

## Perbandingan Penggunaan Ajuvan Klonidin dan Ajuvan Fentanyl Pada Spinal Bupivakain Isobarik 0,5 % dalam Menekan Reaksi Inflamasi Dilihat Dari Kadar Netrofil Pada Operasi Ortopedi Ekstremitas Bawah

### *Comparison of Clonidine and Fentanyl as Adjuvant for Spinal Isobaric Bupivacaine 0,5% In Suppressing Inflammatory Reactions Seen From Neutrophil Level in Orthopedic Lower Limb Surgery*

Fitriyandi Ranudinata<sup>✉\*</sup>, Mohamad Sofyan Harahap<sup>\*</sup>

\*Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

<sup>✉</sup>Correspondence/ Korespondensi : [dizz2frezzy@yahoo.com](mailto:dizz2frezzy@yahoo.com)

#### **ABSTRACT**

**Background:** Surgery is a physical and psychological stress. Surgery causes various neuroendocrine, metabolic, and immune systems changes. Those changes are closely related to the production and release of proinflammatory substances in inflamed tissues. Epidural analgesia may affect perioperative immune responses and reduce neutrophil chemoattractants in traumatized tissues. Fentanyl and clonidine are adjuvants that are often added to epidural analgesia

**Objective:** This study aims to determine the comparison of the use of adjuvant clonidine and fentanyl in suppressing inflammatory reaction seen from the level of neutrophils in orthopedic lower limb surgery.

**Methods:** Double-blind, randomized clinical trials were performed on 30 eye surgery patients whom met the study criteria underwent elective surgical procedure preparation. Vein blood sampling was performed to examine neutrophil levels prior to epidural and 4 hours postoperative. Loading dose and maintenance in group I using 0.5% bupivacaine with adjuvant clonidine 75mcg via epidural catheter with volume as calculated, whereas in group II using 0.5% bupivacaine with 50mcg fentanyl adjuvants. In both groups, VAS values, blood pressure and pulse at 0, 1, 6, 12 and 24 hours. The data were analyzed statistically using Mann Whitney U test, considered significant at  $p < 0.05$ .

**Result:** Analgetic duration of the clonidine group was significantly longer than fentanyl ( $P < 0.01$ ), the VAS value in the clonidine group showed significantly lower values than the fentanyl group ( $P < 0.01$ ). While blood pressure and pulse in both groups did not get significant difference ( $P > 0,01$ ). Increased neutrophil concentrations in the clonidine group were lower by means of the fentanyl group ( $P < 0.01$ )

**Conclusions:** The use of 75 mcg adjuvant clonidine in 0.5% bupivacaine showed better

*postoperative inflammatory reaction suppression, where postoperative neutrophil enhancement was significantly lower than the 50 mcg adjuvant fentanyl.*

**Keywords:** *neutrophils; bupivacaine; clonidine; fentanyl; duration; VAS; blood pressure; pulse*

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** *Pembedahan merupakan suatu stres fisik dan psikologis. Pembedahan itu sendiri menimbulkan berbagai perubahan neuroendokrin, metabolik, dan sistem imun. Perubahan ini berkaitan erat dengan produksi dan pelepasan substansi proinflamasi pada jaringan yang mengalami inflamasi. Epidural analgesia dapat mempengaruhi respon imun perioperatif dan mengurangi kemoatraktan neutrofil pada jaringan yang mengalami trauma. Fentanyl dan klonidin merupakan adjuvant yang sering di tambahkan pada epidural analgesia*

**Tujuan:** *Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan penggunaan adjuvant klonidin dan fentanyl dalam menekan reaksi inflamasi dilihat dari kadar netrofil pada operasi ortopedi lower limb*

**Metode:** *Dilakukan uji klinis acak tersamar ganda terhadap 30 pasien rencana operasi ortopedi lower limb yang memenuhi kriteria penelitian Penderita yang memenuhi kriteria penelitian menjalani prosedur persiapan operasi elektif. Dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar neutrofil pada saat sebelum pemasangan epidural dan 4 jam pascabedah. Pada kelompok I menggunakan bupivacain 0,5% dengan adjuvant klonidin 75mcg via kateter epidural dengan volume sesuai perhitungan, sedangkan padakelompok II menggunakan bupivacain 0,5% dengan adjuvant fentanyl 50mcg. Pada kedua kelompok perlakuan di lakukan pengambilan data durasi obat, nilai VAS, tekanan darah dan nadi pada jam ke 0, 1, 6, 12 dan 24. Data dianalisa secara statistik menggunakan uji Mann Whitney U, dianggap bermakna bila  $p < 0,05$ .*

**Hasil:** *Durasi analgetik kelompok klonidin lebih lama secara bermakna dari pada fentanyl ( $P < 0,01$ ), nilai VAS pada kelompok clonidin menunjukan nilai yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok fentanyl ( $P < 0,01$ ). Sedangkan tekanan darah dan nadi pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ( $P > 0,01$ ). Peningkatan Kadar netrofil pada kelompok klonidin lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok fentanyl ( $P < 0,01$ )*

**Kesimpulan:** *penggunaan adjuvant klonidin 75 mcg pada bupivacain 0,5% menunjukan penekanan reaksi inflamasi pasca operasi yang lebih baik, Dimana peningkatan netrofil pasca operasi lebih rendah secara signifikan dibandingkan adjuvant fentanyl 50 mcg.*

**KataKunci:** *neutrofil; bupivacain; klonidin; fentanyl; durasi; VAS; tekanan darah; nadi*

---

## PENDAHULUAN

Pembedahan menimbulkan berbagai perubahan neuroendokrin, metabolik, dan sistem imun. Perubahan ini berkaitan erat dengan produksi dan pelepasan substansi proinflamasi pada jaringan yang mengalami inflamasi, yang secara alami terdapat pada sel-sel yang berperan dalam sistem imun, misalnya granulosit, monosit, makrofag dan limfosit, yang berfungsi dalam penyembuhan dan pertahanan tubuh.<sup>1,2,3</sup> Penggunaan anestesi epidural telah banyak diteliti dapat memberikan efek yang menguntungkan terhadap sistem kekebalan serta respon stres.<sup>4,5</sup> *Bupivacaine* merupakan obat anestesi lokal yang sering digunakan sebagai agent epidural.<sup>7,8</sup> Untuk meminimalkan efek samping anestetik lokal dan memaksimalkan efek analgesi epidural, banyak obat telah diberikan ke dalam ruang epidural.<sup>9</sup> Beberapa studi telah meneliti obat-obat yang dapat ditambahkan seperti opioid, *clonidine*, neostigmine, *hyaluronidase* dan bikarbonat.<sup>10</sup>

Berdasarkan hal tersebut diatas, penelitian ini didesain untuk melihat perbandingan penggunaan *adjuvant Clonidine* 75 mcg dan *fentanyl* 50 mcg pada epidural *bupivacaine* 0,5% dalam menekan reaksi inflamasi pada operasi ortopedi ekstremitas bawah.<sup>11-15</sup>

## METODE

Penelitian ini termasuk jenis uji klinis non acak tersamar ganda yang bertujuan untuk membandingkan penggunaan *adjuvant Clonidine* 75mcg dan *fentanyl* 50mcg pada epidural *bupivacaine* isobarik 0,5 % dalam menekan reaksi inflamasi yang dilihat

dari kadar netrofil pada operasi ortopedi ekstremitas bawah dalam kurun waktu Juni 2018.<sup>16,17</sup>

Kriteria Inklusi : akan menjalani pembedahan elektif ortopedi ekstremitas bawah, *Physical status American Society of Anesthesiologist (ASA)* 1-2, usia 18-60 th, tidak ada kontra indikasi dilakukan Epidural Anestesi, tidak sedang mengkonsumsi obat kortikosteroid dan antiinflamasi nonsteroid (AINS), Leukosit dalam batas normal.<sup>18,19</sup>

Kriteria eksklusi : Pasien dengan tindakan operasi ulang, riwayat alergi terhadap obat anestesi lokal *bupivacaine*, syok atau komplikasi mayor anestesi atau bedah lainnya selama operasi.<sup>20</sup>

Subjek penelitian dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel darah dilakukan untuk pemeriksaan kadar neutrofil sebelum operasi. Kemudian pasien diberikan premedikasi midazolam 2 mg intravena sebelum anestesi regional epidural. Lalu pasien diposisikan duduk atau posisi *left lateral decubitus*. Tentukan titik *landmark* yaitu pada space intervertebrae setinggi Lumbal 3-4. Infiltrasi lokal dahulu dengan lidocaine 2%. Dilakukan penusukan dengan jarum Tuohy epidural dan identifikasi ruang epidural dengan tehnik loss of resistance atau hanging drop. Lalu masukkan kateter epidural. Dilakukan test dose ( Lidokain 0,2 % 1,7 cc + Pehacain 1,3 cc) setelah dipasang kateter epidural. Setelah test dose, maka diberikan anestesi lokal 12-14 ml *Bupivacaine* 0,5 % + *Clonidine* 75 mcg (Kelompok I) dan 12-14 ml *Bupivacaine* 0,5 % + *Fentanyl* 50mcg (Kelompok II) via kateter epidural.<sup>21,22</sup> Pengukuran durasi, skor VAS, dan tanda vital dinilai

sejak obat mulai masuk, jam ke 1,6,12 dan 24 paska operasi.<sup>23</sup>

Analgetik paska operasi kelompok perlakuan 1 (K 1) menggunakan bupivakain 0,5% dan *adjuvant fentanyl* 50 mcg dilarutkan dengan NaCl dalam spuit 50 cc, dijalankan menggunakan syring pump melalui kateter epidural dengan kecepatan jalan 3-4 cc/jam selama 24 jam. Kelompok 2 (K 2) menggunakan bupivakain 0,5% dan *adjuvant fentanyl* 50 mcg dilarutkan dengan NaCl dalam spuit 50 cc, dijalankan menggunakan syring pump melalui kateter epidural dengan kecepatan jalan 3-4cc/jam selama 24 jam. Pemeliharaan anestesi menggunakan oksigen 3 liter/menit. Bila terjadi hipotensi (tekanan darah <90/60mmHg), obat dikurangi dosisnya dan injeksi efedrin 10 mg i.v. Bila mual muntah, diberikan antiemetik metokloperamid 10 mg i.v bila perlu ditambah ondansentron 4 mg i.v setiap 8 jam. Bila terjadi bradikardi, diberikan injeksi sulfas atropin 0,5 mg i.v. Analgetik setelah 24 jam paska operasi menggunakan tramadol 50 mg dan ketorolak 30 mg intravena tiap 8 jam selama 2 hari.

Empat jam pasca bedah dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar neutrofil. Pengukuran kadar neutrophil dilakukan di Laboratorium RSUP Dr. Kariadi Semarang. Seluruh data dikumpulkan dan dicatat untuk dianalisis.

## HASIL

Sejumlah 30 pasien memenuhi kriteria inklusi dan memberikan persetujuan untuk mengikuti penelitian ini, dan keseluruhannya dibagi ke dalam

dua kelompok. Kelompok pertama terdiri dari 15 pasien yang mendapatkan *Clonidine* 75mcg dan kelompok kedua terdiri dari 15 pasien dan menerima *fentanyl* 50mcg. Usia pasien yang mengikuti penelitian ini berkisar dari 27 hingga 60 tahun, dengan rerata kadar neutrofil pra-operasi 54,833 (SD 6,13) dan rerata inflamasi pasca-operasi 72,57 (SD 8,80), pada Tabel 1.

Dari durasi analgetik didapatkan hasil perbedaan yang signifikan ( $P < 0,001$ ). Pada kelompok dengan clonidin rata rata durasi analgetiknya dua ratus sepuluh menit, hal ini lebih lama dari kelompok *fentanyl* yang rata rata durasi analgetiknya seratus enam puluh menit.<sup>24</sup>

Selanjutnya, VAS pasien dipantau selama 24 jam pasca-operasi. Hasil yang didapat menunjukkan adanya perbedaan VAS yang bermakna antara kedua kelompok intervensi pada jam 6, 12, dan 24 pasca-operasi (masing-masing  $P = 0,001$ ;  $P = 0,001$ ; dan  $P = 0,007$ ). Derajat VAS pada kelompok *clonidine* pada jam 6, 12, dan 24 adalah 2 (2 – 2); sedangkan, tingkat nyeri pada pasien pasca intervensi *fentanyl* pada jam 6, 12, dan 24 masing-masing adalah 3 (3 – 3), 3 (3 – 3), dan 2 (2 – 3), pada Tabel 2.

Selanjutnya, berdasarkan kadar neutrofil pra-operasi, kedua kelompok tersebut sebanding, sehingga dapat dikatakan bahwa kadar neutrofil praoperasi bukan merupakan salah satu perancu adanya perbedaan kadar neutrofil pasca-operasi. Kadar neutrofil pascaoperasi dan selisih neutrofil antar kedua intervensi berbeda secara bermakna. Dapat terlihat bahwa intervensi dengan *Fentanyl* 50mcg

menimbulkan inflamasi yang relatif lebih tinggi dibandingkan *Clonidine* 75mcg. Peningkatan kadar netrofil pada kelompok yang mendapatkan *adjuvant fentanyl*  $22,87 \pm 5,84$  hal ini lebih tinggi dibandingkan pada kelompok *adjuvant clonidine*  $12,60 \pm 3,87$ .

Berdasarkan perbandingan kadar netrofil pada operasi atroskopi dan TKR yang mendapatkan *adjuvant clonidine* didapatkan peningkatan netrofil yang lebih tinggi pada operasi TKR yaitu  $14,17 \pm 4,62$  dibandingkan pada operasi atroskopi  $11,56 \pm 3,13$ , tercantum pada Tabel 4.

**Tabel 1.** Tabel Karakteristik penelitian

Variabel	Adjuvan		P
	<i>Clonidine</i> 75mcg	<i>Fentanyl</i> 50mcg	
Usia	44,67 ± 10,42	55,13 ± 3,50	0,002 <sup>§*</sup>
Jenis kelamin			
Laki-laki	5 (33,3%)	5 (33,3%)	1,000 <sup>¥</sup>
Perempuan	10 (66,7%)	10 (66,7%)	
ASA			
I	2 (13,3%)	1 (6,7%)	0,500 <sup>¥</sup>
II	13 (86,7%)	14 (93,3%)	
Jenis operasi			
Atroskopi	9 (60%)	0 (0%)	0,001 <sup>¥</sup>
TKR	6 (40%)	15 (100%)	

Keterangan : \* Signifikan; <sup>§</sup> Independent t; <sup>‡</sup> Mann Whitney; <sup>¥</sup> Chi square

**Tabel 2.** Tabel data penilaian VAS

VAS	Adjuvan		P
	<i>Clonidin</i> 75mcg	<i>Fentani</i> l 50mcg	
Jam 0	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	1,000 <sup>‡</sup>
Jam 1	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	1,000 <sup>‡</sup>
Jam 6	2 (2 – 2)	3 (3 – 3)	<0,001 <sup>‡*</sup>
Jam 12	2 (2 – 2)	3 (3 – 3)	<0,001 <sup>‡*</sup>
Jam 24	2 (2 – 2)	2 (2 – 3)	0,007 <sup>‡*</sup>

**Tabel 3.** Tabel kadar netrofil

Variabel	Adjuvan		P
	Clonidin 75mcg	Fentanil 50mcg	
Neutrofil pre	53,67 ± 5,00	56,00 ± 7,07	0,305 <sup>§</sup>
Neutrofil post	66,27 ± 5,74	78,87 ± 6,52	<0,001 <sup>§*</sup>
Selisih neutrofil	12,60 ± 3,87	22,87 ± 5,84	<0,001 <sup>§*</sup>

**Tabel 4.** Data kadar netrofil pada pasien dengan *adjuvant clonidine* berdasarkan jenis operasi

Netrofil	Jenis Operasi dengan <i>adjuvant clonidine</i>		p
	Atroskopi	TKR	
Pre	52,56 ± 4,90	55,33 ± 5,09	0,309 <sup>§</sup>
Post	64,11 ± 5,90	69,50 ± 3,94	0,073 <sup>§</sup>
P	<0,001 <sup>¶</sup>	0,001 <sup>¶</sup>	
Selisih	11,56 ± 3,13	14,17 ± 4,62	0,212 <sup>§</sup>

## PEMBAHASAN

Dari penelitian ini didapatkan durasi analgetik yang lebih panjang pada pemberian *adjuvant clonidine*. Satu hal yang dapat dipertimbangkan adalah VAS yang dilaporkan pasien, meskipun memberikan hasil statistik yang berbeda secara bermakna, Selama 6 jam pertama pascaoperasi, nyeri yang dilaporkan kedua kelompok pasien tidak berbeda (VAS 0), namun dari jam ke-6 hingga-24, terdapat hasil penilaian nyeri yang berbeda. Pasien yang mendapatkan *fentanyl* melaporkan nilai VAS 3, sedangkan pasien yang diberikan *clonidine* melaporkan tingkat nyeri setinggi 2. Satu pertimbangan terkait nyeri yang dapat digunakan adalah pemberian kombinasi *bupivacaine* dengan *clonidine* memberikan durasi analgetik yang lebih lama dibandingkan kombinasi *bupivacaine* dengan *fentanyl*.

Hipotesis yang diajukan pada

penelitian ini adalah penggunaan *Clonidine* lebih efektif dalam menekan inflamasi dibandingkan *fentanyl*. Hasil penelitian ini membuktikan hal tersebut dengan kadar neutrofil pascaoperasi yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok pasien yang diberikan *fentanyl* dibandingkan kelompok pasien yang diberikan *clonidine*. Selanjutnya, selisih kadar neutrofil antara kedua kelompok pasien juga berbeda secara bermakna dengan adanya peningkatan yang lebih besar pada kelompok pasien yang diberikan *fentanyl* dibandingkan *clonidine*.

Temuan ini serupa dengan kepustakaan yang menunjukkan bahwa anestesi epidural dapat menekan inflamasi pascaoperasi.<sup>2</sup> Diketahui bahwa derajat inflamasi yang lebih rendah berhubungan dengan tingkat nyeri yang lebih rendah dan penyembuhan pascaoperasi yang lebih baik.<sup>4,6</sup> Hasil dari penelitian ini memberikan pertimbangan

tambahan dalam menentukan kombinasi *bupivacaine* dan *clonidine* anestesi epidural kepada pasien yang menjalankan pembedahan ortopedi ekstremitas bawah dengan adanya penekanan kadar inflamasi pascaoperasi yang lebih efektif.

25

Dilihat dari perbandingan kadar netrofil pada operasi atroskopi dan TKR yang sama sama mendapatkan *adjuvant clonidine* didapatkan peningkatan netrofil yang lebih tinggi pada TKR hal ini menunjukkan jenis tindakan yang lebih manipulatif, trauma jaringannya akan lebih besar, seperti pada TKR reaksi inflamasinya akan lebih tinggi.

Terdapat perbedaan yang bermakna antara jenis operasi yang dijalani pasien pada kedua kelompok intervensi, dengan penekanan bahwa tidak ada pasien pada kelompok kombinasi *bupivacaine* dengan *fentanyl* yang menjalani tindakan artroskopi. Dengan demikian, meskipun penelitian ini memberikan hasil yang positif terhadap penggunaan kombinasi *bupivacaine* dengan *clonidine* pada pasien yang menjalani pembedahan ekstremitas bawah, hasil ini hanya terbatas pada tindakan TKR. Perbandingan pengaruh kombinasi *bupivacaine* dengan *fentanyl* dan *bupivacaine* dengan *clonidine* untuk tindakan atroskopi belum dapat disimpulkan dari hasil yang didapat. Artroskopi dan TKR, merupakan pembedahan ekstremitas bawah dapat digunakan untuk menyimpulkan efektivitas *clonidine* yang lebih tinggi dalam menekan inflamasi dan nyeri dibandingkan *fentanyl* secara umum.

## KESIMPULAN

Pemberian *Adjuvant Clonidine* 75 mcg pada epidural *bupivacaine* 0,5% memberikan penekanan reaksi inflamasi yang dilihat dari kadar netrofil lebih baik pada pasien yang menjalani operasi ortopedi ekstremitas bawah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:109-17.
2. Billert H. Epidural anesthesia and analgesia in the perioperative setting and inflammatory reactions. *Nowiny Lekarskie.* 2005;74 (3): 333-41.
3. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, et al. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2722-31.
4. Fanning NF, Porter J, Shorten GD, et al. Inhibition of neutrophil apoptosis. *Journal of Surgery.* 1999; 126(3): 527-534.
5. Butterfield TA, Best TM, Merrick,MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train.* 2006; 41(4): 457-465.
6. Watkins LR, Mairer SF, Goehler LE. Immune activation the role of proinflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain stres. *Pain.* 995; 63:289-302

7. Eid EA, Samarkandi AH, Alsaif F. Combined epidural-general anesthesia (CEGA) in patients undergoing pancreatic surgery: comparison between Bupivacaine 0,125% and 0,25%. *AJAIC*. 2007; 10(1): 1-9.
8. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response; a new therapeutic indications. *Anesthesiology*. 2000; 93: 858-75.
9. Morgan GE, Butterworth JF, Mackey D, Wasnick D, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology* 5th Edition. McGraw-Hill, USA: 2013; 937- 1087.
10. Cottrel D & Broadman L. Spinal and Epidural Anesthesia for Ambulatory Surgery in Spinal and Epidural Anesthesia. Wong (ed). McGraw-Hill, USA: 2007; 237-43.
11. Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramer MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: Systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:159-67
12. Niemi L. Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anesthesia, hemodynamics, and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:724-8.
13. Gupta R, Verma R, Bogra J, Kohli M, Raman R, Kushwaha JK. A Comparative study of intrathecal dexmedetomidine and fentanyl as adjuvants to Bupivacaine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:339-43.
14. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:222-7.
15. Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J, Singh G, Arora V, Gupta S, et al. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. *Indian J Anaesth*. 2011;55:116–21.
16. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha 2 -adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-95) *Anesthesiology*. 1996;85:655–74.
17. De Kock M, Gautier P, Fanard L, Hody JL, Lavand'homme P. Intrathecal ropivacaine and clonidine for ambulatory arthroscopy: A dose-response study. *Anesthesiology*. 2001;94:574–8.
18. Ibrahim FA. A comparative study of adding intrathecal dexmedetomidine versus sufentanil to heavy bupivacaine for postoperative analgesia in patients undergoing inguinal hernia repair. *Benha M.J*. 2009;26:207–17.
19. Mervivirta R, Kuusniemi K, Jaakkola P, Pihlajamaki K, Pitkanen M. Unilateral spinal anesthesia for outpatient surgery: A comparison between hyperbaric bupivacaine and bupivacaine-clonidine combination. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:788–93.
20. Jagtap S, Chhabra A, Dawoodi S, Jain A. Comparison of intrathecal ropivacaine-fentanyl and



- bupivacaine-fentanyl for major lower limb orthopaedic surgery: A randomised double-blind study. *Indian J Anaesth.* 2014;58:442–6.
21. Sagiroglu G, Sagiroglu T, Meydan B. The effects of adding various doses of clonidine to ropivacaine in spinal anesthesia. *Eurasian J Med.* 2009;41:149–53.
22. Kawaraguchi Y, Otomo T, Ota C, Uchida N, Taniguchi A, Inoue S. A prospective, double blind, randomized trial of caudal block using ropivacaine 0.2% with or without fentanyl microg kg<sup>-1</sup> in children. *Br J Anaesth.* 2006;97:1–4.
23. Ivani G, Lampugnani E, Torre M, Calevo Maria G, DeNegri P, Borrometi F. Comparison of ropivacaine with bupivacaine for pediatric caudal block. *Br J Anaesth.* 1998;81:247–8.
24. Gaitini LA, Somri M, Vaida SJ, Yanovski B, Mogilner G, Sabo E, et al. Does the addition of fentanyl to bupivacaine in caudal epidural block have an effect on the plasma level of catecholamine in children? *Anesth Analg.* 2009;90:1029–33.
25. Ala-Kokko TI, Partanen A. Pharmacokinetics of 0.2% ropivacaine and 0.2% bupivacaine following caudal blocks in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:1099–102.