuben SS, Steinberg RB, Lurie SD, Gibson CS. A dose-response study of intravenous regional anaesthesia with meperidine. *Anesth Analg* 1999;88:831-5.
 13. Armstrong P, Power I, Wildsmith JA. Addition of fentanyl to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anaesthesia* 1991;46:278-80.
 14. Hoffmann V, Vercauteren M, Van Steenberge A, Adriaensen H. Intravenous regional anaesthesia. Evaluation of 4 different additives to prilocaine. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997;48:71-6.
 15. Esmaoğlu A, Tercan E, Arıkan N, Bilen A, Ersoy Ö, Boyacı A. Rejonel intravenöz anesteziye lokal anesteziye solusyona vekuronyum eklenmesi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1995;23:448-51.
 16. Göksu S, Göğüs F, Elmacıoğlu MA, Öner Ü. Rejonel intravenöz anesteziye %0.5 artikain uygulaması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999;27:575-9.
 17. Rosenberg PH. 1992 ASRA Lecture. Intravenous regional anaesthesia: nerve block by multiple mechanisms. *Reg Anesth* 1993;18:1-5.
 18. Saitto C, Cristina GR. The major nerve trunks are not the primary action site of intravenous regional anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 1993;59:39-40. [Abstract]
 19. Khanlari B, Linder L, Haefeli WE. Local effect of transdermal isosorbide dinitrate ointment on hand vein diameter. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:701-4.
 20. Mense S, Hoheisel U. A lack of NO in the spinal cord as a possible factor for the occurrence of spontaneous pain. *Schmerz* 2001;15:19-25. [Abstract]
 21. Stegmann JU, Muth-Selbach U, Holthusen H. The significance of nitric oxide in nociception and spinal pain processing. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:276-81. [Abstract]
 22. Lauretti GR, Oliveira AP, Rodrigues AM, Paccola CA. The effect of transdermal nitroglycerin on spinal S(+)-ketamine antinociception following orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 2001;13:576-81.
 23. Rawal N, Hallen J, Amilon A, Hellstrand P. Improvement in i.v. regional anaesthesia by re-exsanguination before surgery. *Br J Anaesth* 1993;70:280-5.
 24. Pitkanen MT, Xu M, Haasio J, Rosenberg PH. Comparison of 0.5% articaine and 0.5% prilocaine in intravenous regional anaesthesia of the arm: a crossover study in volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:131-5.
 25. Simon MA, Gielen MJ, Alberink N, Vree TB, van Egmond J. Intravenous regional anaesthesia with 0.5% articaine, 0.5% lidocaine, or 0.5% prilocaine. A double-blind randomized clinical study. *Reg Anesth* 1997;22:29-34.
 26. Pitkanen MT, Suzuki N, Rosenberg PH. Intravenous regional anaesthesia with 0.5% prilocaine or 0.5% chloroprocaine. A double-blind comparison in volunteers. *Anaesthesia* 1992;47:618-9.