

Nöroaksiyal ve Periferik Blok Uygulamalarında Adjuvan İlaçlar

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Harun ÖZMEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-362-201-5	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Nöroaksiyal ve Periferik Blok Uygulamalarında Adjuvan İlaçlar	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Harun ÖZMEN	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0002-0392-9099	Bisac Code
Yayın Koordinatörü	MED006000
Yasin DİLMEN	DOI
	10.37609/akya.4318

Kütüphane Kimlik Kartı

Nöroaksiyal ve Periferik Blok Uygulamalarında Adjuvan İlaçlar / ed. Harun Özmen.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
136 s. : şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253622015

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

TEŞEKKÜR

Bu projeyede bana destek olan
Aynı klinikte çalışmaktan büyük keyif aldığım
Prof. Dr. Bahar Aydınli
Prof. Dr. Serkan Doğru
Uzm. Dr. Mehlika Kuşvuran Kurtay
Uzm. Dr. Sevgi Asubay
ve
Algolog Uzm. Dr. Gökhan Sucu' ya
Teşekkür ederim

ÖNSÖZ

Bu kitap projesinin kuyruklu yıldızı,
Tez çalışmamda kolinesteraz inhibitörü ajan neostigminin
Nöroaksiyal anestezide adjuvan olarak kullanılmasıdır.

Aradan geçen zaman anestezisi uygulamasında
Adjuvan ilaç anlayışını daha anlamlı hale getirmiş ve klinik uygulamasını
Her geçen gün yaygınlaştırmıştır.

Lokal anestezi ajanının kendisi, uygulama yeri, şekline bağlı
Ortaya çıkan yan etkilerin
Doz azaltılarak ve adjuvan ajanın kombine edilmesi ile
azaltılabildiği görülmüştür.

Periferik, nöroaksiyel blok ve algoloji uygulamalarında ve algoloji
uygulamalarında
Günübirlik işlemlerin oldukça arttığı bugün
Klinikte adjuvan konforu artık yadsınamaz bir gerçektir.

Uygulamada bazı adjuvan ajanlara bağlı istenmeyen etkiler,
Epinefrin, morfin örneğinde olduğu gibi doz ayarlanması ile ortadan kalkmıştır.
Bugün midazolam, ketamin ve neostigmin örneklerinde olduğu gibi
İstenmeyen , hasta konforunu bozan etkiler yine doz ayarlaması ile azaltılabilir
mi ?

Bu konuda çalışmaların devam ediyor olması ümit vericidir.
Nörotoksiteye dair hala devam eden kafa karışıklığı da zaman içinde ümit
ediyorum ki netleştirilecektir.

Bilim şüphe duymak, insanlık için ümit etmektir.
Şüphe yok ki bu mütevazı projedeki anlayış ve amaç çok daha iyilerinin
yapılacağını işaret etmektir.

Önsöz

Bana bilimde arayış içinde, yeniliklere açık, cesaretli olmayı öğreten,
Hocam Prof. Dr Belkıs Tanrıverdi'yi

Klinikte tedbirli ama bir o kadar yenilikçi olmayı öğrendiğim,
Tez Hocam Algolog Prof. Dr Sacit Güleç'i

Bu projeyi ilk paylaştığımda ve gerçekleşmesinde bana destek olan,
Aynı klinikte çalışmaktan büyük keyif aldığım
Prof Dr Bahar Aydınli ve Prof Dr Serkan Doğru'yu

Anmak isterim.

Dr. Öğretim Üyesi Harun ÖZMEN

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Ağrı Patofizyolojisi, Rejyonel Anestezide Adjuvan İlaçların Yeri	1
	<i>Harun ÖZMEN</i>	
Bölüm 2	Spinal Anestezide Adjuvan İlaçlar	25
	<i>Harun ÖZMEN</i>	
Bölüm 3	Epidural Blok Uygulamalarında Adjuvanlar	53
	<i>Sevgi AKBULUT ASUBAY</i>	
	<i>Bahar AYDINLI</i>	
Bölüm 4	Periferik Blok Uygulamalarında Adjuvan İlaçlar	79
	<i>Mehlika KUŞVURAN KURTAY</i>	
	<i>Serkan DOĞRU</i>	
Bölüm 5	Ağrı Tedavisinde Adjuvan İlaçlar	107
	<i>Mevlüt Gökhan SUCU</i>	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Sevgi AKBULUT ASUBAY

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Bahar AYDINLI

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Serkan DOĞRU

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Mehlika KUŞVURAN KURTAY

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Harun ÖZMEN

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Uzm. Dr. Mevlüt Gökhan SUCU

Mersin Şehir Hastanesi, Algoloji Kliniği

Bölüm 1

AĞRI PATOFİZYOLOJİSİ, REJYONEL ANESTEZİDE ADJUVAN İLAÇLARIN YERİ

Harun ÖZMEN¹

AĞRI FİZYOLOJİSİ

1-GİRİŞ

Günümüz tıbbında, moleküler alt reseptör grup çalışmaları hızla artıp, ağrı konusunda multimodal analjezinin görüş alanının açılmasına neden olmuştur. Bu da aslında, çoğu zaman doza, kısmen uygulama yeri ve yöntemine bağlı olan, analjezik ajanlara bağlı istenmeyen etkiler nedeni ile iyi sağaltılamayan ağrı sorununun artık daha liberal, hibrid bir yaklaşım benimsememiz gerektiğine işaret etmektedir. Özellikle kronik postoperatif ağrıya dair farkındalığın ötesinde sağaltım politikalarının ayrı bir disiplin halini alıyor olması ve “Enhanced recovery after surgery” ERAS protokollerinin empoze ettiği felsefe ile ağrı sağaltımına daha sofistike bakılması gerektiğini zorunlu kılmaktadır (1-4).

Ağrı; kişisel davranış farklılıkları ile anlam yüklenebilen, zararlı bir deneyim olarak tanımlanabilir. Farklı vücut doğasında; kültürel, cinsiyet, yaşam, ırk, coğrafya, eğitim, dil, dini ve inanç farklılıkları ağrı algısını ve ağrıya verilen cevabı belirleyebilir. Ağrıya daha dayanıklı veya daha hassas insanlardan söz edilebilirken, ağrı eşiği yüksek veya düşük olanlar olarak da tanımlanabilir. Ağrı ile başa çıkma stratejisi de kişisel değişkenlik gösterir. Yukarıda sayılan, vücut doğasını belirleyen, farklılıklar, vücudun ağrı ile başa çıkma stratejilerini de belirler (1).

2-AĞRI PATOFİZYOLOJİSİ

Ağrı tanımı, *Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı’nca (International Association for the Study of Pain=IASP)* ; “Var olan ya da olası doku hasarına

¹ Dr. Öğr. Üyesi Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, hmozmn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0392-9099

Bunun yanında, akut postoperatif ağrının, operasyondan hemen sonra yeterli sağaltılamaması hastaların, orta ve uzun vadede farklı ağrı sendromları, kronik postoperatif ağrı, nöropatik ağrılar ile kliniğe başvurmasına sebep olmaktadır (52-56). Son 2 dekatta özellikle postoperatif ağrı tedavisinde kombine analjezi yöntemleri kullanılmaya başlanmış olması, ağrı tedavisinde yeni bir felsefenin doğmasına yol açmış, kanser ağrısı sağaltımındaki multimodal analjezi uygulamaları, periferik ve nöroaksiyal bloklarda adjuvan ilaçların kullanımını öne çıkarmıştır (69-74).

Ağrılı işlemler sonrası multimodal tedavi yöntemlerinin etkinliği giderek artmaktadır. Multimodal analjezi yaklaşımı, lipozomal bupivacain gibi yeni ilaçların klinik uygulamada yer bulması, dexmedetomidin gibi yeni ve neostigmin, deksametazon, magnezyum, ketalar gibi eski ilaçların yeni anlayış ile kullanımı yetersiz ağrı tedavisinde arayış içinde olan klinisyenlere farklı çözümler sunmuştur. Eski ilaçların nöromediatörler üzerinde daha düşük dozlarda etkinliğine dair araştırmalar ağrı tedavisinde yeni çözümler üretmeye yönlendirmiştir. Hastanede yatarak tedavi olan hastaların neredeyse yarıya yakını, tedavi sonu taburculuk sırasında ise hastaların %10 a yakını orta ve ciddi derecede ağrı ile muzdarip olduğu düşünülür ise bu arayış kaçınılmazdır. Son zamanlarda özellikle deksametazon ve dexmedetomidinin rejyonel anestezinin uygulandığı çoğu gününbirlik işlemlerdeki kayda değer belirgin analjeziyi iyileştirici sonuçları lokal anesteziye karışıma adjuvan ilaç eklenmesi düşüncesinin ne kadar çok isabetli olduğunu göstermektedir. Güvenli, hızlı ve kısa etkili bloklar yanında, en az istenmeyen etki ile etkin uzun süreli ağrı tedavisi, multidisipliner olması yanında polifarmasi de gerektiren bir politika ile yürütülmesi gerektiği kaçınılmazdır (50,75,76,77).

Lokal anesteziye ajanın azaltılan dozları ile çalışmanın lokal anesteziye sistemik toksitesinden (LAST) uzaklaşma gibi önemli bir avantajı olmasının periferik sinir ve fasial plan bloklarını da daha güvenle uygulama konforunu getirdiği de unutulmamalıdır. Bu konuda klinik ihtiyacın her geçen gün artması, sürekli yeni çalışmalar, gözden geçirmeler yapılmasına yol açmakta ve bu yeni çözümleri klinik uygulamada güvenle yerleştirme konusunda katkı sunacaktır (78-81).

KAYNAKLAR

1. Robert W.Hurley, Navil M. Elkassanbany ve Christopher L.Wu Acute Postoperative Pain.2512. 2537. Editor-in-Chief .Michael A. Gropper,MD, PhD. Section.IV. 77 . *Miller's Anesthesia* Tenth Edition, 2026 Elsevier
2. Bruce M.Vrooman., Kimberly M. Youngren., İnan N. Kronik Ağrı Tedavisi. 1069-1134. 8 Çeviri editörü Berrin Işık. Morgan&Mikhail. *Klinik Anesteziyoloji*.Güneş Tıp Kitapevleri. 7 baskı.2024

3. Hubli M, Leone C. Clinical neurophysiology of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol.* 2024;179:125-154. doi: 10.1016/bs.irn.2024.10.005. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39580211.
4. Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management. *Korean J Pain* 2018; 31(3): 155-173. **Published online** July 31, 2018 <https://doi.org/10.3344/kjp.2018.31.3.155>
5. Yağcı Ü, Saygin M. Ağrı fizyopatolojisi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University.*2019; 26(2), 209-220. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.444237>
6. Tan E. *Nöropatik Ağrı*. Ankara, Türkiye, Nobel Matbaası, 2009; 1-63.
7. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am.* 2007 Jan;91(1):1-12. doi: 10.1016/j.mcna.2006.10.006. PMID: 17164100. (Tood W)
8. Çevik C. *Medikal Akupunktur*. 2001 Ankara. Promat AŞ. 25-39
9. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009 Oct 16;139(2):267-284. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028. PMID: 19837031; PMCID: PMC2852643.
10. Aydın O.N. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 3(2): 37-48
11. Oğuz G. Preemptive Analgesia. Review. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics.* 2017;10(2):143-149
12. Dahl JB, Moïnche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull.* 2004 Dec 13;71:13-27. doi: 10.1093/bmb/ldh030. PMID: 15596866.
13. Kara İ, Çiçekçi F. Multimodal Analjezi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2017;10(2):150-153
14. Kılıçaslan B, Melek A. Ağrı tedavisinde adjuvan ilaçların kullanımı ve güncel yaklaşımlar. Örnek Çelebi N, editör. *Ağrı Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yenilikler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.45-51
15. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000 Jun 9;288(5472):1765-1769. doi: 10.1126/science.288.5472.1765. PMID: 10846153.
16. Hubli M, Leone C. Clinical neurophysiology of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol.* 2024;179:125-154. doi: 10.1016/bs.irn.2024.10.005. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39580211.
17. McDaniel AL, Dimitrov TN, Bruhl SP, et al. Psychophysics of Pain: A Methodological Introduction. *Pain Manag Nurs.* 2023 Aug;24(4):442-451. doi: 10.1016/j.pmn.2023.02.006. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36948969; PMCID: PMC10440278.
18. Christoph Stein and Andreas Kopf . Management of The Patient with Chronic Pain. Editor-in-Chief .Michael A. Gropper,MD, PhD .*Miller's Anesthesia* Tenth Edition, 2026 Elsevier. Section.IV. 47. 1458. 1475
19. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003 Feb 21;299(5610):1240-1243. doi: 10.1126/science.1078546. PMID: 12595695.
20. Jaffal S, Khalil R. Targeting nerve growth factor for pain relief: pros and cons. *Korean J Pain.* 2024 Oct 1;37(4):288-298. doi: 10.3344/kjp.24235. Epub 2024 Sep 26. PMID: 39322310; PMCID: PMC11450303.
21. Xu, Feng et al. "COMT gene variants and β -endorphin levels contribute to ethnic differences in experimental pain sensitivity." *Molecular Pain* 16 (2020): n. pag.
22. Zeng j Zeng X, Powell R, Woolf CJ. Mechanism-based nonopioid analgesic targets. *J Clin Invest.* 2025 Jun 2;135(11):e191346. doi: 10.1172/JCI191346. PMID: 40454476; PMCID: PMC12126239.
23. Korczeniewska OA, Kuo F, Huang CY, et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase is associated with individual differences in conditioned pain modulation in healthy subjects. *J Gene Med.* 2021 Nov;23(11):e3374. doi: 10.1002/jgm.3374. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34156736; PMCID: PMC9926975.

24. Andersen S, Skorpen F. Variation in the COMT gene: implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics*. 2009 Apr;10(4):669-684. doi: 10.2217/pgs.09.13. PMID: 19374521.
25. Belfer I, Segall S. COMT genetic variants and pain. *Drugs Today (Barc)*. 2011 Jun;47(6):457-67. doi: 10.1358/dot.2011.47.6.1611895. PMID: 21695287.
26. Zheng Q, Xie W, Lückemeyer DD et al. Synchronized cluster firing, a distinct form of sensory neuron activation, drives spontaneous pain. *Neuron*. 2022;110(2):209-220. doi: 10.1016/j.neuron.2021.10.019
27. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693-702.
28. Sommer C, Leinders M, Üçeyler et al. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*. 2018;159(3):595-602.
29. Inyang KE, Szabo-Pardi T, Wentworth E, et al. The antidiabetic drug metformin prevents and reverses neuropathic pain and spinal cord microglial activation in male but not female mice. *Pharmacol Res*. 2019;139:1-16.
30. Fan CY, McAllister BB, Stokes-Heck S, et al. Divergent sex-specific pannexin-1 mechanisms in microglia and T cells underlie neuropathic pain. *Neuron*. 2025;113(6):896-911.
31. Midavaine É, Moraes BC, Benitez J, et al. Meningeal regulatory T cells inhibit nociception in female mice. *Science*. 2025;388(6742):96-104.
32. Belfer I, Segall SK, Lariviere WR, et al. Pain modality and sex-specific effects of COMT genetic functional variants. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1368-1376. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.028. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23701723; PMCID: PMC3700530.
33. Zeng j Zeng X, Powell R, Woolf CJ. Mechanism-based nonopioid analgesic targets. *J Clin Invest*. 2025 Jun 2;135(11):e191346. doi: 10.1172/JCI191346. PMID: 40454476; PMCID: PMC12126239.
34. Kamei T, Kudo T, Yamane H, et al. Unique electrophysiological property of a novel Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 sodium channel blocker, ANP-230. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024;721:150126.
35. Kesmati M, Torabi M. Interaction between analgesic effect of nano and conventional size of zinc oxide and opioidergic system activity in animal model of acute pain. *Basic Clin Neurosci*. 2014;5(1):80-87.
36. Jahangiri L, Kesmati M, Najafzadeh H, et al. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effect of nanoparticles of magnesium oxide in mice with and without ketamine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(20):2706-2710.
37. Franz-Montan M, Silva AL, Cogo K, et al. Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia of human oral mucosa. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1528-1531.(76)
38. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1079-1151.
39. Harrison C. Vertex's opioid-free drug for acute pain wins FDA approval. *Nat Biotechnol*. 2025;43(3):287-289.
40. Kingwell K. NaV 1.8 inhibitor poised to provide opioid-free pain relief. *Nat Rev Drug Discov*. 2025;24(1):3-5.
41. Zamponi GW. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):19-34.
42. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs*. 2010;24(10):867-881.
43. Kornhuber J, Bleich S, Wiltfang J, et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg²⁺ block via activation of voltage independent potassium channels. Rapid communication. *J Neural Transm (Vienna)*. 1999;106(9-10):857-867

44. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25575710; PMCID: PMC4493167.
45. Tümer M, Canbay Ö. Akut ağrıda güncel yaklaşımlar. Örnek Çelebi N, editör. *Ağrı Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yenilikler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1222.
46. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Dec;23(6):697-703. doi: 10.1097/ACO.0b013e-32833fad0a. PMID: 20847690.
47. Yağcı Ü, Saygin M. Ağrı fizyopatolojisi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University* . 2019;26(2): 209–220.
48. Landau R, Sultan P. Neuraxial anesthesia and pain management for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2026 Jan;233(6S):S135-S152. doi: 10.1016/j.ajog.2025.05.018. Epub 2025 Aug 16. PMID: 40888444.
49. Joshi GP. Rational Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2023 Aug;27(8):227-237. doi: 10.1007/s11916-023-01137-y. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37405552.
50. Kalagac Fabris L. Pro And Contra On Adjuvants To Neuroaxial Anesthesia And Peripheral Nerve Blocks. *Acta Clin Croat.* 2022 Sep;61(Suppl 2):57-66. doi: 10.20471/acc.2022.61.s2.07. PMID: 36824635; PMCID: PMC9942472.
51. Ollosu M, Tripodi VF, Bonu A, et al. Efficacy and safety of intrathecal adjuvants for perioperative management of cesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2026 Apr 2;51(4):385-403. doi: 10.1136/rapm-2024-106345. PMID: 40147822.
52. Axelsson K, Gupta A. Local anaesthetic adjuvants: neuraxial versus peripheral nerve block. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):649-654. doi: 10.1097/ACO.0b013e32832ee847. PMID: 19593120.
53. Corley JA, Charalambous LT, Mehta VA, et al. Perioperative Pain Management for Elective Spine Surgery: Opioid Use and Multimodal Strategies. *World Neurosurg.* 2022 Jun;162:118-125. e1. doi: 10.1016/j.wneu.2022.03.084. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339713.
54. Martinez V, Lehman T, Lavand'homme P, et al. Chronic postsurgical pain: A European survey. *Eur J Anaesthesiol.* 2024 May 1;41(5):351-362. doi: 10.1097/EJA.0000000000001974. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38414426; PMCID: PMC10990022
55. Meissner W, Zaslansky R. A survey of postoperative pain treatments and unmet needs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):269-286. doi: 10.1016/j.bpa.2019.10.003. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31785713.
56. Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management. *Korean J Pain.* 2018 Jul;31(3):155-173. doi: 10.3344/kjp.2018.31.3.155. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30013730; PMCID: PMC6037807.
57. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):588-593. doi: 10.1097/ACO.0b013e328330373a. PMID: 19606021
58. Ghrab B E, Maatoug, Kallel N, et al. Does combination of intrathecal magnesium sulfate and morphine improve postcaesarean section analgesia? *Ann Fr Anesth Reanim*, 28(5): 454-459.
59. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010 Aug;9(8):807-819. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5. PMID: 20650402.
60. Rezvani Habibabadi M, Safaei M, Rezaei A. The Assessment of Marcaine Versus Meperidine for Spinal Anesthesia in Anorectal Surgery. *Anesth Pain Med*, 13(5): e136871.
61. Ibrahim M, Gomaa E. Efficacy of midazolam addition to local anesthetic in peribulbar block. *Anaesthesist* 68, 143–151 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0525-3>

62. Turan A, Sessler DI. Steroids to ameliorate postoperative pain. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):457-459. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822a2871. PMID: 21792052.
63. De Oliveira Jr GS, Almeida MD, Benzon HT, et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115:575–588.
64. Kanserde ağrı fizyopatolojisi. Aşkınturan S, Akyüz Yıldırım A, Ünal Çevik I. SacitGüleç M, Köknel Talu G, Şenel G. *Kanser Ağrısı*. Akademisyen Kitabevi; 2023 (1-17)
65. Ozmen H, Gulec S, Tanrıverdi B. Spinal Anesteziye % 0.5 lik Hiperbarik Bupivakaine Eklenen Neostigminin Anestezi Kalitesi, Hemodinami ve Analjezi Üzerine Etkileri. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2014;36(3):5-12
66. Lauretti, G. R. The evolution of spinal/epidural neostigmine in clinical application: Thoughts after two decades. *Saudi J Anaesth*, 9(1): 71–81.
67. Joshi-Khadke S, Khadke V V, Patel S J, et al. Efficacy of spinal additives neostigmine and magnesium sulfate on subarachnoid block. *Anesth Essays Res*, 9: 63-71.
68. Katz D, Hamburger J, Gutman D, et al. The Effect of Adding Subarachnoid Epinephrine to Hyperbaric Bupivacaine and Morphine. *Anesth Analg*, 127(1): 171-178.
69. Corley JA, Charalambous LT, Mehta VA. et al. Perioperative Pain Management for Elective Spine Surgery: Opioid Use and Multimodal Strategies. *World Neurosurg*. 2022 Jun;162:118-125. e1. doi: 10.1016/j.wneu.2022.03.084. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339713.
70. Paśnicki M, Król A, Kosson D, et al. The Safety of Peripheral Nerve Blocks: The Role of Triple Monitoring in Regional Anaesthesia, a Comprehensive Review. *Healthcare* (Basel). 2024 Apr 1;12(7):769. doi: 10.3390/healthcare12070769. PMID: 38610191; PMCID: PMC11011500.
71. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):807-19. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5. PMID: 20650402.
72. Sandy-Hindmarch OP, Chang PS, Scheuren PS, et al. The local molecular signature of human peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2025 May 1;166(5):1143-1156. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003472. Epub 2024 Nov 25. PMID: 39588776; PMCID: PMC12004989
73. Pascarella G, Ruggiero A, Garo ML, et al. Intrathecal dexamethasone as an adjuvant for spinal anesthesia: a systematic review. *Minerva Anestesiol*, 2024. 90(7-8): 662-671.
74. Cansian JM, D'Angelo Giampaoli AZ, Immich LC, et al. The efficacy of buprenorphine compared with dexmedetomidine: a meta-analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2024; 74(6): 844557.
75. American Society of Anesthesiologists. Statement on the Use of Adjuvant Medications and Management of Intraoperative Pain During Cesarean Delivery. 2026. <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-the-use-of-adjuvant-medications-and-management-of-intraoperative-pain-during-cesarean-delivery>
76. Lyndon S. Pathophysiology of Chronic Pain. *Clin J Pain*. 2026 Jun 1;42(6):e1362. doi: 10.1097/AJP.0000000000001362. PMID: 41614224
77. Nijs K, Ruetten J, Van de Velde M, et al. Regional anaesthesia for ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2023 Sep;37(3):397-408. doi: 10.1016/j.bpa.2022.12.001. Epub 2022 Dec 16. PMID: 37938085
78. Prabhakar A, Lambert T, Kaye RJ, et al. Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Dec;33(4):415-423. doi: 10.1016/j.bpa.2019.06.001.
79. Lorato SS, Reshad S, Seifu E, et al. Comparison of intrathecal bupivacaine with tramadol and bupivacaine with dexamethasone for post cesarean section pain relief extension in elective cesarean sections under spinal anesthesia in resource limited setup: prospective observational study. *Ann Med Surg* (Lond). 2025 Mar 5;87(3):1159-1164. doi: 10.1097/MS9.0000000000003056. PMID: 40213260; PMCID: PMC11981291.

80. Essayas A, Legesse M, Tila M, et al. Effects of 4 mg and 8 mg Dexamethasone Added to Intrathecal Bupivacaine on Perioperative Analgesia Among Adult Orthopedic Patients at Sodo Christian Hospital: A Prospective Cohort Study. *Pain Res Manag.* 2024 Oct 30;2024:8872988. doi: 10.1155/2024/8872988. PMID: 39512893; PMCID: PMC11540886
81. Limerick G, Christo DK, Tram J, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Evidence-Based Advances in Concepts and Treatments. *Curr Pain Headache Rep.* 2023 Sep;27(9):269-298. doi: 10.1007/s11916-023-01130-5. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421541.

Bölüm 2

SPİNAL ANESTEZİDE ADJUVAN İLAÇLAR

Harun ÖZMEN¹

1-SPİNAL ANESTEZİ VE ADJUVAN İLAÇLARIN GEÇMİŞİ

Spinal anestezi Corning'in 1890'da ilk uygulama olarak tarihe geçen, sonradan spinal anestezi olarak tanımlanacak işlemi ile anılır. Bier, bundan 8 yıl sonra 1898'de kokain kullanarak yaptığı subaraknoid bloğun sonunda, işlemi spinal anestezi uygulaması olarak tanımlar ve postspinal baş ağrısı semptomlarından söz ettiği bilinir. Vazokonstriktör ajanların 1911'den önce spinal anesteziye lokal anestetik ajan ile kullanılmasına dair denemelerden bahsedilmektedir. Pitkin o güne kadar spinal anesteziye kullanılan ve suçlanan vazokonstriktör ajanlara dair kapanan defteri açmıştır; 1940'da, epinefrin başta olmak üzere efedrin ve fenilefrin gibi vazokonstriktör ajanların, spinal anesteziye yararlı etkileri ve düşürülen konsantrasyonları ile azaltılan nörotoksiteleri tekrar tartışılır olmuştur. Bonica, 1951'de, epinefrin için 1:10000 dilüsyonun optimal blok süresi uzamasını sağladığını açıklar (1-6). Spinal anesteziye sonradan çokça konuşulacak opioidlerin, 1990 lı yılların başında, rejyonel anesteziye lokal anestetikler ile kombinasyonunun anestezi kalitesini artırması ile klinik uygulamalarda ciddi faydalar sağlamıştır. Yaksh, spinal kolinomimetik ilaçların uygulanmasını takiben antinöseptif etkinin görüldüğünü tanımlayarak analjezinin patofizyolojisine yeni bakış açıları getirecek belki de ilk çalışmaya imza atmıştır (7). Neostigminin IT olarak uygulanmasına dair, gönüllü insan ve terminal kanserli hastalarda çalışmalar başlamış, neostigminin güvenli olduğuna dair sonuçları paylaşılmıştır (8). Nöroseptörden Adelta ve C sinir lifleri ile medulla spinalise, oradan talamus ve kortikal üst merkezlere ulaşan ağrı duyusu, yorumlandıktan sonra, inen inhibitör yollar ve kontralateral yollar ile modüle edilir.

Yorumlanan ağrı duyusu son çıktı olarak algılanır ve santral, periferik nöroendokrin, somatik, moleküler düzeyde etkileri ile anlamlandırılır (10-16). Lauretti'nin cesaret verici ve çok önemli çalışmaları, IT neostigminin lokal

¹ Dr. Öğr. Üyesi Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, hmozmn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0392-9099

6. KLİNİK UYGULAMA İÇİN NOTLAR

- Literatüre giren çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre bugün için intratekal opioidler, alfa-2 agonistler ve deksametazon analjezi kalitesine katkı sunan ve analjezi süresinde belirgin artışı sağlayan adjuvanlardır.
- Adjuvan seçimi hasta özelliklerine, cerrahi türü ve süresine göre bireyselleştirilmelidir.
- Adjuvan ilaç ile yapılan spinal anestezi uygulamalarında lokal anestezi ajan dozu azaltılmalıdır.
- Lokal anestezi ile kombine edilen adjuvanların formülasyonunun partiküllü olması ve partikül oluşturma ihtimali nörotoksite açısından kullanımını engelleyen en önemli olumsuzluktur.
- Özellikle opioidlerin yer aldığı ilaç kombinasyonlarında lokal anestezi ilaç doz azaltılması güvenliği arttırmış olsa da yine de başta solunum depresyonu, hipotansiyon olmak üzere olası yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.
- En sık dexmedetomidin ve sonra klonidin olmak üzere spinal anestezi de kullanılan alfa-2 agonistlerin hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkilerinin nadir de olsa ciddi kardiyak sorunlara neden olabileceği unutulmamalıdır.
- **Opioidlerden olabildiğince uzaklaşan peroperatif ve postoperative protokollerin, giderek yaygın kullanım bulduğu anestezi pratiğinde, azaltılmış dozlar ile lokal anestezi ve adjuvanların kombine edilerek uygulandığı santral ve periferik bloklar, öncelikle LAST gelişme riskini azaltmaya katkı sunacak, istenmeyen etki sıklığını azaltacak ve yaygınlaşan günü birlik klinik tedavilerde, ERAS politikalarının da vazgeçilmez parçası olacağı umulmaktadır.**

KAYNAKLAR

1. Erdine, S. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestezi, Spinal anestezi. *Sinir Blokları* (Birinci Basım),1993. İstanbul, 49-80, 155-176.
2. Alan J.R. Macfarlane, David W.Hewson, and Richard Brull. Spinal Epidural and Caudal Anesthesia. Gropper, M. A. (Ed.). *Miller's Anesthesia*, 2-Volume Set, Elsevier;10th Edition. 2025. 1267-1304
3. Vincent J. Principles of anesthesiology: general and regional anesthesia. Volume 2. *Spinal Anesthesia Principles*. Lea &Febiger;1993. 1445-1497.
4. Özmen, Harun. "Spinal Anestezi Neostigmin ve Diğer Adjuvan İlaçlar." Akademisyen Yayınları; 2026 - books.akademisyen.net
5. Sakura, S., Sumi, M., Sakaguchi, Y., et al. The addition of phenylephrine contributes to transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesthesiology*.1997; 87(4): 771-778.
6. Werdehausen R, Braun S, Hermanns H, et al. The influence of adjuvants used in regional anesthesia on lidocaine-induced neurotoxicity in vitro. *Reg Anesth Pain Med*. 2011; 36:436-443.

7. Yaksh TL, Dirksen R, Harty GJ. Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. *Eur J Pharmacol.*1985; 117:81–88.
8. Klamt JG, Dos Reis MP, Barbieri Neto J, et al. Analgesic effect of subarachnoid neostigmine in two patients with cancer pain. *Pain.*1996; 66:389–391.
9. Hood, D. D., Mallak, K. A., Eisenach, J. C., et al. Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology*,1993; 78: 301-307
10. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009 Oct16;139(2):267–284. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028. PMID: 19837031; PMCID: PMC2852643.
11. Kılıçaslan B, Melek A. Ağrı tedavisinde adjuvan ilaçların kullanımı ve güncel yaklaşımlar. Örnek Çelebi N, editör. *Ağrı Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yenilikler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021; p.45–51
12. Staikou, C., Paraskeva, A. The effects of intrathecal and systemic adjuvants on subarachnoid block. *Minerva Anesthesiol.*2013; 80(1): 96–112.
13. Pawlowski SA, Gaillard S, Ghorayeb I, et al. A novel population of cholinergic neurons in the macaque spinal dorsal horn for pain therapy. *J Neurosci.*2013; 33:3727–3737.
14. Schechtmann G, Song Z, Ultenius C, et al. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation. *Pain.*2008; 139:136–45.
15. Artico M, Cavallotti C. Catecholaminergic and acetylcholine esterase containing nerves of cranial and spinal dura mater. *Microsc Res Tech.*2001; 53:212–20.
16. Chen SR, Pan HL. Spinal endogenous acetylcholine contributes to the analgesic effect of systemic morphine in rats. *Anesthesiology.*2001; 95:525–30.
17. Lauretti, G. R., Lima, L. C. P. R. The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain: Improvement by association with a peripheral anticholinergic. *Anesth Analg.*1996; 82: 617–620.
18. Lauretti, G. R., Azevedo, V. M. S. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. *Anesth Analg.*1996; 83: 766–770.
19. Klamt JG, Dos Reis MP, Barbieri Neto J, et al. Analgesic effect of subarachnoid neostigmine in two patients with cancer pain. *Pain.*1996; 66:389–391.
20. Bouaziz H, Hewitt C, Eisenach JC. Subarachnoid neostigmine potentiation of alpha 2-adrenergic agonist analgesia. Dexmedetomidine versus clonidine. *Reg Anesth.*1995; 20:121–127.
21. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in vaginoplasty. *Anesth Analg.*1996; 82:1182–1187.
22. Gürün, M. S., Leinbach, R., Moore, L., et al. Studies on the safety of Glucose and Neostigmine Paraben-Containing for Intrathecal Administration. *Anesth Analg.*1997; 85: 317–323.
23. Altıntaş, F., Tunali, Y., Utku, T., et al. Spinal anestezide bupivakain + neostigmin uygulaması. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Mecmuası.*1997; 25: 313–317.
24. American Society of Anesthesiologists. Statement on the Use of Adjuvant Medications and Management of Intraoperative Pain During Cesarean Delivery.2026 <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-the-use-of-adjuvant-medications-and-management-of-intraoperative-pain-during-cesarean-delivery>
25. Kalagac Fabris, L. Pro and contra on adjuvants to neuroaxial anesthesia and peripheral nerve blocks. *Acta clin croat.*2022; 61(suppl 2): 57–66
26. Prochazka J, Hejcl A, Prochazkova L. Intrathecal midazolam as supplementary analgesia for chronic lumbar pain--15 years' experience. *Pain Med.* 2011 Sep;12(9):1309–15. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01218.x. PMID: 21914117.
27. Shadangi BK, Garg R, Pandey R, et al. Effects of intrathecal midazolam in spinal anaesthesia: a prospective randomised case control study. *Singapore Med J.* 2011 Jun;52(6):432–435. PMID: 21731996.

28. Pascarella G, Ruggiero A, Garo ML, et al. Intrathecal dexamethasone as an adjuvant for spinal anesthesia: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.*2024; 90(7-8): 662-671.
29. Lauretti, G. R. The evolution of spinal/epidural neostigmine in clinical application: Thoughts after two decades. *Saudi J Anaesth.*2015; 9(1): 71–81.
30. John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick Çeviri editörü Berrin Işık . Spinal,Epidural ve Kaudal Bloklar. Çeviren: Dr. Nazlı Acu .Morgan & Mikhail . *Klinik Anesteziyoloji* . 7. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri; 2024. 965-1005
31. Paśnicki M, Król A, Kosson D,et al. The Safety of Peripheral Nerve Blocks: The Role of Triple Monitoring in Regional Anaesthesia, Review.*Healthcare*(Basel).2024Apr1;12(7):769 .doi: 10.3390/healthcare12070769. PMID: 38610191; PMCID: PMC11011500.
32. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Jul 1;152(7):691-697.
33. Chen SR, Pan HL. Spinal endogenous acetylcholine contributes to the analgesic effect of systemic morphine in rats. *Anesthesiology.*2001; 95:525–530.
34. Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in terminal cancer pain. *J Clin Anesth.*1999. 11:663–668.
35. Emily E. Sharpe and Hans P. Sviggum . Anesthesia for Obstetrics 1884-1920. Gropper, M. A. (Ed.). *Miller's Anesthesia*, 2-Volume Set, Elsevier;10th Edition. 2025. p.1267-1304
36. Craig HJ. Anaesthetic gases. In: Dundee JW, Clarke RS, McCaughey W, editors. *Clinical Anesthetic Pharmacology*. New York: Churchill Livingstone;1990. pp. 127–136.
37. Hood, D. D., Eisenach, J. C., & Tuttle, R. Phase I Safety Assessment of Intrathecal Neostigmine Methylsulfate in Humans. *Anesthesiology*,1995. 82: 331-343.
38. Hood, D. D., Eisenach, J. C., Tong, C., et al. Cardiorespiratory and Spinal Cord Blood Flow Effects of Intrathecal Neostigmine Methylsulfate, Clonidine and Their Combination in Sheep. *Anesthesiology*,1995; 82: 428-435.
39. Xu Z, Tong C, Eisenach JC. Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. *Anesthesiology*. 1996; 85:107–111.
40. Hwang JH, Hwang KS, Kim JU, et al. The interaction between intrathecal neostigmine and GABA receptor agonists in rats with nerve ligation injury. *Anesth Analg.* 2001;93:1297–1303.
41. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, et al. A multi-center study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1998; 89:913–918.
42. Altıntaş, F., Tunali, Y., Utku, T.,et al. Spinal anesteziye bupivakain + neostigmin uygulaması. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Mecmuası.*1997; 25: 313-317.
43. Yoganarasimha, N., Raghavendra, T. R., Amitha, S., et al. A comparative study between intrathecal clonidine and neostigmine with intrathecal bupivacaine. *Indian J Anaesth.* 2014; 58: 43-47.
44. Ozmen H, Gulec S, Tanrıverdi B. Spinal Anesteziye % 0.5 lik Hiperbarik Bupivakaine Eklenen Neostigminin Anestezi Kalitesi, Hemodinami ve Analjezi Üzerine Etkileri. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2014;36(3):5-12
45. Tan P-H, Kuo J-H, Liu K, et al. Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of postinguinal hemiorrhaphy pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44:1056–1060
46. Gupta A, Saha U. Spinal anesthesia in children: A review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014 Jan;30(1):10-18. doi: 10.4103/0970-9185.125687. PMID: 24574586; PMCID: PMC3927267.)
47. Klamt JG, Dos Reis MP, Barbieri Neto J, et al. Analgesic effect of subarachnoid neostigmine in two patients with cancer pain. *Pain.*1996; 66:389–391.
48. Khan ZH, Hamidi S, Miri M, et al. Post-operative pain relief following intrathecal injection of acetylcholine esterase inhibitor during lumbar disc surgery: a prospective double blind randomized study. *J Clin Pharm Ther.* 2008 Dec;33(6):669-675. doi: 10.1111/j.1365-2710.2008.00968.x. PMID: 19138245.

49. Ollosu M, Tripodi VF, Bonu A, et al. Efficacy and safety of intrathecal adjuvants for perioperative management of cesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2026 Apr 2;51(4):385-403. doi: 10.1136/rapm-2024-106345. PMID: 40147822.
50. Ghrab, B. E., Maatoug, M., Kallel, N., et al. Does combination of intrathecal magnesium sulfate and morphine improve postcaesarean section analgesia? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(5): 454-459.
51. Katz, D., Hamburger, J., Gutman, D., et al. The Effect of Adding Subarachnoid Epinephrine to Hyperbaric Bupivacaine and Morphine. *Anesth Analg.*2018; 127(1): 171-178.
52. Jain, A. Jain, K., Bhardawaj, N. Analgesic efficacy of low-dose intrathecal neostigmine in combination with fentanyl and bupivacaine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28: 486–490.
53. Subedi A, Biswas BK, Tripathi M, et al. Analgesic effects of intrathecal tramadol in patients undergoing caesarean section: a randomised, double-blind study. *Int J Obstet Anesth.* 2013 Nov;22(4):316-321. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.05.009. Epub 2013 Aug 17. PMID: 23962470
54. Li B, Wang H, Gao C. Bupivacaine in combination with fentanyl or sufentanil in epidural/intrathecal analgesia for labor: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2015 May;55(5):584-591. doi: 10.1002/jcph.453. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25535687.
55. Gurnal P, Fecek C, Hendrix JM, et al. Spinal Opioids in Anesthetic Practice. [Updated 2025 Dec 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564409/>.
56. Landau R, Sultan P. Neuraxial anesthesia and pain management for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2026 Jan;233(6S):S135-S152. doi: 10.1016/j.ajog.2025.05.018. Epub 2025 Aug 16. PMID: 40888444.
57. Feng, L. S., Hong, G., Yan, Z., et al. Intrathecal Sufentanil Does Not Reduce Shivering During Neuraxial Anesthesia: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.*2016; 22: 258-266.
58. Kanawati, S., Barada, M. A., Naja, Z., et al. Comparison of clinical effects of meperidine and sufentanil added to 0.5% hyperbaric bupivacaine. *J Anesth.* 2022; 36, 201–209.
59. Pryn A, Young S. Intrathecal diamorphine. *Anaesthesia.* 2005 Aug;60(8):820-821.
60. Fidan, H., Ela, Y., Altunel, L., et al. Meperidine, as an effective adjuvant agent in unilateral spinal anaesthesia for knee arthroscopy. *Eur J Gen Med.*2008; 5(1): 36-41
61. Azemati S, Zarghami A, Jouybar R, et al. Analgesic Characteristics of Bupivacaine Alone and in Combination with Dexmedetomidine or Meperidine in Spinal Anesthesia during Cesarean Section: A Double-Blind Randomized Clinical Trial Study. *Pain Res Manag.* 2022 Jul 18;2022:5111214. doi: 10.1155/2022/5111214. PMID: 35899020; PMCID: PMC9314158.
62. Rezvani Habibabadi, M., Safaee, M., Rezaei, A. The Assessment of Marcaine Versus Meperidine for Spinal Anesthesia in Anorectal Surgery. *Anesth Pain Med.*2023; 13(5): e136871.
63. Guarnieri, M., Brayton, C., DeTolla, L., et al. Safety and efficacy of buprenorphine for analgesia in laboratory mice and rats. *Lab Anim (NY).*2012; 41(11): 337-343.
64. Rabiee SM, Alijanpour E, Jabbari A, et al. Benefits of using intrathecal buprenorphine. *Caspian J Intern Med.* 2014 Summer;5(3):143-147.
65. Pergolizzi, J. V. Jr, Raffa, R. B. Safety And Efficacy Of The Unique Opioid Buprenorphine For The Treatment Of Chronic Pain. *J Pain Res.* 2019;12: 3299-3317.
66. Cansian, J. M., D'Angelo Giampaoli, A. Z., et al. The efficacy of buprenorphine compared with dexmedetomidine: a meta-analysis. *Braz J. Anesthesiol.* 2024;74(6): 844557.
67. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923. doi: 10.2165/00003088-200443130-00004. PMID: 15509185.
68. Subedi A, Biswas BK, Tripathi M, et al. Analgesic effects of intrathecal tramadol in patients undergoing caesarean section: a randomised, double-blind study. *Int J Obstet Anesth.* 2013 Nov;22(4):316-321. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.05.009. Epub 2013 Aug 17. PMID: 23962470
69. Afolayan JM, Olajumoke TO, Amadasun FE, et al. Intrathecal tramadol versus intrathecal fentanyl for visceral pain control during bupivacaine subarachnoid block for open appendicec-

- tomy. *Niger J Clin Pract.* 2014 May-Jun;17(3):324-330. doi: 10.4103/1119-3077.130234. PMID: 24714011.
70. Ozer S, Turk HS. Evaluation of Anesthetic and Analgesic Effects of Intrathecal Administration of Tramadol vs Fentanyl. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bul.* 2019 Mar 21;53(1):16-20. doi: 10.14744/SEMB.2018.19327. PMID: 33536820; PMCID: PMC7847724
71. Lorato SS, Reshad S, Seifu E, et al. Comparison of intrathecal bupivacaine with tramadol and bupivacaine with dexamethasone for post cesarean section pain relief extension in elective cesarean sections under spinal anesthesia in resource limited setup: prospective observational study. *Ann Med Surg (Lond).* 2025 Mar 5;87(3):1159-1164. doi: 10.1097/MS9.0000000000003056. PMID: 40213260; PMCID: PMC11981291.
72. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, et al. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg.* 2017 Jan;124(1):44-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000001683. PMID: 27861439.
73. Umeda E, Aramaki Y, Mori T, et al. Muscarinic receptor subtypes modulate the release of [3H]-noradrenaline in rat spinal cord slices. *Brain Res Bull.* 2006; 70:99-102.
74. Rambhia MT, DeLeon AM, Bauchat J, et al. Effects of Adding Intrathecal Epinephrine to Spinal Anesthesia on Anesthesia-Related Cesarean Delivery Outcomes: Should We Reconsider Its Use? *Cureus.* 2023 Sep 13;15(9):e45147. doi: 10.7759/cureus.45147. PMID: 37711273; PMCID: PMC10498415.
75. 2018 | Katz, D., Hamburger, J., Gutman, D., et al. The Effect of Adding Subarachnoid Epinephrine to Hyperbaric Bupivacaine and Morphine. *Anesth Analg.* 2018; 127(1): 171-178.
76. de Oliveira GS Jr, Balliu B, Nader A, McCarthy RJ. Dose-ranging effects of intrathecal epinephrine on anesthesia/analgesia: a meta-analysis and metaregression of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2012 Jul-Aug;37(4):423-432. doi: 10.1097/AAP.0b013e318251fce1. PMID: 22609645.
77. Agarwal, D., Chopra, M., Mohta, M., et al. Clonidine as an adjuvant to hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in elderly patients. *Saudi J Anaesth.* 2014; 8(2): 209-214
78. Lothe, A., Li, P., Tong, C., et al. Spinal cholinergic, Alpha-2 adrenergic interactions in analgesia and hemodynamic control. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270(3): 1301-1306.
79. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, Tong C. Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology.* 1996; 85:315-325
80. Yoon MH, Choi JI, Kwak SH. Characteristic of interactions between intrathecal gabapentin and either clonidine or neostigmine in the formalin test. *Anesth Analg.* 2004; 98:1374-1379.
81. Yoganarasimha, N., Raghavendra, T. R., Amitha, S., et al. A comparative study between intrathecal clonidine and neostigmine with intrathecal bupivacaine. *Indian J Anaesth.* 2014; 58: 43-47.
82. Yallapragada, S. V., Vemuri, N. N., Shaik, M. S. Effect of adding clonidine to intrathecal bupivacaine on the quality of subarachnoid block. *Anesth Essays Res.* 2016; 10(3): 451-454.
83. Routray SS, Raut K, Pradhan A, et al. Comparison of Intrathecal Clonidine and Fentanyl as Adjuvant to Hyperbaric Bupivacaine in Subarachnoid Block for Lower Limb Orthopedic Surgery. *Anesth Essays Res.* 2017 Jul-Sep;11(3):589-593. doi: 10.4103/aer.AER_91_17. PMID: 28928553; PMCID: PMC5594772.
84. Lao C, Zhu M, Yang Y, et al. The Influence of Dexmedetomidine as an Adjuvant in Intrathecal Labor Analgesia: A Multicenter Study on Efficacy and Maternal Satisfaction. *J Clin Pharmacol.* 2024 Jan;64(1):111-117. doi: 10.1002/jcph.2335. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37566902.
85. Jain A, Mittal A, Sharma S, et al. Comparative Evaluation of Intrathecal Dexmedetomidine and Fentanyl as an Adjuvant for Combined Spinal-Epidural Analgesia for Labor. *Anesth Essays Res.* 2022 Apr-Jun;16(2):197-202. doi: 10.4103/aer.aer_73_22. Epub 2022 Aug 19. PMID: 36447912; PMCID: PMC9701333.
86. Azemati, S., Zarghami, A., Jouybar, R., et al. Analgesic Characteristics of Bupivacaine with Dexmedetomidine or Meperidine. *Pain Res.Manag.* 2022; 5111214

87. Tantry TP, Shetty V, Deepak A, et al. Efficacy and safety of adjuvant intrathecal dexamethasone during spinal anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Anaesth*. 2024 Jul-Sep;18(3):417-428. doi: 10.4103/sja.sja_112_24. Epub 2024 Jun 4. PMID: 39149747; PMCID: PMC11323928.
88. Bani-Hashem N, Hassan-Nasab B, Pour E A, et al. Addition of intrathecal Dexamethasone to Bupivacaine for spinal anesthesia. *Saudi J Anaesth*. 2011; 5(4): 382-386.
89. Pascarella G, Ruggiero A, Garo ML, et al. Intrathecal dexamethasone as an adjuvant for spinal anesthesia: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2024; 90(7-8): 662-671.
90. Lorato SS, Reshad S, Seifu E, et al. Comparison of intrathecal bupivacaine with tramadol and bupivacaine with dexamethasone for post cesarean section pain relief extension in elective cesarean sections under spinal anesthesia in resource limited setup: prospective observational study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 Mar 5;87(3):1159-1164. doi: 10.1097/MS9.0000000000003056. PMID: 40213260; PMCID: PMC11981291.
91. Essayas A, Legesse M, Tila M, et al. Effects of 4 mg and 8 mg Dexamethasone Added to Intrathecal Bupivacaine on Perioperative Analgesia Among Adult Orthopedic Patients at Sodo Christian Hospital: A Prospective Cohort Study. *Pain Res Manag*. 2024 Oct 30;2024:8872988. doi: 10.1155/2024/8872988. PMID: 39512893; PMCID: PMC11540886.
92. Zhu Y, Shen S, Cui L, et al. Magnesium sulphate and sodium bicarbonate as additives for periarthicular local infiltration analgesia improve pain management after unicompartmental knee arthroplasty: a prospective, double-blind, randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res*. 2024 Nov 18;19(1):764. doi: 10.1186/s13018-024-05233-6. PMID: 39558412; PMCID: PMC11571767.
93. Sharawi N, Bansal P, Williams M, et al. Comparison of Chloroprocaine Versus Lidocaine With Epinephrine, Sodium Bicarbonate, and Fentanyl for Epidural Extension Anesthesia in Elective Cesarean Delivery: A Randomized, Triple-Blind, Noninferiority Study. *Anesth Analg*. 2021 Mar 1;132(3):666-675. doi: 10.1213/ANE.0000000000005141. PMID: 32852294.
94. Prabhakar A, Lambert T, Kaye RJ, et al. Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Dec;33(4):415-423. doi: 10.1016/j.bpa.2019.06.001. Epub 2019 Jul 2. Erratum in: *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Dec;35(4):E3-E4. doi: 10.1016/j.bpa.2020.09.002. PMID: 31791560.
95. Fawcett, W. J., Haxby, E. J., & Male, D. A. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999; 83: 302-320.
96. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 2020 Jul 23;12(8):2184. doi: 10.3390/nu12082184. PMID: 32718032; PMCID: PMC7468697
97. Joshi-Khadke S, Khadke V V, Patel S J, et al. Efficacy of spinal additives neostigmine and magnesium sulfate on subarachnoid block. *Anesth Essays Res*. 2015; 9: 63-71.
98. Ghrab B E, Maatoug M, Kallel N, et al. Does combination of intrathecal magnesium sulfate and morphine improve postcaesarean section analgesia? *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(5): 454-459
99. Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, et al. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in terminal cancer pain. *J Clin Anesth*. 1999; 11:663-668.
100. Gebhardt B. Pharmakologie und Klinik der periduralen und intrathekalen Anwendung von Ketamin [Pharmacology and clinical results with peridural and intrathecal administration of ketamine]. *Anaesthesist*. 1994 Nov;43 Suppl 2:S34-40. German. PMID: 7840412.
101. 2000 | Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, et al. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2000; 55(9): 899-904.
102. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med*. 1998 May-Jun;23(3):283-288. doi:10.1016/s1098-7339(98)90056-6. PMID: 9613541.
103. Carpi CA, Neto AGG, Gusmão RA, et al. Intrathecal Morphine Versus Ketamine in Postoperative Pain After Hysterectomy: Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. *J Perianesth*

- Nurs. 2020 Dec;35(6):580-585.e2. doi: 10.1016/j.jopan.2020.06.013. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32855054.
104. Limerick G, Christo DK, Tram J, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Evidence-Based Advances in Concepts and Treatments. *Curr Pain Headache Rep.* 2023 Sep;27(9):269-298. doi: 10.1007/s11916-023-01130-5. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421541.
105. Güleç S, Büyükkidan B, Oral N, et al. Comparison of caudal bupivacaine, bupivacaine-morphine and bupivacaine-midazolam mixtures for post-operative analgesia in children. *European Journal of Anaesthesiology.* 1998; 15: 161-165. <https://doi.org/10.1111/j.0265-0215.1998.00262.x>
106. Chen SR, Pan HL. Activation of muscarinic receptors inhibits spinal dorsal horn projection neurons: Role of GABAB receptors. *Neuroscience.* 2004; 125:141-148.
107. Yoon SY, Kwon YB, Kim HW, et al. A spinal muscarinic M2 receptor-GABAergic disinhibition pathway that modulates peripheral inflammation. *Neuropharmacology.* 2007; 53:677-686
108. Prochazka J, Hejcl A, Prochazkova L. Intrathecal midazolam as supplementary analgesia for chronic lumbar pain-15 years' experience. *Pain Med.* 2011 Sep;12(9):1309-1315. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01218.x. PMID: 21914117.
109. Shadangi BK, Garg R, Pandey R, et al. Effects of intrathecal midazolam in spinal anaesthesia: a prospective randomised case control study. *Singapore Med J.* 2011 Jun;52(6):432-5. PMID: 21731996.
110. Prakash S, Joshi N, Gogia AR, et al. Analgesic Efficacy of Two Doses of Intrathecal Midazolam With Bupivacaine in Patients Undergoing Cesarean Delivery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine.* 2006;31:221-226.
111. Kummer, I., Lüthi, A., Klingler, G., et al. Adjuvant Analgesics in Acute Pain- Evaluation of Efficacy. *Curr Pain Headache Rep.* 2004; 28(9): 843-852.
112. Lyndon S. Pathophysiology of Chronic Pain. *Clin J Pain.* 2026 Jun 1;42(6):e1362. doi: 10.1097/AJP.0000000000001362. PMID: 41614224.
113. Nijs K, Ruetten J, Van de Velde M, et al. Regional anaesthesia for ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2023 Sep;37(3):397-408. doi: 10.1016/j.bpa.2022.12.001. Epub 2022 Dec 16. PMID: 37938085
114. Goma HM, Flores-Carrillo JC, Whizar-Lugo VM. Spinal Additives in Subarachnoid Anaesthesia for Cesarean Section [Internet]. *Topics in Spinal Anaesthesia.* InTech; 2014. <https://doi.org/10.5772/58851>
115. 2015 | Abdolmohammadi S, Héту P O, Néron A, et al. Efficacy of an intrathecal multidrug infusion for pain control: A report of three cases. *Pain Res Manag.* 2015; 20(3): 118-122.
116. Limerick G, Christo DK, Tram J, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Evidence-Based Advances in Concepts and Treatments. *Curr Pain Headache Rep.* 2023 Sep;27(9):269-298. doi: 10.1007/s11916-023-01130-5. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421541

Bölüm 3

EPİDURAL BLOK UYGULAMALARINDA ADJUVANLAR

Sevgi AKBULUT ASUBAY¹
Bahar AYDINLI²

1.GİRİŞ VE GENEL İLKELER

Epidural anestezinin keşfi daha önce olmasına rağmen 1940-1950 yıllarından sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Epidural anesteziyi ilk kullanan kişi James Leonard Corning olarak kabul edilir. Fransız Cathelin ve Sicard epidural anesteziyi belgeleyen ilk iki araştırmacıdır. Edwards ve Hingston kontinü kaudal anesteziyi 1942’de tanımlamışlardır.

1.1.Epidural bölge anatomisi

Epidural bölge; yağ dokusu, venöz pleksuslar, lenfatikler ve spinal sinir köklerini içerir (1). Özellikle epidural aralığın anterolateralinde geniş ve zengin valvsiz venlerden oluşan venöz pleksuslar vardır. Aşağıda pelvik, yukarıda intrakraniyal venlerle, önde intervertebral foramenler yoluyla torasik ve abdominal venlerle doğrudan bağlantılı olup epidural enjeksiyonla verilen lokal anestetik madde ya da hava bu yoldan kalbe ve beyne ulaşabilir. Vena kavada oluşan bir obstrüksiyon azigos vende ve epidural venlerde staza neden olabilir. Özellikle obezlerde, gebelerde ve batin içi basıncı artmış olgularda görülür. Epidural aralıkta arter yoktur. Ancak anterior spinal arterin kollateralleri epidural aralığın lateralinde duraya yakın seyrettiğinden epidural kanülün orta hattan sapması durumunda zedelenabilir. Aynı zamanda torasik ve lomber vertebraları besleyen tek taraflı Adamkiewitz arterinin de zarar görmesi olasıdır (2). Epidural boşluk, yukarıda foramen magnum, aşağıda sakrokoksigeal membran, yanlarda vertebra pediküllerinin periostu ve intervertebral foraminalar, önde posterior longitudinal ligament ve intervertebral diskler ile vertebralardan çıkan sinir kökleriyle, arkada ligamentum flavumla sınırlanmıştır (1). (Şekil 1)

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sevgiakbulut@msn.com, ORCID iD: 0009-0009-2216-8342

² Prof. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drbahar2003@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7062-3137

sistemleri ilaç taşıma teknolojileri olarak hayvan modellerinde umut verici sonuçlar göstermiştir. Yeni teknolojiler, hasta memnuniyeti ve güvenliğini artırma potansiyeli taşımaktadır (10).

Son yıllardaki önemli eğilimlerden biri, geleneksel patern tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors, PRR) dışındaki biyolojik yolları hedefleyen yeni nesil adjuvanların geliştirilmesidir. Bu ajanlar; metabolik düzenlemeler, epigenetik değişiklikler ve hasarla ilişkili moleküler örüntülerin (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) salınımı gibi mekanizmaları kullanarak daha güçlü ve uzun süreli biyolojik yanıt oluşturmayı hedeflemektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları geleceğin önemli araştırma alanlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Genetik yapı, immünolojik özellikler ve diğer bireysel faktörlerin adjuvanlara verilen yanıt üzerindeki etkisinin araştırılması, hastaya özgü daha güvenli ve daha etkili anestezi protokollerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir (8,10,25).

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Santral Sinir Blokları. *Rejyonal Anestezi* içinde. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p. 135-157.
2. Aydın GG. *Atan Kalpte Koroner Arter Baypas Graft Operasyonlarında Torakal Epidural Analjezinin Hasta Konforu ve Miyokardın Korunması Üzerine Etkileri* [Uzmanlık tezi]. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği; 2006.
3. Avila Hernandez AN, Hendrix JM. Epidural Anesthesia. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2026 .01.07.2026 , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542219/> .
4. Jankovic D. *Rejyonal Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi*. (Saffet KARACA, Çev. Ed.). İstanbul: Logos Yayıncılık; 2006.
5. Melzack R. and Wall D. P. *Ağrı Tedavisi El Kitabı*. (Serdar Erdine, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.
6. Zeng S, Li X, Xu H, Ye Q, Li Z, Wang F. The optimal dose of dexmedetomidine as a 0.59% ropivacaine adjuvant for epidural anesthesia in great saphenous varicose vein surgery, based on hemodynamics and anesthesia efficacy: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Front Med*. 2024; 11:1426512. doi:10.3389/fmed.2024.1426512.
7. Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Erdine S (ed.) *Ağrı* içinde. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 150-167.
8. Singhal A, Taksande K. Role of Adjuvants in Enhancing the Efficacy and Duration of Anesthesia Blocks: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(9): e69880. doi:10.7759/cureus.69880.
9. Erdine S., Yücel A. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezik Ajanlar. *Rejyonal Anestezi* içinde. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p. 23-44.
10. Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases*. 2017;5(8):307–323. doi:10.12998/wjcc.v5.i8.307.
11. Keskinbora K. Opioid Analjezikler. Erdine S (ed.) *Ağrı* içinde. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 581-604.
12. Martinez-Velez A, Singh P. Epidural morphine. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2026 (01.07.2026 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541073/>

13. Kampe S, Diefenbach C, Kanis B, Auweiler M, Kiencke P, Cranfield K. Epidural combination of ropivacaine with sufentanil for postoperative analgesia after total knee replacement: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(9):666-671. doi:10.1017/S0265021502001096.
14. Shukla U, Singh D, Singh J, Yadav JBS. Comparative study of epidural dexmedetomidine, fentanyl, and tramadol as adjuvant to levobupivacaine for lower limb orthopedic surgeries. *Cureus.* 2022;14(5):e25225. doi:10.7759/cureus.25225.
15. Delilkan AE, Vijayan R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Anaesthesia.* 1993;48(4):328-331. doi:10.1111/j.1365-2044.1993.tb06955.x.
16. Shaikh SI, Mahesh SB. The efficacy and safety of epidural dexmedetomidine and clonidine with bupivacaine in patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(2):203-209. doi:10.4103/0970-9185.182104.
17. Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J, Singh G, Arora V, Gupta S, Kulshrestha A, Singh A, Parmar SS, Singh A, Goraya SPS. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. *Indian J Anaesth.* 2011;55(2):116-121. doi:10.4103/0019-5049.79883.
18. Gao Y, Chen Z, Huang Y, Sun S, Yang D. Comparison of dexmedetomidine and opioids as local anesthetic adjuvants in patient-controlled epidural analgesia: A meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258151. doi:10.1371/journal.pone.0258151.
19. Feeney JM, Duet SJ, Jones CB, Baffi AJ, Elmalakh SR, Bembenick KN, Shekoohi S, Ahmadzadeh S. Safety and efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in epidural anesthesia for labor analgesia: A narrative review. *Cureus.* 2025;17(3):e80763. doi:10.7759/cureus.80763.
20. Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: current understanding and future trends. *World J Clin Cases.* 2017;5(8):307-323. doi:10.12998/wjcc.v5.i8.307.
21. Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth Analg.* 2002;94(6):1598-1605. doi:10.1097/00000539-200206000-00044.
22. Förster JG, Niemi TT, Aromaa U, Neuvonen PJ, Seppälä TA, Rosenberg PH. Epinephrine added to a lumbar epidural infusion of a small-dose ropivacaine-fentanyl mixture after arterial bypass surgery of the lower extremities. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(9):1106-1113. doi:10.1034/j.1399-6576.2003.00219.x.
23. Edinoff AN, Houk GM, Patil S, Gangapu V, Kaye AJ, Cornett EM, et al. Adjuvant drugs for peripheral nerve blocks: the role of NMDA antagonists, neostigmine, epinephrine, and sodium bicarbonate. *Anesth Pain Med.* 2021;11(3):e117146. doi:10.5812/aapm.117146.
24. Roelants F, Lavand'homme PM. Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor. *Anesthesiology.* 2004;101(2):439-444. doi:10.1097/00000542-200408000-00025.
25. Kalagac Fabris L. Pro and contra on adjuvants to neuroaxial anesthesia and peripheral nerve blocks. *Acta Clin Croat.* 2022;61(Suppl 2):57-66.

Bölüm 4

PERİFERİK BLOK UYGULAMALARINDA ADJUVAN İLAÇLAR

Mehlika KUŞVURAN KURTAY¹
Serkan DOĞRU²

1-GİRİŞ

Periferik sinir blokları, modern anestezi pratiğinde hem cerrahi anestezi hem de postoperatif analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılır ve multimodal analjezi yaklaşımının temel bileşenlerinden biridir. Ultrasonografinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte blok başarısı artmış, lokal anesteziklerin daha düşük hacim ve konsantrasyonlarda hedefe yönelik uygulanması mümkün hâle gelmiştir. Bu gelişmeler, periferik blokların yalnızca ameliyathane içi anestezi tekniği olarak değil, aynı zamanda opioid tüketimini azaltan, erken mobilizasyonu destekleyen ve hasta konforunu artıran bir postoperatif analjezi yöntemi olarak daha fazla kabul görmesini sağlamıştır (1).

Tek doz periferik sinir bloklarının en önemli sınırlılığı, analjezi süresinin kullanılan lokal anesteziğin farmakolojik özellikleriyle kısıtlı olmasıdır. Uzun etkili lokal anestezikler ile dahi bazı cerrahi girişimlerden sonra analjezi süresi, postoperatif ağrının en yoğun olduğu dönemi tam olarak kapsamayabilir. Kateter teknikleri bu soruna etkili bir çözüm sunabilse de uygulama zorluğu, ekipman gereksinimi, enfeksiyon riski ve hasta takibi gibi kısıtlılıkları olabilir. Bu nedenle tek enjeksiyon blokların süresini uzatmaya yönelik stratejiler uzun süredir ilgi çekmektedir (2).

Periferik bloklarda adjuvanlar, lokal anesteziklere eklenerek ya da sistemik yolla uygulanarak blok başlangıcını hızlandırmak, duyuşsal ve motor blok süresini uzatmak, postoperatif analjezi kalitesini artırmak ve ek analjezik gereksinimini

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mehlikakurtay@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-2177-991X

² Prof. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drserkandogru@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0003-1400-7628

Tablo 2. Periferik Bloklarda Adjuvanlardan Klinik Beklentiler (Devamı)

Blok tipi	Adjuvandan temel beklenti	Öne çıkan ajanlar	Dikkat edilmesi gereken noktalar
Gövde blokları	Yüksek hacimli plan bloklarında analjezi süresini artırmak	Deksametazon Seçilmiş olgularda deksmedetomidin	Toplam lokal anestezi doz ve sistemik toksisite riski önemlidir
TAP / rektus kılıf / ESP blokları	Somatik ağrı kontrolünü uzatmak, multimodal analjeziye katkı sağlamak	Deksametazon	Plan bloklarında lokal anestezi hacmi yüksek; güvenlik sınırları dikkatle hesaplanmalıdır

8. SONUÇ

Periferik sinir bloklarında adjuvanlar, uygun hasta ve uygun blok tipinde kullanıldığında analjezi süresini uzatabilen, opioid tüketimini azaltabilen ve multimodal analjezi stratejisini güçlendirebilen yararlı farmakolojik araçlardır. Bununla birlikte hiçbir adjuvan rutin olarak her bloğa eklenmesi gereken standart bir bileşen olarak değerlendirilmemelidir. Klinik karar; cerrahi girişimin ağrı profili, beklenen blok süresi, motor fonksiyon gereksinimi, hasta komorbiditeleri, sistemik yan etki riski birlikte dikkate alınarak verilmelidir.

Mevcut kanıtlar dahilinde deksametazon, etkinlik ve pratik kullanılabilirlik açısından en güçlü seçeneklerden biri olarak öne çıkarken; deksmedetomidin ve klonidin seçilmiş hastalarda yararlı olabilir ancak hemodinamik ve sedatif etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Diğer ajanların çoğunda ise klinik katkı daha sınırlı, güvenlik veya yan etki tartışmaları daha belirgindir. Sonuç olarak adjuvan kullanımında temel hedef maksimum blok süresi değil; yeterli analjezi, minimum risk, erken fonksiyonel iyileşme ve hasta merkezli analjezi planı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Prabhakar A, Lambert T, Kaye RJ, et al. Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019;33(4):415-423.
2. Gola W, Zajac M, Cugowski A. Adjuvants in peripheral nerve blocks - the current state of knowledge. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(4):323-329.
3. Fernández Martín MT, Alvarez Lopez S, Aldecoa Alvarez-Santullano C. Role of adjuvants in regional anesthesia: A systematic review. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2023;70(2):97-107.

4. Kalagac Fabris L. Pro and contra on adjuvants to neuroaxial anesthesia and peripheral nerve blocks. *Acta Clin Croat.* 2022;61(Suppl 2):57-66.
5. G DEC, Levantesi L. Adjuvant drugs: should they always be utilized in multimodal peripheral nerve blocks? *Minerva Anesthesiol.* 2022;88(7-8):535-537.
6. Edinoff AN, Houk GM, Patil S, et al. Adjuvant Drugs for Peripheral Nerve Blocks: The Role of Alpha-2 Agonists, Dexamethasone, Midazolam, and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Anesth Pain Med.* 2021;11(3):e117197.
7. Singhal A, Taksande K. Role of Adjuvants in Enhancing the Efficacy and Duration of Anesthesia Blocks: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2024;16(9):e69880.
8. Schubert AK, Seneviratne V, Stolz J, et al. The effect of adjuvants added to local anaesthetics for single-injection upper extremity peripheral regional anaesthesia: A systematic review with network meta-analysis of randomised trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(9):672-690.
9. Chen Z, Liu Z, Feng C, et al. Dexmedetomidine as an Adjuvant in Peripheral Nerve Block. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1463-1484.
10. Knight JB, Schott NJ, Kentor ML, et al. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(5):598-604.
11. Tan ESJ, Tan YR, Liu CWY. Efficacy of perineural versus intravenous dexamethasone in prolonging the duration of analgesia when administered with peripheral nerve blocks: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(3):255-265.
12. Albrecht E, Renard Y, Desai N. Intravenous versus perineural dexamethasone to prolong analgesia after interscalene brachial plexus block: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br J Anaesth.* 2024;133(1):135-145.
13. Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Optimal Dose of Perineural Dexamethasone to Prolong Analgesia After Brachial Plexus Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2018;126(1):270-309.
14. Holland D, Amadeo RJJ, Wolfe S, et al. Effect of dexamethasone dose and route on the duration of interscalene brachial plexus block for outpatient arthroscopic shoulder surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth.* 2018;65(1):34-45.
15. Kim DH, Liu J, Beathe JC, et al. Interscalene Brachial Plexus Block with Liposomal Bupivacaine versus Standard Bupivacaine with Perineural Dexamethasone: A Noninferiority Trial. *Anesthesiology.* 2022;136(3):434-447.
16. Zufferey PJ, Chaux R, Lachaud PA, et al. Dose-response relationships of intravenous and perineural dexamethasone as adjuvants to peripheral nerve blocks: a systematic review and model-based network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2024;132(5):1122-1132.
17. De Cassai A, Dost B, Bugada D, et al. Safety of clonidine and dexmedetomidine in peripheral nerve blocks: a systematic review of preclinical evidence. *Br J Anaesth.* 2026;136(1):255-265.
18. Pöpping DM, Elia N, Marret E, et al. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2009;111(2):406-415.
19. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, et al. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137312>
20. Desai N, Albrecht E, El-Boghdadly K. Perineural adjuncts for peripheral nerve block. *BJA Educ.* 2019;19(9):276-282.
21. Song L, Tan S, Chen Q, et al. Effect of Fentanyl as an Adjuvant to Brachial Plexus Block for Upper Extremity Surgeries: A Systematic Review and Meta-Analysis of RCTs. *Pain Res Manag.* 2022;2022:8704569.
22. Gaetano D, Brunetti S, Lomonaco V, et al. Magnesium Sulfate as an Adjuvant to Local Anesthetic in Erector Spinae Plane Block: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Life (Basel).* 2026;16(5).

23. Williams BA, Hough KA, Tsui BY, et al. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36(3):225-230.
24. Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, et al. Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2018;65(2):194-206.
25. Zhao WL, Ou XF, Liu J, et al. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant in regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2017;10:1529-1543.
26. Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, et al. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011770.
27. Zorrilla-Vaca A, Li J. Dexamethasone Injected Perineurally is More Effective than Administered Intravenously for Peripheral Nerve Blocks: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* 2018;34(3):276-284.
28. John Reenas, Mckean G, Sarkar RA. Upper Limb Block Anesthesia. [Updated 2023 May 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531460/>
29. Zhao ZF, Du L, Wang DX. Effects of dexmedetomidine as a perineural adjuvant for femoral nerve block: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240561.
30. Reysner M, Reysner T, Janusz P. Dexamethasone as a perineural adjuvant to a ropivacaine popliteal sciatic nerve block for pediatric foot surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2024.
31. Reysner T, Neumann-Podczaska A, Pietraszek P, et al. Reduced Ropivacaine Volume with Perineural Dexamethasone in PENG Block for Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2025;14(24).
32. Singh R, Nazir N, Saxena A, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Bupivacaine in Ultrasound-Guided Pericapsular Nerve Group (PENG) Block for Proximal Femoral Fractures: A Randomised, Single-Centre Controlled Trial. *Cureus.* 2026;18(2):e102853.
33. Sreckovic S, Milovanovic D, Vukman P, et al. The effect of adding dexamethasone to adductor block and IPACK block on acute postoperative, rebound, and chronic pain following knee arthroplasty-1-year follow-up. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1570795.
34. Herman J, Urits I, Eskander J, et al. Adductor Canal Block Duration of Analgesia Successfully Prolonged With Perineural Dexmedetomidine and Dexamethasone in Addition to IPACK Block for Total Knee Arthroplasty. *Cureus.* 2020;12(9):e10566.
35. Chen Q, An R, Zhou J, et al. Clinical analgesic efficacy of dexamethasone as a local anesthetic adjuvant for transversus abdominis plane block: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198923.
36. Sun Q, Liu S, Wu H. Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthetics in Transversus Abdominis Plane Block: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain.* 2019;35(4):375-384.
37. Xiong C, Han CP, Zhao D, et al. Comparing the effects of dexmedetomidine and dexamethasone as perineural adjuvants on peripheral nerve block: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(34):e27064.

Bölüm 5

AĞRI TEDAVİSİNDE ADJUVAN İLAÇLAR

Mevlüt Gökhan SUCU¹

1.GİRİŞ

Kronik ağrı, dünya genelinde yaşam kalitesini bozan, fonksiyonel kayba yol açan ve sağlık sistemleri üzerinde önemli ekonomik yük oluşturan başlıca sağlık sorunlarından biridir (1,2). Günümüzde kronik ağrının yalnızca doku hasarına bağlı gelişen bir semptom olmadığı; periferik ve santral sinir sisteminde meydana gelen nöroplastik değişiklikler, santral sensitizasyon, nöroinflamasyon ve psikososyal etmenlerin birlikte rol aldığı kompleks bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (2,3).

Kronik ağrı tedavisinde temel amaç yalnızca ağrı şiddetini azaltmak değil; hastanın fonksiyonel kapasitesini artırmak, günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir (3). Bu nedenle güncel uluslararası kılavuzlarda, tek bir ilaca dayalı tedavi yerine farklı etki mekanizmalarına sahip farmakolojik ve girişimsel yöntemlerin birlikte kullanıldığı multimodal ağrı yönetimi önerilmektedir (2–4).

Adjuvan analjezikler, primer endikasyonları ağrı tedavisi olmamakla birlikte çeşitli kronik ağrı sendromlarında analjezik etkinlik gösteren ilaçlardır (5). İlk olarak epilepsi, depresyon, hipertansiyon veya inflamatuvar hastalıkların tedavisi amacıyla geliştirilmiş olmalarına rağmen, özellikle nöropatik ağrı ve kanser ağrısı başta olmak üzere birçok kronik ağrı sendromunda etkinlikleri gösterilmiş ve günümüzde ağrı tedavisinin temel bileşenleri arasında yer almışlardır (4–6).

Adjuvan ilaçların analjezik etkileri yalnızca eşlik eden hastalıkların düzelmesine bağlı değildir. Bu ilaçlar ağrı iletiminde görev alan farklı nörofizyolojik mekanizmaları hedef alarak periferik ve santral duyarlılaşmayı azaltmakta, inhibitör ağrı yollarını güçlendirmekte ve nöroinflamasyonu baskılayabilmektedir

¹ Algoloji Uzman Doktoru, Mersin Şehir Hastanesi, Algoloji Kliniği, mgkhsucu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-2633-952X

Ancak hiçbir adjuvan ilaç tüm hasta gruplarında aynı etkinliği göstermemektedir. Bu nedenle tedavi planı; ağrının mekanizması, hastanın klinik özellikleri, komorbiditeleri ve olası yan etkiler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (21,30).

Güncel yaklaşım, tek bir ilaca dayalı tedaviden ziyade farmakolojik, girişimsel ve rehabilitatif yöntemlerin birlikte planlandığı mekanizma temelli multimodal ağrı yönetimini benimsemektedir. Adjuvan ilaçların doğru hasta seçimi ile kullanılması, kronik ağrı tedavisinde daha etkili ve güvenli sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
2. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. *Pain terms and definitions*. Washington (DC): IASP; 2021.
3. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-2097.
4. World Health Organization. WHO guideline for the clinical management of chronic pain in adults. Geneva: World Health Organization; 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081789>
5. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuP-SIG recommendations. *Pain*. 2013;154(11):2249-2261.
6. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606.
7. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982.
8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
9. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
10. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Guideline No. 173. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>
12. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(6):399-409.
13. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005454.
14. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain and fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007115.
15. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *JAMA*. 2013;309(13):1359-1367.
16. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD008242.

17. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-251.
18. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-335.
19. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-2205.
20. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938.
21. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin: Calcium channel $\alpha 2\delta$ ligands. *Pain*. 2009;142(1-2):13-16.
22. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016;87(2):220-228.
23. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):784-796.
24. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice Parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2008;71(15):1183-1190.
25. Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, et al. Tolerability of new antiepileptic drugs: A network meta-analysis. *CNS Drugs*. 2013;27(9):759-776.
26. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-819.
27. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. **Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD006044.
28. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. **Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia: an overview of Cochrane reviews**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD010567.
29. Knezevic NN, Jovanovic F, Voronov D, et al. Do corticosteroids still have a place in the treatment of chronic pain? *Front Pharmacol*. 2018;9:1229.
30. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(3):175-200.
31. Kennedy DJ, Plastaras CT, Casey E, et al. Comparative effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injections with particulate versus nonparticulate corticosteroids for lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation. *Pain Med*. 2014;15(4):548-555.
32. Rathmell JP, Benzon HT, Dreyfuss P, et al. Safeguards to prevent neurologic complications after epidural steroid injections. *Anesthesiology*. 2015;122(5):974-984.
33. Kim D, Brown J. Efficacy and safety of lumbar epidural dexamethasone versus methylprednisolone in the treatment of lumbar radiculopathy: a comparison of soluble versus particulate steroids. *Clin J Pain*. 2011;27(6):518-522.
34. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191.
35. Delaney FT, Pingree MJ, Smuck M, et al. An update on epidural steroid injections: is there still a role for particulate corticosteroids? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023;36(5):603-609.
36. Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(3):379-388.
37. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357-367.
38. Yang Y, Maher DP, Cohen SP. Emerging concepts on the use of ketamine for chronic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(2):135-146.
39. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):521-546.

40. Zhao J, Wang Y, Wang D. The effect of ketamine infusion in the treatment of complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(2):12.
41. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(5):456-466.
42. Ferraro MC, Bell RF, Cooper TE, et al. Ketamine and other NMDA receptor antagonists for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025.
43. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha-2 adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review. *Anesthesiology.* 1996;85(3):655-674.
44. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog.* 2015;62(1):31-39.
45. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2017;118(2):167-181.
46. Bahari Z, Meftahi GH. Spinal alpha-2 adrenoceptors and neuropathic pain modulation. *Br J Pharmacol.* 2019;176(14):2366-2381.
47. Abdallah FW, Dwyer T, Chan VW, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block. *Anesthesiology.* 2016;124(3):683-695.
48. Albrecht E, Vorobeichik L, Jacot-Guillarmod A, et al. Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block: systematic review and indirect meta-analysis. *Anesth Analg.* 2019;128:543-554.
49. Horvat S, Goren O, Vlainich R, et al. Intravenous lidocaine for treatment of chronic pain: a retrospective cohort study. *J Pain Res.* 2022;15:3721-3730.
50. Lee JH, Kim YC, Shin HY, et al. Intravenous lidocaine infusion for chronic neuropathic pain: a systematic review. *Pain Physician.* 2022;25:E821-E834.
51. Zhu B, Huang Y, Peng L, et al. Intra-venous lidocaine to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2019;10:954.
52. van der Wal SEI, van den Heuvel SAS, Radema SA, et al. Intravenous lidocaine for chronic peripheral neuropathic pain: a randomized placebo-controlled trial. *Pain Med.* 2019;20:655-664.
53. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2023. *Reg Anesth Pain Med.* 2023;48:113-124.
54. World Health Organization. *WHO guideline for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents.* Geneva: World Health Organization; 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
55. Sohi G, Lao N, Caraceni A, et al. Nonopioid drug combinations for cancer pain: a systematic review. *PAIN.* 2022;163(3):e282-e293.