

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
A.B.D.

ORAL KLONİDİN VE DİAZEPAM PREMEDİKASYONLARININ
SEDASYON, ANKSİYETE, HEMODİNAMİ
VE POSTOPERATİF DERLENMEYE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI İNCELENMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

99353

HAZIRLAYAN: DR. EBRU KELSAKA

TEZ YÖNETİCİSİ: PROF. DR. AYL A TÜR

SAMSUN-2000

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	I
ŞEKİL LİSTESİ	II
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER	III - IV
ABSTRACT, KEY WORDS	V - VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3 - 21
GEREÇ VE YÖNTEM	22 - 24
BULGULAR	25 - 34
TARTIŞMA VE SONUÇ	35 - 44
KAYNAKLAR	45 - 50

TABLO LİSTESİ

- Tablo I.** Sedasyon: 3 puanlı sedasyon skalası
- Tablo II.** İndüksiyon kalitesi: 3 puanlı skala
- Tablo III.** Anestezi sonrası derlenme (PAR) skoru.
- Tablo IV.** Grupların demografik verileri.
- Tablo V.** Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde kalp atım hızları.
- Tablo VI.** Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerdeki ortalama arter basınçları.
- Tablo VII.** Grupların glukoz ve kortizol değerleri.
- Tablo VIII.** Gruplarda indüksiyon için kullanılan propofol miktarları ile derlenme süreleri.
- Tablo IX.** Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların preoperatif vizit ve indüksiyon öncesi anksiyete skorları.
- Tablo X.** Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların preoperatif vizit sırasındaki sedasyon skorlarındaki olgu sayıları.
- Tablo XI.** Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların indüksiyon öncesi sedasyon skorlarındaki olgu sayıları.
- Tablo XII.** Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların indüksiyon kalitesi.

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde kalp atım hızları.
- Şekil 2.** Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerdeki ortalama arter basınçları.
- Şekil 3.** Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların induksiyon öncesi sedasyon skorları.
- Şekil 4.** Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların induksiyon kalitesi.

ÖZET

Bu çalışma; premedikasyon için oral yoldan verilen klonidin ile diazepamın sedatif, anksiyolitik, induksiyon ve entübasyona hemodinamik yanıt, intravenöz induksiyon ajanı gereksinimi, kan glukoz ve kortizol düzeyleri ile derlenme dönemi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Çalışma, abdominal histerektomi planlanan ASA I-II grubu 18-60 yaş arası 50 kadın hasta üzerinde gerçekleştirildi. Operasyondan önceki akşam sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB ve DKB), kalp atım hızları (KAH) kaydedildi. Hastaların anksiyeteleri Lineer Anksiyete Skalası (LAS), sedasyonları 3 puanlı sedasyon skalası ile değerlendirildi, glukoz ve kortizol değerlendirmesi için kan örnekleri alındı. Premedikasyon amacıyla operasyondan 60-90 dakika önce Birinci Gruptaki (Diazepam Grubu) hastalara diazepam 10 mg ve famotidin 40 mg, İkinci Gruptaki (Klonidin Grubu) hastalara klonidin 150 µg ve famotidin 40 mg oral yolla verildi. Operasyon odasında LAS ve sedasyon skorları tekrar değerlendirildi. İndüksiyonda kirpik refleksi kaybolana kadar sabit hızda (20 mg / 5 saniye) propofolü takiben 0.1 mg / kg vekuronyum verildi. Propofol verildikten 2 dakika sonra SKB, DKB ve KAH ölçümleri kaydedildi. Kas gevşetici verildikten 3 dakika sonra entübasyon yapıldı ve induksiyon kalitesi değerlendirildi. Entübasyondan sonra tekrar venöz kan örnekleri alındı. İdame % 33 O₂ / % 66 N₂O karışımı içinde % 0.8-1 konsantrasyonda izofluran ile sağlandı. Entübasyondan 1,3,5,10,15, 20,30,45,60,75,90 dakika sonra, ekstübasyon sırasında ve postoperatif 10.,15.,20.,30. dakikada SKB, DKB ve KAH değerleri kaydedildi.

Operasyon sonunda kas gevşetici antagonize edilip ekstübe edildikten sonra hastalar ayılma odasına alındı. Postoperatif titremeleri 10,15,20 ve 30. dakikada değerlendirildi. "Anestezi sonrası derlenme skoru" nun (PAR: postanesthesia recovery) 10 olma süresi kaydedildi. Hastaların postoperatif ağrıları varsa, meperidin 0.5 mg / kg iv. yapıldı. Postoperatif 30. dakikadan sonra stabil olan hastalar servislerine gönderildi.

Klonidin Grubunda entübasyon sonrası kortizol değeri Diazepam Grubundakine göre düşüktü ($p<0.05$). İndüksiyonda kullanılan propofol miktarı gruplar arasında farklı değildi. Preoperatif vizit ile karşılaştırıldığında Klonidin Grubunda indüksiyon öncesindeki anksiyete skoru düşük ve sedasyon daha fazla, Diazepam Grubunda ise ölçümler arasında fark yoktu ($p<0.05$). Klonidin Grubunda indüksiyon kalitesi daha iyi idi ($p<0.005$). Entübasyon sonrası KAH'nın Diazepam Grubunda indüksiyon öncesine göre artmasına karşın ($p<0.05$) Klonidin Grubunda değişmedi. Postoperatif KAH ölçümlerinde ekstübasyon sonrası ve ayılma odasından çıkış değerleri Diazepam Grubunda Klonidin Grubuna oranla daha yüksekti ($p<0.05$). İndüksiyon öncesi, intraoperatif 60. dakika ve ayılma odasından çıkışında OAB ölçümleri Klonidin Grubunda Diazepam Grubuna göre düşüktü ($p<0.05$). PAR10'a ulaşma zamanı Klonidin Grubunda 16.20 ± 5.45 dakika iken Diazepam Grubunda 20.60 ± 6.34 dakikaydı ($p<0.05$). Postoperatif komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu. Diazepam Grubunda 6, Klonidin Grubunda ise sadece 1 hastada titreme görüldü ($p<0.05$).

Sonuç olarak; 150 μ g oral klonidin premedikasyonunun, 10 mg oral diazepam premedikasyonundan daha iyi anksiyolitik ve sedatif etkisi olduğu, plazma kortizol düzeyini daha çok düşürdüğü, postoperatif derlenme kalitesinin de daha iyi olduğu belirlendi. Klonidin, hipotansif etkisi ile özellikle, hipertansif hastaların anestezisinde ve hipotansif anestezi istenen durumlarda premedikasyon için iyi bir seçenek olduğu düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELELER: Premedikasyon, klonidin, diazepam.

ABSTRACT

The effects of clonidine premedication on sedation, anxiety, hemodynamic response to induction and laryngoscopy, intravenous anesthetic dose, plasma cortisol and glucose levels and recovery were compared with diazepam in patients undergoing abdominal hysterectomy under general anesthesia.

Study group consisted of 50 ASA I-II class patients undergoing abdominal hysterectomy. At the preoperative visit on the evening before surgery, systolic and diastolic blood pressures, heart rates were recorded. Anxiety was assessed using linear anxiety score (LAS). Sedation was assessed using a three-point scale. Patients in Group Clonidine were given oral clonidine 150 µg and famotidine 40 mg. Patients in Group Diazepam were given oral diazepam 10 mg together with famotidine 40 mg. LAS and sedation status were assessed again in the operation room before induction of anaesthesia.

Anaesthesia was induced with propofol which was injected into a rapidly running drip at a rate of 20 mg / 5 second until the eyelash reflex disappeared. Then vecuronium bromide 0.1 mg kg⁻¹ was given. Systolic and diastolic blood pressures, heart rates were recorded the 2 min after the injection of propofol. Anaesthesia was maintained with N₂O 66 % + O₂ 33 % + isoflurane 0.8 - 1 %. Hemodynamic parameters were recorded after induction, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90 minutes after intubation, while extubating and 10, 15, 20, 30. minutes at the postoperative period. Muscle relaxation was reversed at the end of anaesthesia. Shivering, PAR (post anesthesia recovery) score and postoperative pain were estimated in the recovery room. Meperidin 0.5 mg/kg was applied for postoperative pain. Stable patients were sent their services.

After the intubation plasma cortisol levels decreased in the Clonidine Group ($p < 0.05$). Sleep dose of propofol was not different between two groups. Clonidine produced more sedation and less anxiety than diazepam before induction. Quality of induction was increased significantly in the Clonidine Group ($p < 0.005$). After the

intubation heart rate was not changed in the Clonidine Group but was increased in the Diazepam Group ($p<0.05$). Postoperative heart rates were decreased in the Clonidine Group ($p<0.05$). Mean arterial pressure measurements were significantly decreased before induction, intraoperative 60. minutes and discharging the recovery room in the Clonidine Group ($p<0.05$). PAR 10 time was longer in the Diazepam Group ($p<0.05$). Postoperative shivering was decreased significantly in the Clonidine Group ($p<0.05$).

In a dose of 150 μg clonidine provided better anxiolytic and sedative effects than 10 mg diazepam at the preoperative medication. At the same time clonidine decreased the plasma cortisol levels and increased the quality of postoperative recovery. Clonidine more decreased arterial pressure and heart rate from diazepam. Hypotensive effects of preoperative clonidine might especially be useful for anesthesia of hypertensive patients or hypotensive anesthetic procedures.



GİRİŞ VE AMAÇ

Elektif cerrahi operasyon geçirecek hastalarda oluşan stres ve anksiyete anestezi ekibinin istemediği bir durumdur. Bir seri metabolik ve hormonal değişime yol açar. Pituitar-hipotalamik-adrenal kortikal sistemi olduğu kadar sempato-adrenal yolu da aktive eder (mukus ve tükürük sekresyonu artışı, gastrik asiditede artış, gastroentestinal tonus ve motilitede artış, katekolamin salınımında artış v.s). Anestezi indüksiyonu öncesi adrenalin % 40 artar ve anksiyete ile orantılıdır^{14,15,22}. Anksiyete plazma kortizolü düzeyini de etkiler. Rahat uyuyan hastalarda plazma kortizol düzeyi 16 µg / 100 ml iken zayıf bir gece uykusu sonrası 20 µg / 100 ml civarındadır. Preoperatif stres, laringoskopi ve entübasyonda refleks sempatik aktivasyon artışı ile taşikardi, aritmi ve hipertansiyona neden olur^{10,22}.

Anksiyolitik, sedatif ve amnezik etkileri nedeniyle benzodiazepinler premedikasyon amacıyla en sık kullanılan ilaç grubudur^{10,34}. Ancak son yıllarda diazepamın anksiyeteyi azaltmaktaki etkinliği ve davranışsal reaksiyonları ne kadar etkilediği sorgulanmaktadır. Anksiyolitik, sedatif etkilerinin yanısıra sempatik refleks aktivite artışını da önleyebilecek yeni premedikan ajan arayışları sürmektedir. İdeal premedikasyon ajanı sedasyon ve anksiyoliz sağlaması yanında indüksiyon, idame ve anesteziden uyanma kalitesini artırmalıdır. Oral alınabilmeli, analjezik ve non-emetik olmalıdır. İndüksiyon ajanının yan etkilerini minimize etmeli, kardiyovasküler stabiliteyi bozmamalı, solunumu baskılamamalıdır. Esas olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılan klonidinin; anksiyolitik, sedatif etkilerinin yanında özellikle sempatik refleks aktiviteyi baskılaması nedeniyle premedikasyonda kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır.

Biz bu çalışmada; bir alfa-2 agonist olan klonidini ve rutin premedikan olarak kullanılan diazepamı elektif cerrahi operasyon geçirecek olan hastalara oral yoldan vererek sedasyon, anksiyete ve hemodinamik parametrelere olan etkiler, kullanılan indüksiyon ajanı miktarı ile kan kortizol ve glukoz değerleri, postoperatif derlenme kalitesi yönlerinden karşılaştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Preoperatif tedavi fikri ilk kez anestezi olarak eter ve siklopropan kullanıldığı yıllarda, bunların yan etkilerini azaltmak amacıyla ortaya atılmıştır⁶⁹.

Bir anestezi uzmanı, kendi klinik deneyim ve bilgilerine dayanarak bir sedatif hipnotik, narkotik analjezik, major trankilizan, antiemetik veya antikolinergik ilaç order edebilir. Sıklıkla farklı grup ilaçlardan iki veya fazlasının karışımı önerilir. Böyle farklı ilaçlar ve karışımlarının kullanımının en önemli nedeni premedikasyon endikasyonu hakkında bir fikir birliğinin olmamasıdır. Farklı hastaların farklı ilaçlara gereksinim göstermesi de ayrı bir nedendir. Genellikle hasta anksiyetesinin preoperatif dönemde kontrol edilebilmesinin esas amaç olduğu kabul edilir. Cerrahi bir operasyonu beklerken hastada anksiyete görülme sıklığı % 40-80 arasındadır. İnsidans kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Hastaların, genel sağlıklarına, operasyona, aileden ayrılmasına, geleceğin belirsizliğine, anestezi ve postoperatif rahatsızlık korkusuna bağlı endişeleri en sık preoperatif anksiyete nedenleridir⁶⁹.

Preoperatif hazırlığın psikolojik komponenti büyük ölçüde, anestezi uzmanının ziyaret ve görüşmesi ile sağlanır. Anestezi işlem planının kısa bir açıklaması bile preoperatif dönemde bilinç kaybına ilişkin bireysel korkunun yatıştırılmasına hizmet eder. 1963'de Egbert ve arkadaşları¹⁷ 2 mg/kg intramüsküler pentobarbital ile preoperatif vizitin psikolojik etkilerini karşılaştırdılar. Anestezi uzmanı tarafından ziyaret edilen hastalar operasyon günü belirgin derecede daha sakinleştiler. Eğer premedikasyonun primer amacı anksiyeteyi yatıştırmak ise bu veriler pentobarbitalin göreceli olarak etkisizliğini kanıtlamıştı. Daha sonraları Leigh ve arkadaşları⁴¹ anestezi uzmanından bilgi alan hastalardaki anksiyete düzeylerinin bilgi verilmeyen kontrol grubundakilerden daha düşük olduğunu rapor ettiler. Aynı araştırmacılar, hastayı bilgilendiren özel kitapçıkların anksiyeteyi azaltmaktaki etkinliklerinin bireysel görüşmeden daha az olduğunu da saptadılar.

Anestezi uzmanının yaptığı preoperatif vizitin anksiyeteyi açıkça azaltmasına karşın anestezi uzmanının daha az etkili olduğu lokal girişimlerde hastanın korkusunu yatıştırmak için farmakolojik premedikasyon yaygın olarak kullanılır.

Premedikasyon; ağrıyı azaltmak, amnezi ve sedasyon sağlamak, tükürük ve diğer sekresyonları azaltmak, bulantı ve kusmayı önlemek, allerjik reaksiyonlara karşı profilaksi sağlamak, mide sıvısının volüm ve asiditesini azaltmak, gerekecek anestezi ajan miktarını azaltmak ve cerrahi stimulusa refleks cevabı baskılamak amaçları ile de yapılır^{14,34,36}.

Farmakolojik Hazırlık

Premedikasyon ilaçlarının kullanımı; hastanın operasyon odasına minimum heyecanla girmesine izin verir, hasta sedatize ve uykuludur ama kolayca uyandırılabilir, rahatsız edici yan etki olmaksızın kooperedir. Hasta açısından preoperatif medikasyonun asıl amacı anksiyete azalması ve hatırlama kaybıdır. Yine de çoğu kimse amnezinin uzamasını istemez. Gerçekte de aşırı sedasyon ve uzamış amnezi aslında anksiyeteyi artırır. Oral uygulanan premedikanlar tam etki gösterebilmeleri için ameliyathaneye ulaşmadan 60-90 dakika önce verilmelidirler. İntramüsküler premedikanların bile pik etkisi için 30-60 dakika gerekir⁶⁹. Premedikasyonun optimal zamanlamasının yapılamamasının en büyük nedeni ameliyathane personelinden cerrahi servis hemşiresine ulaşan isteğin geç kalmasıdır.

Premedikasyon ilaçlarının karşılaştırmalı çalışmalarını yapmanın birtakım gizli tuzaklar içerdiğini görmek gerekir. Çoğunlukla her ilacın yalnızca tek dozu çalışılmıştır ve bu durumda optimal dozların karşılaştırıldığını bilmek olanaksızdır. Bundan da öte ilaçlar sıklıkla diğer santral aktif ilaçlarla kombine kullanılmıştır. Oral veya intramüsküler verilen ilaçlar intravenöz yoldan verilenlerle karşılaştırıldığında değişkenlik artar. Daha önemlisi zaman-etki ilişkileri çeşitli çalışmalarda farklıdır ve tüm sonuçlar aynı dönemde kaydedildiğinde çalışmaların sonuçlarını yorumlamak güçtür. Yani sonuçlar çoğunlukla subjektiftir ve gözlemciler tarafından yorumlanma eksiklikleri olabilir. Örneğin; uyku veya sedasyon sağlamak için droperidol gibi bir ilacın gücü anksiyeteyi azaltmaya yetmez. Yine de hemşire gözlemlerinin sonuçları sıklıkla doza bağlı sedasyonun olduğunu ve heyecanı azalttığını bildirmektedir. Rutin olarak reçete edilen premedikan ajanlar hastalarda uyuşukluk yapsa da bunun anksiyete azalması ile uyumlu olması gerekmez. Bu veriler anksiyete gibi subjektif cevapları değerlendirmekteki güçlüğü vurgular. Forrest'in dediği gibi spesifik premedikan ilaçların etkinliğine ilişkin çoğu klinik çalışma hem netliğinde hem de ikna yeteneğinde eksikliklere sahiptir²¹.

Sedatif-Hipnotikler^{3,14,34}

Sedatif hipnotik gruba ait en popüler premedikanlar hem benzodiazepinler hem barbituratlardır. Tüm sedatif hipnotikler SSS aktivitesine benzer şekilde doza bağımlı etki yaparlar. Yine de bireysel doz-cevap eğrileri farklı olabilir. Bu gruptaki tüm ilaçlar benzer SSS depresyon modeli üretirler. Secobarbital ve pentobarbital premedikan olarak yaygın bir şekilde kullanılmışlardır. Çünkü kardiyorespiratuar depresyon yapmaksızın sedasyon sağlarlar. Bununla birlikte tüm barbituratlar benzodiazepinlerin yaygın kullanımı ile 20-30 yıldır daha az popüler olmuşlardır. Benzodiazepinler daha etkili anksiyoliz ve sedasyon yapar ve hasta uyumu barbituratlardan daha yüksektir. Daha önce en popüler gece hipnotikleri olan kloral-hidrat, triklofos ve barbiturat bileşiklerini yerlerini benzodiazepinlere terketmişlerdir (diazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam vs.).

Benzodiazepinlerin prototipi olan diazepam; doza bağımlı anksiyoliz, sedasyon ve amnezi sağlar. Lorazepam ile diazepamı karşılaştıran çalışmalar vardır. Bu iki önemli benzodiazepin arasında kalitatif farmakolojik farklılıklar olmamasına karşın zaman-etki ilişkilerindeki farklılıklar bir hayli önemlidir. Tüm benzodiazepinlerin dozları geriatrik hastalarda azaltılmalıdır. Çünkü SSS depresan etkilerine duyarlılık yaşlılarda artmıştır. (Diazepam; çalışma ilaçlarından biri olarak ayrıca anlatılacaktır.)

Midazolam son zamanlarda sık kullanılan kısa eliminasyon yarı ömürlü suda çözünür benzodiazepindir. Sedatif ve anksiyolitik etkileri diazepamı göre iki kat güçlüdür. Suda çözünür olması çözücü ajanın (propilen glikol) yaptığı ven irritasyonunu ortadan kaldırır ve diazepam ile intramüsküler uygulama sonrası görülen absorpsiyon bozukluğunu yapmaz. Etki hızlı başlangıçlıdır, postoperatif yan etki insidansı düşüktür, çocuklar için mükemmel bir intramüsküler premedikan ajandır. İlaveten kısa yarılanma ömrü, multipl doz ile birikimi azaltır. Midazolam; hepatik mikrozomal enzimler tarafından hızla inaktif hidroksile metabolitlere dönüştürülür. Diazepam gibi yaşlılarda klirensi azalabilir ve bu uzun eliminasyon yarılanma ömrü ile sonuçlanır. İntravenöz midazolam daha hızlı etki başlangıcı, daha derin sedatif ve amnezik etki ve diazepamdan daha hızlı dönüş sağlar. Yine de psikomotor fonksiyonların dönüş hızında diazepamdan üstün değildir. Midazolam güçlü bir uyku başlatıcı ajan olmasına karşın kısa etki süresi gece hipnotiği olarak kullanımını kısıtlar.

Trankilizanlar ^{41,60,67}

Sedatif hipnotiklerle major trankilizan ilaçların (fenotiazinler ve butirofenonlar), tek ortak özellikleri 2 grup ilacın da sedasyon yapmasıdır. Antipsikotik trankilizanların yüksek dozları sonrası uyanma sedatif hipnotiklerdekinden genellikle daha kolay olmasına karşın hastalar tarafından (duygulanımda geçici yetmezlikle ilişkili) hoş olmayan bir iç sıkıntısı olarak tanımlanan global bir sedasyon yaparlar. Psikomimetik etkisinin sonucunda droperidol cerrahinin reddine yol açabilir⁴¹. İlginç bir şekilde gözlemciler ve klinisyenler hastanın dışarıdaki sakinlik ve sükunetini kolayca hatalı değerlendirebilir.

Bir butirofenon olan droperidolün güçlü antiemetik etkisi vardır. Obez hastalar, oftalmolojik veya abortus işlemleri olan hastalar, narkotik analjezik veya etomidat alan hastalar, önceki anesteziyen sonra kusma öyküsü olanlar droperidol premedikasyonundan yarar görürler. Düşük doz droperidol (1.25-2.5 mg i.v) postoperatif bulantı ve kusmayı önlemede etkilidir⁶⁰. Droperidol istenmeyen extrapiramidal semptomlara (dopaminerjik reseptör bloke edici özelliklerine sekonder) neden olabilir⁶⁷. Premedikasyonda kullanılan diğer antipsikotik trankilizanlar perfenazin, promazin ve promethazine içerirler.

Hidroksizin hafif SSS depresan etkisi ile tek non-fenotiazin (antihistamin) trankilizandır. Antihistaminik (H1 bloker), antiemetik, bronkodilatatör ve antikolinergik etkileri olduğu gibi anksiyoliz, sedasyon ve analjeziyi de içeren geniş bir spektruma sahiptir. Yine de diazepam anksiyoliz, sedasyon ve hasta uyumu sağlamada bir parça daha üstündür ancak esas avantajı amnezi sağlamadaki etkinliğidir.

Narkotik (Opioid) Analjezikler ⁶⁹

Geçmişte; anestezi indüksiyonunu kolaylaştırmak ve inhale edilen anesteziğin miktarını azaltmak için narkotikler çok sık uygulanırdı. Opioid analjeziğin anesteziğin gereksinimini azaltma olasılığı klinik olarak küçüktür. Gerçekte narkotik analjeziğin kullanımı premedikan tedavinin bir parçasıdır ve çoğu araştırmacı tarafından sorgulanmaktadır. Narkotik analjezik kullanımı ile ilgili en büyük problem yan etki insidansının yüksek oluşudur (bulantı, öğürme, baş dönmesi, flushing, respiratuar depresyon, göğüs sıkışması ve arasıra ajitasyon). Morfin premedikasyonu, end-tidal

karbondioksit basıncını artırır ve karbondioksite solunumsal cevabı azaltır. Agonist-antagonist analjezikler (nalbufin vs) premedikasyon için kullanıldığında postoperatif yan etkileri sıklığı opioid bileşiklerinden daha düşüktür. Çoğu ilaç opioid analjeziklerle birlikte uygulanır. Bu yan etkileri azaltmak için bir çabadır. Örneğin; droperidol bulantı ve kusma insidansını (opioidlerle birlikte) azaltır. Yine de narkotiklerin tüm hastalar için uygun olduğu söylenemez. Santral aktif antikolinergik skopolamin narkotik analjezikle ortaya çıkan anksiyoliz, sedasyon ve amneziyi artırır. Skopolamin maalesef morfinin yan etkilerini azaltmaz.

Sedatif-narkotik kombinasyonları muhtemelen anesteziistlerin kullanımında klinik önemi daha fazladır. Çünkü ağrı anksiyeteyi, anksiyete de ağrıyı artırır; sedatif - anksiyolitik ve narkotiklerin kombinasyonları sinerjistik etki eder. Ciddi deneyimler vardır ki analjezik etkinlikleri süresinde narkotik ve sedatiflerin aditif bir etki gösterdiklerini iddia eder. Yaygın kullanılan bir fenotiazin olan prometazine, morfin premedikasyonuna eklendiğinde hasta uyumu kadar sedasyona da olumlu etki yapar. Prometazin, meperidinin sedatif etkisini belirgin artırmasına karşın analjezik etkisini güçlendirmemektedir.

Antikolinergikler^{19,50}

Antikolinergik ilaçların kullanımı; esas olarak antisiyalojik ve vagolitik etki nedeniyle preanestezi medikasyonunun bir parçasıdır. Bir çok araştırmacının premedikasyon için rutin antikolinergik ilaç kullanımının gereksiz olduğunu ileri sürmelerine karşın pratikte hala kullanılmaktadırlar.

Sekresyonlar, yalnızca aşırı ise ve anestezinin sürdürülmesini engelliyorsa sorundur. Folick ve Smiler minör işlem yaptıran hastaların anestezisi şartları üzerinde glikopirolatın etkinliğini değerlendirdiği çalışmalarında aşırı sekresyonlara bağlı hoşnutsuzluk oranını % 98 olarak bildirmektedirler (laringospazm, öksürük)¹⁹. 0.2 mg intramüsküler glikopirolat 1.5 mg intramüsküler atropine benzer şekilde tükürük salgısı ve gastrik sekresyonu azaltır⁵⁰. Glikopirolat atropinin aksine kalp atım hızını belirgin olarak artırmaz. Hiçbir antikolinergik ilaç gastrik sıvı pH veya volümünü değiştirmede özellikle etkin değildir. Preoperatif glikopirolat uygulaması aspirasyon pnömonisi riski olan hasta oranını azaltmaz. Sonuç olarak anesteziden uyanma atropine göre daha hızlı olabilir çünkü glikopirolatın iyonize olmuş yapısı kan-beyin bariyerinden geçiş yeteneğinde azalma oluşturur.

Diğer santral etkili antikolinergik skopolamin; SSS üzerindeki etkisi ile atropinden 8-10 kez daha güçlü, periferik otonomik etkileri ile atropinden daha az güçlüdür⁵⁰. Transdermal skopolamin uygulamasının yararından bahsedilmekte ancak aşırı doz delirium, huzursuzluk, konuşma bozukluğu, halüsinasyonlar ve anestezi sonrası uzamış koma (somnolans) yapabilmektedir. Antikolinergiklerin diğer yan etkileri; alt özafajial sfinkter relaksasyonu, midriazis ve siklopleji, artmış respiratuar ölü boşluk ve vücut ısısında azalmadır. Fizostigmin santral aktif etkili kolinesteraz inhibitörüdür, atropin ve skopolaminin postoperatif sedatif etkilerini döndürmede etkilidir.

Histamin (H₂) reseptör antagonistleri^{64,66}

Antiasitler, antikolinergikler, gastrokinetik ajanlar ve son zamanlarda H₂ reseptör bloke eden ilaçlar aspirasyon pnömonisindeki risk artışı gözönüne alınarak preoperatif dönemde uygulanmaktadırlar. Teorik olarak bu ajanların profilaktik kullanımı bilinç düzeyi azalan, anormal yutma mekanizması olan veya gastrointestinal motilitesi tahrip olan veya dolu mideli hastalarda yararlı olabilir. Obes hastalar da antisekretuar ilaçlardan yarar görebilir. H₂ reseptör antagonistlerinin kullanımı bazal ve noktörmal gastrik asid salınımını azaltarak preoperatif dönemde gastrik sıvı asiditesini azaltabilir. Genelde multipl doz rejimi (operasyon gecesi ve operasyon sabahı dozu) tek doz rejiminden daha etkilidir (gastrik asidite ve volümü azaltmada). Hızlı başlangıç istenirse parenteral uygulama oral uygulamadan daha etkilidir.

Famotidin (40 mg), ranitidin (50-100 mg) ve cimetidin (150-300 mg); parenteral uygulama sonrası 1 saat içinde gastrik sıvı pH'sını belirgin artırır. Yine de bunlar ve diğer ilaçlar asid aspirasyon riskini tamamen elimine etmezler. İlaven cimetidin hepatic "mixed function oxidase" enzim sistemini inhibe edebilir. Cimetidin tedavisinin anestezi sırasında kullanılan diazepam, klordiazepoksit, teofilin, propranolol ve lidokain gibi ilaçların eliminasyon yarı ömrünü uzattığı bilinmektedir. Diğer ciddi yan etkileri aritmi, SSS depresyonu ve hipotansiyondur.

Daha yeni bir H₂ reseptör antagonisti olan Ranitidin daha güçlü, daha spesifik ve uzun etkilidir. Cimetidin gibi ilaç etkileşmesi ve yan etki yapmaksızın aspirasyon pnömonisi riskini azaltır.

Famotidinin eliminasyon yarılanma ömrü ranitidinden biraz uzundur (2,5-3,5 saat). Ranitidin için belirtilen üstünlüklere sahiptir. Etki süresinin ona göre daha uzun olması diğer bir üstünlük nedenidir³⁵.

Sık kullanılan premedikanların yan etkileri

Forrest ve arkadaşları²¹ sık kullanılan 6 premedikan ile yaptıkları çalışmada (iki barbiturat pentobarbital ve sekobarbital, iki narkotik morfin ve meperidin, diazepam ve hidroksizin) intramüsküler uyguladıkları ilaçlar içinde diazepam ve hidroksizinin bulantıyı azalttığını gördüler. Diğer yan etkiler ağız kuruluğu, konuşmada güçlük ve baş dönmesinin sıkça görüldüğü rapor edildi.

Geleneksel olarak premedikasyon bir hastaya operatif işlemi beklerken verilen ilaçları tanımlar. Yine de hastanın anestezi ve cerrahi için preoperatif hazırlığı hem psikolojik hem de farmakolojik komponentleri içerir. Preoperatif hazırlığın psikolojik yönü anestezistin viziti ve görüşmesi ile sağlanır. İlâveten geniş spektrumlu farmakolojik ajanlar (barbituratlar, benzodiazepinler, trankilizanlar, H₂ reseptör blokerleri, antikolinergikler, antiemetikler v.d) preoperatif hazırlığı kolaylaştırmak için uygulanır.

Yetişkinler için rutin preoperatif tedavi olarak tavsiye edilenler preoperatif vizit ve hasta görüşmesini, cerrahiden önceki akşam ve operasyondan 60-90 dakika önce oral bir sedatif anksiyolitik verilmesini içerir. Analjezi gerekli ise bir opioid analjezik eklenebilir. Uzamış amnezi ve sedasyon için lorazepam, antiemetik etki isteniyorsa droperidol, metoklopromid veya ondansetron kullanılabilir. Mide sıvısının volüm ve asiditesini azaltmak için bir H₂ reseptör blokeri (famotidin) kullanılır. İlave sedasyon ve anksiyoliz gerekiyorsa intravenöz diazepam veya midazolam titre edilerek kullanılabilir. Anestezi indüksiyonu öncesi benzodiazepin parenteral kullanımının anestezik gereksinimi azaltacağı umulur .

Sonuç olarak çoğu anesteziyolog preoperatif hazırlığın en önemli amacının anksiyeteyi azaltmak olduğu konusunda hemfikirdir. Hem psikolojik destek hem de farmakolojik ajan kullanımı preoperatif periyotta anksiyeteyi en aza indirir. Premedikasyonun diğer amaçları sedasyon, analjezi, amnezi, antiemetik ve antisiyolojik etki, artmış gastrik sıvı pH'sı (>2.5), azalmış gastrik sıvı volümü (<20 ml) ve allerjik reaksiyonlara karşı profilaksidir. Hasta seçimi ve dozaj yaş, ağırlık, fiziksel durum, devam eden ilaç tedavisi, istenmeyen ilaç etkileri, cerrahi işlemin süresi ve tipine

bağlıdır. Zamanlama ve ilacın verilme yolu da seçilen ilaç kadar önemlidir. Eğer premedikan uygun şekilde seçilir ve kullanılırsa istenmeyen yan etki veya ilaç etkileşimi olmaksızın arzulanan farmakolojik etki elde edilir. Popüler düşüncelere zıt olarak sık kullanılan premedikanlar anesteziden uyanmayı belirgin olarak uzatmaz. Benzodiazepin ve narkotik analjezikler doza bağlı SSS depresyonu yapmalarına rağmen genellikle uyanma periyodunu uzatmazlar. Çünkü anestezik gereksinimini azaltırlar. Böylece premedikasyonun uygun kullanımı cerrahi işlemi daha güvenli ve hastalarımız için sağlıklarını etkilemeksizin daha hoş hale getirir.

DİAZEPAM ^{14,34,39,58}

Bilinen en eski benzodiazepin olan diazepam genel anestezide premedikasyon amacı ile ve indüksiyon ajanı olarak, rejyonel ve topikal anestezide sedasyon sağlamak için kullanılır. Tablet formun da olması, preoperatif anksiyeteyi azaltması, enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırması onu popüler bir ilaç haline getirir.

Geçmişte diazepam çok kullanılmıştır. Maalesef çözünürlüğü için propilen glikol kullanılan enjektabl formu yalnızca ağrı değil yüksek oranda tromboflebit yapmaktaydı. Midazolam ağrı ve tromboflebit yapmadığı için (kısa etki süreli ve suda çözünür) özellikle parenteral anksiyolitik ajan olarak diazepamın popülerliğini azaltmıştır.

Diazepam oral verilince anksiyolitik etkilerinin görülmesi için en az 1 saat geçmelidir.

Kimyası:

1930' larda sentez edilmesine karşın Sternback tarafından chlordiazepoxide'in geliştirilmesine yani 1950'lere kadar, benzodiazepinler klinik olarak kullanılmamıştır. Diazepam kimyasal olarak chlordiazepoxide ile ilişkilidir ve benzodiazepinlerin prototipidir.

Premedikasyon:

Diazepam 10 mg dozda sedatif-hipnotik etkileri için kullanılabilir. Bu doz 10 mg morfine benzer şekilde etki sağlar ancak analjezik etkisi yoktur. Anesteziden 1 saat önce oral veya 5-10 dakika önce intravenöz yolla verilebilir.

10 mg oral diazepam i.m morfin ile (0.1-0.2 mg / kg) birlikte anesteziden 1 saat önce uygulandığında mükemmel sedatif-analjezik etki yaparlar.

Etki yeri:

Diazepamın etkisi santral sinir sistemi aktivitesi üzerine doza bağımlı azaltıcı etkidir (azalmış anksiyete ve sakinleşme ile ortaya çıkar). Bu; sedasyon, hipnoz, kas gevşemesi ve antikonvülzan etki ile ilişkilidir.

Beyindeki spesifik etki yeri limbik sistem ve amigdala'dır. Sonucusu algının baskılanması için geçici alandır. Orta beyin, hippokampus ve serebral korteks de etkilenir. Benzodiazepinlere yüksek afiniteli bağlanma yerleri bu alanlardadır ve bu reseptörler GABA reseptörlerine komşudurlar⁷⁰. Benzodiazepinler GABA'nın santral inhibitör etkilerini kolaylaştırarak etki ediyor gibi görünmektedirler.

Dozaj ve Uygulama:

Diazepam; 20-30 mg dozlarda yetişkinler için etkili bir oral hipnotiktir, hafif uyku yapar. Bu etki intramüsküler verildiğinde daha belirgindir. İntramüsküler uygulama ile önceden tahmin edilemeyen etkiler olabilir. Çünkü absorpsiyon değişebilir. Oral yol daha üstün gibi görünmektedir (kısa etkili barbituratlara zıt olarak). İntramüsküler ağrı sıklığı yaklaşık %10'dur.

Diazepamın rektal uygulaması çocukların premedikasyonu için etkilidir. Doz 0.5 mg / kg 'dır. 2,5 ml'de 5 mg'lık konsantrasyon dispozibil tüplerle kullanılabilir. Uygulamadan 5-10 dakika sonra yeterli serum konsantrasyonu elde edilir.

İntravenöz olarak küçük dozlar verildiği zaman maksimum depresan etki açığa çıkmadan önce 1-2 dakikalık gecikme olur, ayrıca ilaca cevapta büyük bireysel değişiklikler görülür. Yavaş uygulanmalıdır (her1 ml yani 5 mg için yaklaşık 1 dakika). Uygulama için ön kolun büyük venleri seçilmelidir. El sırtı ve bilekteki küçük venlerden kaçınılmalıdır (Ağrı ve trombüs olasılığı nedeniyle).

İndüksiyon:

Bir opiat ile premedike olan hastaya 0.2 mg / kg'lık bir dozun intravenöz uygulaması anestezi indüksiyonunu sağlar. Premedikasyona bakmaksızın iyi bir indüksiyon için doz 0.8 mg / kg'a çıkabilir.

Opiatlar ve barbituratlar diazepamın hipnotik etkisini artırır. Fentanil ile etkileşme solunum depresyonu ve apne yapar.

Farmakokinetik:

Tek doz intravenöz diazepam sonrası plazma düzeylerinde iki aşamalı azalma olur. Vasküler dağılım volümü ile ilgili olarak kısa bir fazı takiben doku dağılımı ve

vasküler dokular tarafından alıma bağı (alfa fazı) plazma düzeyinde hızlı azalma olur. Bu eliminasyon yarı ömrü alfa fazı değişiklikleri 30-60 dakikadır ancak 1.1-2.8 saat civarına da uzayabilir. İlaç vücut dokularına kolayca dağılır. Dağılım volümü 1.1 ± 0.3 L / kg' dır. Bu; ileri yaş, siroz ve hipoalbüminemi varlığında artar. Takiben damardan zayıf dokular tarafından yavaş alıma bağı yavaş azalma beta fazını oluşturur. Çoğunlukla transformasyon ve eliminasyon işlemlerine bağıdır. Bu uzun fazdır ve eliminasyon yarı ömrü 43 ± 13 saattir. Tam temizlenme yavaştır (0.38 ml / kg / dk). Hız hipoalbüminemi ve diğer ilaçların varlığında (metabolik enzimler nedeniyle) artar. Klirens, siroz ve hepatitte azalır.

İlacın yarı ömrü 7-10 saattir, ancak metabolitlerinin yarı ömrü 48 saat veya daha fazladır. Uygulamanın ilk 1 saati içinde farmakolojik aktif bir metabolit desmetildiazepamdır ve miktarının artışı ana bileşiğin azalmasını yansıtır. Bu bileşik de ana bileşik kadar güçlüdür. Desmetildiazepamın sonraki azalması daha yavaştır. Çeşitli değişiklikler diazepamın plazma düzeylerini etkiler.

İlacın yaklaşık % 98' i plazma proteinleri ile bağılanır, bağılanmayan serbest fraksiyon oranı yalnızca % 1-3' tür. Yaşlılarda bağılanmayan fraksiyon biraz daha fazladır. Cinsiyet bağılanmayı etkilemez. Bağılanma; üremi, siroz, yeni doğan, gebelik ve hipoalbüminemi de azalır.

Yaş ve cinsiyetin ilacın klirensi üzerine etkisi belirgindir. Yaşlı erkeklerde klirens genç erkeklere göre daha yavaştır. Eliminasyon yarılanma ömrü erkeklerde yaşla lineer olarak artar. Yirmili yaşlarda yaklaşık 20 saattir, altmışlı yaşlarda 75 ve seksenli yaşlarda 100 saattir. Kadınlarda yaş klirensi belirgin derecede etkilemez. Yine de eliminasyon yarılanma ömrü ve klirens yaşlı erkeklerdekine benzerdir, eliminasyon yarılanma ömrü 40-80 saate uzar. Sigara içilmesi etkilidir ve ağır içicilerde temizlenme daha yavaştır.

Renal hastalığın etkisi:

Azalmış protein bağılanması ilacın serbest fraksiyonunda artışla sonuçlanır. Bağılanmayan fraksiyonun klirensi değişmez. Fakat total klirenste iki kat artış olur.

Karaciğer hastalığının etkisi:

İlacın etki süresi büyük oranda uzar. Proteine bağılanma azalır, ilacın dağılım volümü ve serbest fraksiyonu artar. Klirens belirgin derecede azalır.

Irk etkisi:

Çalışmalar diazepamın total vücut klirensinin asyalılarda beyazlardan daha yavaş olduğunu gösterir. Bu nedenle asyalılarda birikici etki daha muhtemeldir.

Dolaşım etkisi:

Oral sabah diazepamı uygulaması ilk 2-3 saatte yüksek plazma düzeyi ile sonuçlanır. Bu akşam oral doz uygulandığındaki düşük düzey ile uyumludur.

Metabolizma:

Diazepam mikrozomal enzimler tarafından karaciğerde metabolize edilir. Metabolizma 3 basamakta olur: 1) Önce demetilasyon ile N-desmetildiazepam' a transformasyon. Bu plazmadaki major metabolittir ve farmakolojik olarak aktiftir. 2) Sonra desmetildiazepamın oxazepam hidrosilasyonu daha yavaştır ki bu karaciğerde olur ve aktif bir olaydır. Desmetildiazepamın oluşum oranı oxazepam hidrosilasyonundan 3 kat hızlıdır. 3) Son basamak glukuronidile oxazepamın atılım ürününe konjügasyonudur. Oxazepamın yarılanma ömrü 5-6 saattir. Böylece 3 metabolit üretilir ve ekskrate edilir. İdrarda % 70' inden fazlası geri alınır; % 20' si değişmez, % 10 kadarı N-demetile'dir, % 10 kadarı d-hidroksiledir (oxazepam) ve % 33'ü inaktive glukuroniddir.

Karaciğer hastalarında diazepamın demetilasyon ve hidrosilasyonu azalır (hepatik metabolizmanın her iki basamağındaki hız). Bu işlemler oksijenaz sisteminin zayıflamasıyla ilgilidir. Sağlıklı hastalarda kronik diazepam kullanımı sonrası desmetildiazepam dönüşüm azalır. Bu desmetildiazepam metaboliti tarafından demetilasyon işleminin feed-back inhibisyonuna bağlı gibi görünmektedir. Yine de metabolizmada son basamak (oxazepamın konjügasyonu) karaciğer hastalığında bozulmaz.

Atılım:

Esas ilacın % 1'inden azı idrarla atılır. Üriner metabolitler ekskresyonun çoğunu açıklar ve konjüge oxazepam büyük atılım ürünüdür.

Etki mekanizması:

Santral sinir sistemindeki etki yeri tartışmaları eskidir. Etki mekanizması GABA' erjik transmisyonun genişlemesi olarak tahmin edilmektedir. Spinal kord

düzeyinde primer refleks arkının posterior gri boynuzunda afferent nöronal terminallerin presinaptik inhibisyonunda artış olur.

Santral sinir sistemi etkisi ise kan düzeyi ile ilişkilidir. Sedatif etkiler; diazepam 400 µg / l' den az ise azalmış mental fonksiyon, görmede bulanıklaşma ve zayıf müsküler koordinasyondur. Uyku genellikle 1000 µg / l düzeyinde olur.

Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi:

Eşlik eden EEG etkileri klordiazepoksitinkine benzer ve ilaç kesildikten sonra birkaç hafta sürebilen düşük voltaj hızlı aktivite ile sınırlıdır. Bu etkiler psikiyatride diazepamın yaygın kullanımına yol açar. Preanestezik olarak anksiyete ve gerilimde özellikle kullanışlıdır.

Serebral kan akımı ve serebral metabolizma:

Diazepam beyin kan akımını orta derecede (% 20-30) azaltır fakat oksijenin serebral metabolik hızı değişmez veya hafifçe azalır. Hem sedatif hem de diazepamın uyku dozları verildiğinde ve N₂O ile birlikte kullanılırsa hem serebral kan akımı hem de oksijenin serebral metabolik hızı kontrolün % 60'ına düşer. Nitröz oksit yalnız başına oksijenin serebral metabolik hızını % 25 azaltır. Böylece N₂O ile diazepam arasında sinerjik etkileşme olur.

Amnezi etkisi:

İlacın orta derecedeki dozları retrograd amnezi oluşturabilir. Diazepam meperidin veya hiyosin ile birlikte kullanıldığında sonraki olayları hatırlama belirgin azalır, fakat yalnız başına 10 mg diazepam ile etkilenme daha azdır. Thiopental alan hastaların % 8'i diazepam alan hastaların % 30'unda retrograd amnezi olur.

Analjezik etki:

İnsanlardaki ağrı çalışmaları; intravenöz diazepamı takiben geçici hafif bir analjezik etki olduğunu göstermektedir. İntravenöz barbituratların aksine bu ilaç somatik ağrıya hassasiyeti artırmaz. Bir antianaljezik değildir.

Laringeal reflekse etkisi:

Laringeal refleks diazepam ile belirgin derecede deprese olur. Lorazepam laringeal refleksi artırma eğilimindedir oysa midazolamın etkisi ortadadır, diazepam kadar refleksi baskılamaz. Bu nedenle diazepam endoskopik işlemler için daha uygundur.

Kardiyovasküler sistem:

Çoğu araştırmacı belirgin bir etki bulamamıştır. Atım hızı dozla değişmez. Kan basıncı değişiklikleri uyku sırasındaki ile karşılaştırılabilir. Normal hastalarda preendoskopik tedavide 40-60 mg intravenöz dozlar verildiğinde 10 dakika içinde kalp atım hızını % 15 artırdığı görülmüştür. Ortalama olarak sistolik basınç % 15, diastolik basınç % 5 düşer. Başlangıçta total periferal rezistansta belirgin artış yoktur, fakat 15 dakika içinde refleks kompensasyon nedeniyle yaklaşık % 15 artar. Strok volüm 5 dakika içinde yaklaşık % 15, 15 dakikada progresif olarak yaklaşık % 30 düşer. Sol ventrikül strok çalışma % 25 düşer. Bir miktar negatif inotropik etki kanıtlanmıştır.

Bu periyod sırasında kardiyak output yalnızca % 15-20 azalır. Koroner kan akımında orta derecede artış genellikle mevcuttur.

Anestezi indüksiyonu için intravenöz diazepam minimal hipotansif etki gösterir. 10 mg diazepam ile kan basıncı veya atım hızında değişiklik olmaz.

Diazepam; yüksek doz fentanil ile verildiğinde (50 µg'dan fazla) hipotansiyon yapar. Bunu ortalama arteriyel basınçta ve sistemik vasküler rezistansta bir azalma izler. Obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda normal olanlara göre farklı belirgin kardiyovasküler değişiklik yapmaz. Pulmoner arter basıncındaki ve total pulmoner arter rezistansındaki değişiklikler belirsizdir.

Respiratuar etkiler:

Diazepamın klinik dozları bir miktar solunum depresyonu yapar. 5-15 mg / 70 kg intravenöz hipnotik dozunu takiben belirgin depresyon vardır. Anestezi sırasında veya opiat ile verilirse apne olabilir. Bu etki santral gevşetici mekanizma ile oluşan kas hipotonisine neden olabilir. Hipoksik respiratuar cevabın kaybı da söz konusu olabilir. Yine de obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda solunum üzerine belirgin etki bulunamamıştır.

Respiratuar CO₂ cevap eğrisi üzerine etkileri: Diazepamın hipnotik dozları sonrası CO₂ cevabında belirgin bir azalma olur. Bu etkinin süresi yaklaşık 1 saattir ve respiratuar depresyon ile bilinç düzeyinde azalma arasında korelasyon mevcuttur.

Tekrar salınan CO₂'e ventilatuar cevap eğrisi kontrolün % 50'si kadarında deprese edilir. Dinlenme sırasında dakika ventilasyonu azalır ve CO₂ düzeyi artar. Yüksek doz nalokson ile bu etki geri döner.

Plasental transfer:

Plasental bariyeri hızla geçer ve maternal ve kord kan düzeyleri birkaç dakika içinde eş değerlere ulaşır.

Santral kas gevşetici etkisi:

Benzodiazepinler kas gevşetici özelliklere sahiptir ve kas spazmlarının çeşitli formlarının tedavisinde klinik olarak etkilidir.

Spinal kordun nöronları üzerinde depresan etki vardır. Yararlı etkilerinin en azından bir bölümü supraspinal yapılarda olduğu kadar spinal kord içindeki polisinaptik yollar üzerindeki farmakolojik etkiden kaynaklanır.

Nöromüsküler kavşakta etki:

Erişkinde 10 mg intravenöz diazepam ile nöromüsküler kavşağa etki çok azdır veya görülebilir etki yoktur. Süksinilkolin bloğu % 20-30 azalır; aynı miktarda blokaj elde etmek için daha büyük doz gerekir. Diazepam asetilkolin salınımını azaltabilir gibi görünmektedir. Non-depolarizan kas gevşeticilere ilave etkilerinin olduğunu ve bir miktar potansiyalize ettiğini göstermektedir.

Katekolaminler üzerine etki: Diazepam indüksiyonu ile plazma katekolamin düzeylerinde belirgin değişiklikler olur. Takiben 0.6-0.8 mg / kg'lık ilave dozları ile epinefrinde % 59, norepinefrinde % 20-25 azalma olur.

KLONİDİN 11, 13,31, 52, 58, 61,62,63, 72

Farmakoloji:

Klonidin hidroklorid, bir imidazolin derivativesidir. Kimyasal olarak tolazolin ve fentolamin ile ilişkilidir. Kan basıncında bradikardinin eşlik ettiği düşme ve kardiyak outputta azalmaya neden olur. Sistolik basınçtaki düşme diastolik basınçtakinden daha belirgindir. Oral tedavi alan hastalarda periferel rezistans bir miktar etkilenir.

Klonidin sahip olduğu kompleks etkiler henüz tam olarak anlaşılammıştır. Alfa-adrenerjik reseptörleri stimüle ederek santral etkili olduğu iddia edilmektedir. Bu etkiyle sempatik tonusta düzelme yapar. Periferel etkisi de kısmi alfa-adrenerjik reseptör blokajı ve vasküler reaktivitede kısmi düzelmedir. Ağız yolundan verildiğinde etkileri yaklaşık 60 dakikada görülmeye başlar, plazma düzeyleri 3 saatte maksimuma ulaşır ve yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir.

Santral Sinir Sistemi üzerine etkileri:

Klonidin yüksek dozda verildiği zaman, periferde adrenerjik sinir uçları üzerinde bulunan ve sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salınmasını frenleyen alfa-2 adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyarır. Sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salınmasını azaltır. Böylece periferik adrenerjik sinaps veya kavşakta adrenerjik aşırımı inhibe eder. Klonidin santral kaynaklı etkisi esas olarak beyin sapında nucleus tractus solitarii (otonom vagal aktivitenin medyatör bölgesi) ve vazomotor merkezdeki veya onların çevresindeki bazı nöronların postsinaptik alfa-2 adrenerjik reseptörlerini aktive ederek vazomotor merkezi inhibe etmesine bağlıdır. İnsanda terapötik dozda kan basıncını bu ana etkisi ile düşürür. Ayrıca vagusun dorsal motor çekirdeğinin uyarılmasına neden olarak bradikardi oluşturur. Hayvan deneyleri beyin sapında etkilediği alfa-2 adrenerjik reseptörlerin periferdekinin aksine presinaptik değil postsinaptik yerleşimli olduğunu kanıtlamıştır.

Klonidin hipotansif etkisine bu ilacın beyin opioid sistemini etkilemesi katkıda bulunabilir. İnsanlarda opioid antagonisti naloksonun intravenöz verilmesi ile klonidin etkisinin kısmen antagonize edildiği ve ayrıca, klonidin verilmesinden sonra plazmada vazodilatatör bir opioid peptid olan beta-endorfin düzeyinin doza bağımlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Bu nedenle klonidin zehirlenmesinde nalokson antidotal etkinlik gösterir.

Klonidin en önemli santral etkilerinden biri de sedasyondur. Klorpromazininkine benzer psikomotor sedatif etkisi vardır. Bu etkinin pre veya postsinaptik etkileşim ile olduğu bilinmemektedir. Yüksek alfa-2 adrenoreseptör dansitesine sahip locus coeruleus olan etkileri ile sedasyon oluşturdukları düşünülmektedir.

Klonidin benzodiazepinlerle karşılaştırılabilecek kadar güçlü anksiyolitik etkiye sahiptir^{11,22,31}. Panik sendromda da son derece etkilidir. Ancak bifazik etkisini gözardı etmemek gerekir. Düşük dozlarda anksiyolitik, yüksek dozlarda non-selektif alfa-1 etkisinden dolayı anksiyojenik etki gösterir.

Klonidin analjezik etkisini supraspinal ve spinal alfa-2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sağlar. Opiatlar ile bu etki potansiyalize olur. Analjezik etki için alfa-2 agonistler ile opioidler aynı yolu kullanırlar ancak farklı reseptörler ile etkili olurlar^{1,14,28}. Nitekim klonidin analjezik etkisi nalokson ile geri çevrilememektedir.

Alfa-2 adrenerjik agonistler psikiyatride opiat bağımlılık tedavisinde istenmeyen psikolojik ve fizyolojik etkileri ortadan kaldırırlar¹⁶. Son yıllarda alkol ve sigara bağımlılığında çekilme sendromlarının tedavisinde santral etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılmaya başlanmışlardır^{1,16,27}.

Klonidin yine santral etkileri nedeniyle anestezi gereksinimini azaltır^{8,20,25,46}. İnsanlarda da gösterilen anestezi gereksiniminde azalma volatil anesteziyle sınırlı değildir. İndüksiyon ajanlarını, narkotik analjezikleri, lokal anestezi de içerir^{24,26,54}. Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı intraoküler basınç artışını sınırlar^{25,28}.

Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin beyinde, beyin sapındaki belirli nöron toplulukları dışında beyin korteksi, hipotalamus ve lateral septumda da yoğun olarak buldukları radyoligand bağlama yöntemi ile saptanmıştır. Aynı yöntemle omurilikte intermediolateral ve arka boynuzda da alfa-2 adrenerjik reseptörlerin yoğun olduğu bulunmuştur. İntermediolateral boynuzdaki reseptörlerin aktivasyonu sonucu sempatik nöronların inhibisyonu, klonidinin sempatotik etkisine ikincil katkıda bulunabilir. Arka boynuzdaki reseptörler ise klonidinin morfin benzeri anti-nosiseptif etkisinde rol oynayabilirler. Deney hayvanlarında ve insanlarda epidural klonidin enjeksiyonu analjezik etki yapar ve bu etki oral klonidin ile idame ettirilebilir.

Kardiyovasküler Etkileri:

Periferik ve santral olmak üzere iki aşamada değerlendirilebilir. Alfa-2 agonistler periferde presinaptik sinir ucunda noradrenalin salınımını inhibe ederler. Bu, bradikardi etkisini kısmen destekler. Arteriyel ve venöz sistemde postsinaptik alfa-1 ve 2 adrenoseptörler vardır ve vazokonstrüksiyona sebep olurlar. Alfa-2 adrenoseptörler ekstrasellüler kalsiyum alımını, alfa-1 reseptörler ise ekstrasellüler kalsiyum alımına ek olarak intrasellüler kalsiyum salınımını indükleyerek; vazokonstrüksiyon oluştururlar. Bu kalsiyum kanalları voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından farklıdır. Alfa-2 agonistlerin santral etkilerinin kan akımı üzerine etkileri de henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak vazokonstrüksiyon etkileri ile serebral kan akımını azalttıkları saptanmıştır. Bunun belki de serebral korumada önemli bir etken olduğu düşünülmektedir.

Klonidinin santral hipotansiyon ve bradikardi etkisi bilinmektedir. Bu etkilerin beyinde kısmen nöroeffektör kavşaktaki presinaptik noradrenalin salınımını sınırlayarak ve parasempatik aktivasyonu potansiyalize ederek (vagamimetik) ortaya koydukları düşünülmektedir. Tractus solitari (otonom vagal aktivitenin medyatör bölgesi) alfa-2

agonistlerin santral etkisini ortaya koydukları önemli bir bölgedir. Locus coeruleus, vagusun dorsal motor nükleusu ve lateral retiküler nükleus da alfa-2 agonistlerin hipotansiyon ve bradikardi etkilerini ortaya koydukları diğer önemli sahalar olarak değerlendirilmektedir.

Klonidinin normal homeostatik kardiyovasküler refleksleri önlemesi ilginçtir çünkü böylece postural hipotansiyon ve egzersiz hipotansiyonu problemlerinden kaçınılır. Diüretik verilmesi sinerjistik etki yapar ve klonidinin dozu azaltılabilir.

Solunumsal etkileri:

Önemli yayınlar yoktur. Son yıllarda hayvan deneylerinde klonidinin minimal solunum depresyonundan söz edilmektedir. Ancak bu etkisi opioidlerinkinden daha azdır. Opioidle bağılı solunum depresyonunun klonidin tarafından güçlendirilmediğı gösterilmiştir. Ayrıca nebulize klonidin astmatik hastalarda bronkokonstrüksiyonu azaltmıştır⁴³.

Endokrinolojik Etkiler:

Sempatoadrenal akımı belirgin olarak inhibe eder. Klonidin uygulamasını takiben dolaşımda norepinefrin ve idrarda katekolamin metabolitlerinin azaldığı saptanmıştır.

Klonidin; ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını hipotalamik etkisi ile artırır ve test ilacı olarak kullanılır. Klonidin CRH salınımını inhibe eder ve kanda kortizol düzeyini düşürür. Cerrahiye cevap olan kortizol seviyesinde artma klonidin tedavisinde azalır.

Alfa-2 agonistler pankreas Langerhans adacıklarına etki ederek direkt olarak insülin salınımını azaltırlar. Klinik olarak bu etki çok kısa sürelidir.

Renal Etkiler:

Klonidin insanda tedavi için kullanılan dozlarda sadece kan basıncını düşürür, böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon korunur, renin salgılanmasını inhibe eder. Na ve Cl ekskresyonunda azalma vardır fakat K ekskresyonu etkilenmez. Su ve tuz retansiyonu yapabildiğinden bazen bir diüretikle kullanılması gerekebilir.

Kullanımı:

Klonidin hidroklorid; orta derecede ciddi hipertansiyonun tedavisinde kullanılır ve ciddi postural hipotansiyon nedeniyle guanetidin ve diğer adrenerjik nöron blokerleri tolere etmede yetersiz kalan hastalarda kullanımı önerilmiştir. Başlangıç dozu günde 3

kez 50-100 µg'dır. Hastanın cevabına göre 2 veya 3 günde artırılabilir. Olağan tedavi dozu 0.3-1.2 mg / gün'dür. Fakat günlük 4.8 mg'a kadar çıkılabilir. Yan etkileri azaltmak için tiazid diüretikleri ile birlikte klonidinin daha düşük dozları verilebilir.

Klonidin yavaş intravenöz enjeksiyonla 150-300 µg dozlarda verilebilir. Etki 10 dakika içinde görülür fakat geçici hipertansiyon hipotansiyondan önce gelir. Etki 30-60 dakikada maksimuma ulaşır ve 3-7 saat sürer. 24 saati aşan sürede 900 µg'a kadar verilebilir.

Klonidin hidroklorid migren profilaksisi veya rekürrent geçici baş ağrısı ve menapozal flushing tedavisinde düşük dozlarda kullanılmıştır. Önerilen bir doz, bölünmüş dozlarda günlük 50 µg'dır ve yine bölünmüş dozlarda 150 µg'lık maksimum doza artırılır.

Absorbsiyon ve emilim:

Klonidin gastroentestinal traktustan absorbe edilir. Peak plazma konsantrasyonları uygulama sonrası 1,5-3 saatte elde edilmiştir, yarılanma ömrü 12-20 saattir. Yaklaşık % 50'si böbreklerden değişmeden atılır ve yaklaşık % 20'si konjuge metabolitler halinde atılır.

Yan etkiler:

Klonidin hastaların yaklaşık yarısında sedatif etki oluşturur. Sık görülen diğer yan etkileri ağız kuruluğu, bradikardi ve konstipasyondur. Ağız kuruluğu ve konstipasyon klonidinin parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini azaltmasına bağlıdır. Diğer bazı sempatolitik ilaçlardan farklı olarak, ortostatik hipotansiyon klonidin tedavisi sırasında seyrek görülür.

Klonidinin önemli fakat önlenemez bir sakıncası bir süre kullanıldıktan sonra ilaç birden kesildiğinde veya birkaç doz atlandığında bazı kimselerde görülen rebound hipertansiyon veya hipertansif kriz şeklinde ciddi bir reaksiyon oluşmasıdır.

Diğer sempatolitikler gibi burun tıkanıklığı ve seksüel bozukluk yapabilir. Erkeklerde ejakülasyon bozukluğu ve impotans yapma oranı çeşitli incelemelerde % 0-24 arasında değişir.

Toksik etkilerin tedavisi:

Eğer overdozaj olursa mide aspirasyon ve lavaj ile boşaltılmalıdır. Klonidin zehirlenmesinde nalokson antidotal etkinlik gösterir. Ciddi hipotansiyon hastanın supin pozisyona getirilip ayaklarının kaldırılmasına cevap verebilir. Aşırı doz etkileri plazma

infüzyonu veya zorlu, güçlü diürece cevap verebilir. Hayvan çalışmaları klonidinin akut etkilerinin çoğunun fentolamin gibi alfa adrenerjik blokörlerle döndüğünü göstermiştir.

Klonidinin ani kesilmesine bağlı hipertansiyon yeniden klonidin uygulanması ile veya fentolamin gibi alfa-adrenerjik bloker ajanların uygulanması ile tedavi edilebilir. Diğer kesilme sendromları propranolol gibi beta-adrenerjik blokerlerin uygulanması ile kontrol edilebilir.

Önlemler:

Klonidin; depresyon hikayesi, serebral yetmezliği veya koroner yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hipotansif etki trisiklik antidepresanlarla antagonize edilebilir ve tiazid diüretiklerle artabilir. Klonidin uykulu hale neden olur ve hastalar tehlikeli dikkat eksikliği nedeniyle operasyon makineleri veya otomobil kullanmamalıdır. Diğer SSS depresanlarının etkilerini artırabilir.

Klonidin tedavisi derece derece kesilmelidir, ani kesilmesi ajitasyon ve hipertansif kriz nedeni olabilir. Klonidin ile tedavi edilen hastalarda anestezi sırasında hipotansiyon olabilir. Bu hastalarda klonidin cerrahi periyotta da daima verilmeli ve eğer gerekirse operasyon esnasında rebound hipertansiyondan kaçınmak için intravenöz olarak verilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 19 Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu izni ve hastanın onayı ile genel anestezi altında abdominal histerektomi planlanan 18-60 yaş arası ASA I-II risk grubunda olan 50 kadın hasta alındı. İlaç allerjisi olan, sürekli ilaç kullanan (trisiklik antidepressan, anksiyolitik ve sedatif v.s), kardiyak, renal, hepatik, nörolojik ve endokrin problemi olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hastalar rastgele, eşit sayıda (n:25) 2 gruba ayrıldı. Operasyondan önceki akşam sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB ve DKB), kalp atım hızları (KAH) kaydedildi. Anksiyeteleri Lineer Anksiyete Skalası (LAS: 100 mm uzunluğundaki bir cetvel üzerinde olguların anksiyetesini işaretlediği nokta ile belirlenir; 0= tamamen sakin, 100= olabilecek en kötü anksiyete)¹⁴, sedasyonları ise 3 puanlı sedasyon skalası ile değerlendirildi (Tablo I).

Operasyon sabahı premedikasyon öncesi glukoz ve kortizol değerlendirmesi için kan örnekleri alındı. Operasyondan 60-90 dakika önce premedikasyon amacıyla Birinci Gruptaki (Diazepam Grubu) hastalara diazepam 10 mg ve famotidin 40 mg, İkinci Gruptaki (Klonidin Grubu) hastalara klonidin 150 µg ve famotidin 40 mg oral yolla verildi. Hastalar operasyon odasına alındığında EKG ve non-invaziv kan basıncı monitorizasyonu yapılarak, periferik damar yolu açıldı. SKB, DKB ve KAH ölçümleri kaydedildi. LAS ve sedasyon skorları verilen premedikasyonu bilmeyen anestezi asistanı tarafından değerlendirildi. Ağız kuruluğu, bulantı-kusma, baş ağrısı gibi yan etkilerin olup olmadığı soruldu. İndüksiyonda kirpik refleksi kaybolana kadar sabit hızda (20 mg / 5 saniye) propofolü takiben 0.1 mg / kg vekuronyum verildi. Propofol verildikten 2 dakika sonra SKB, DKB ve KAH ölçümleri kaydedildi. Kas gevşetici verildikten 3 dakika sonra entübasyon yapıldı ve indüksiyon kalitesi 3 puanlı skala ile değerlendirildi (Tablo II). Toplam verilen propofol miktarı kaydedildi. Entübasyondan sonra kan glukoz ve kortizol değerlendirmesi için venöz kan örnekleri alındı. İdame % 33 O₂ / % 66 N₂O karışımı içinde % 0.8-1 konsantrasyonda izofluran ile sağlandı. Entübasyondan 1,3,5,10,15, 20,30,45,60,75,90 dakika sonra, ekstübasyon sırasında ve

postoperatif 10.,15.,20.,30. dakika SKB, DKB ve KAH değerleri kaydedildi. KAH'ı 55 atım / dakika altına inerse 0.5 mg atropin ve KB başlangıç değerinin % 25 altına inerse efedrin 5 mg iv. yapıldı. KAH ve KB başlangıç değerinin % 25'i içinde kalacak şekilde 1µg / kg fentanil uygulandı ve çalışma sonunda toplam fentanil dozu kaydedildi.

Operasyon sonunda kas gevşetici antagonize edildi ve spontan solunumu yeterli olan hastalar ayılma odasına alındı. Postoperatif titremeleri 10,15,20 ve 30. dakikada değerlendirildi. "Anestezi sonrası derlenme skoru" nun¹ (PAR: postanesthesia recovery) 10 olma süresi kaydedildi (Tablo III). Hastaların postoperatif ağrıları varsa dolantin 0.5 mg / kg iv. yapıldı. Stabil olan hastalar postoperatif 30 dakika sonra servislerine gönderildi.

Tablo I : Sedasyon: 3 puanlı sedasyon skalası.

1	Sedasyon yok, anksiyöz
2	Uyanık, sakin, konuşuyor
3	İyi sedatize, konuşması peltek

Tablo II: İndüksiyon kalitesi: 3 puanlı skala.

1	Yumuşak ve sorunsuz
2	Kısa süren hafif hıçkırık, eksitasyon
3	Laringospazm veya 30 sn. kadar uzayan istemsiz hareket

Tablo III: Anestezi sonrası derlenme (PAR)² skoru.

Aktivite	a) Hasta 4 ekstremitesini istemli veya emirle hareket ettirebiliyor	2
	b) Hasta 2 ekstremitesini istemli veya emirle hareket ettirebiliyor	1
	c) Hasta ekstremitesini istemli veya emirle hareket ettiremiyor	0
Solunum	a) Hasta derin soluyabiliyor veya öksürebiliyor	2
	b) Hasta aralıklı soluyor ve dispneik	1
	c) Hasta apneik	0
Dolaşım	a) Arter basıncı anestezi öncesi değerinin %20'si kadar fazla	2
	b) Arter basıncı anestezi öncesi değerinin %20-50'si "	1
	c) Arter basıncı anestezi öncesi değerinin %50'si "	0
Şuur	a) Hasta uyanık	2
	b) Hasta sözlü uyarılarla uyarılabilir	1
	c) Hasta uyarılara cevapsız	0
Renk	a) Pembe	2
	b) Solgun sarı	1
	c) Siyanotik	0

İstatistiksel Analiz

Sayısal ölçümle belirlenen değişkenler (yaş, vücut ağırlığı, anestezi süresi, cerrahi işlem süresi, kalp atım hızı, arter basınçları, propofol miktarı, glukoz ve kortizol değerleri, PAR₁₀'a ulaşma süresi) ve LAS değerleri için grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları student-t testi ile yapıldı.

Nominal ölçüm sonuçları ise (sedasyon, titreme, indüksiyon kalitesi, analjezik gereksinimi) non-parametrik ki-kare testi ile değerlendirildi.

P değeri 0.05' in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, cerrahi ve anestezi süreleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Demografik veriler (ortalama \pm SH).

	Diazepam Grubu	Klonidin Grubu
Yaş	42.56 \pm 7.84	42.76 \pm 6.45
Vücut Ağırlığı (kg)	71.28 \pm 12.27	69.00 \pm 8.68
Cerrahi İşlem Süresi (dk)	88.08 \pm 29.24	88.68 \pm 23.22
Anestezi Süresi (dk)	100.68 \pm 16.93	100.52 \pm 24.09

Hemodinamik Parametreler:

Kalp atım hızı (KAH):

Gruplar arası karşılaştırmada operasyon öncesi ve operasyon sırasındaki kalp atım hızları arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Ancak postoperatif KAH ölçümlerinde ekstübasyon sonrası ve ayılma odasından çıkış değerleri Diazepam Grubunda Klonidin Grubuna oranla daha yüksekti ($p < 0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda Diazepam Grubunda, induksiyon öncesi KAH, preoperatif vizitteki KAH'a göre daha yüksekti ($p<0.05$). Entübasyon sonrası KAH, preoperatif vizit ve induksiyon öncesi KAH'a göre daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca ekstübasyon sonrası ilk kalp atım hızı ölçümü diğer tüm ölçümlerden fazla idi ($p<0.05$).

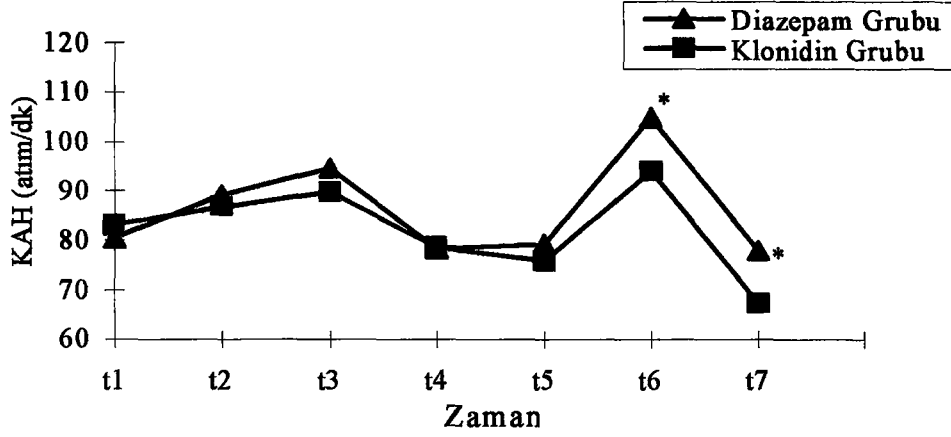
Klonidin Grubunda, preoperatif vizitteki ile induksiyon öncesi KAH ve induksiyon öncesi ile entübasyon sonrası KAH ölçümleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Ekstübasyon sonrası KAH ölçümü bu grupta da diğer tüm ölçümlerden daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo V, Şekil-1).

Tablo V: Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kalp atım hızları (atım / dk)
(ortalama \pm SH).

	Diazepam Grubu	Klonidin Grubu
t ₁	80.48 \pm 9.17	83.12 \pm 6.64
t ₂	89.08 \pm 14.11	86.72 \pm 14.55
t ₃	94.60 \pm 12.68	89.76 \pm 10.93
t ₄	78.40 \pm 10.80	78.76 \pm 13.03
t ₅	79.13 \pm 11.03	75.71 \pm 9.01
t ₆	104.88 \pm 12.96	94.08 \pm 9.85*
t ₇	78.04 \pm 11.26	67.36 \pm 9.16*

t₁: preoperatif vizitte t₂: induksiyon öncesi t₃: entübasyon sonrası
t₄: intraoperatif 15. dk t₅: intraoperatif 60. dk t₆: ekstübasyon sonrası
t₇: ayılma odası çıkışı

* : $p<0.05$ Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında



t₁: preoperatif vizitte t₂: indüksiyon öncesi t₃: entübasyon sonrası
t₄: intraoperatif 15. dk t₅: intraoperatif 60. dk t₆: ekstübasyon sonrası
t₇: ayılma odası çıkışı

*: p<0.05 Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 1. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde kalp atım hızları (atım/dk.).

Ortalama Arter Basıncı:

Gruplar arası karşılaştırmada preoperatif değer hariç diğer tüm ölçüm anlarında Klonidin Grubundaki OAB ölçümleri Diazepam Grubu ölçümlerine göre düşüktü (p<0.05). Preoperatif vizitteki, entübasyon sonrası, intraoperatif 15. dakika ve ekstübasyon sonrası OAB ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05). İndüksiyon öncesi, intraoperatif 60. dakika ve ayılma odasından çıkış ölçümleri ise Klonidin Grubunda Diazepam Grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü (p<0.05).

Grup içi karşılaştırmalarda Diazepam Grubunda preoperatif vizitteki OAB diğer tüm OAB ölçümlerine göre daha düşüktü (p<0.05). Entübasyon sonrası OAB; indüksiyon öncesi, intraoperatif 15. ve 60. dakika ölçümlerine göre belirgin derecede yüksekti (p<0.05). Ekstübasyon sonrası OAB ölçümü de intraoperatif 60. dakika ve ayılma odasından çıkış ölçümlerine göre daha yüksekti (p<0.05).

Klonidin Grubunda da grup içi karşılaştırmalar aynı sonucu verdi. Preoperatif vizitteki OAB diğer tüm OAB ölçümlerine göre daha düşüktü ($p<0.05$). Entübasyon sonrası OAB; induksiyon öncesi, intraoperatif 15. ve 60. dakika ölçümlerine göre belirgin derecede yüksekti ($p<0.05$). Ekstübasyon sonrası OAB ölçümü de intraoperatif 60. dakika ve ayılma odasından çıkış ölçümlerine göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo-VI, Şekil-2).

Tablo VI: Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerdeki ortalama arter basınçları (mmHg) (ortalama \pm SH).

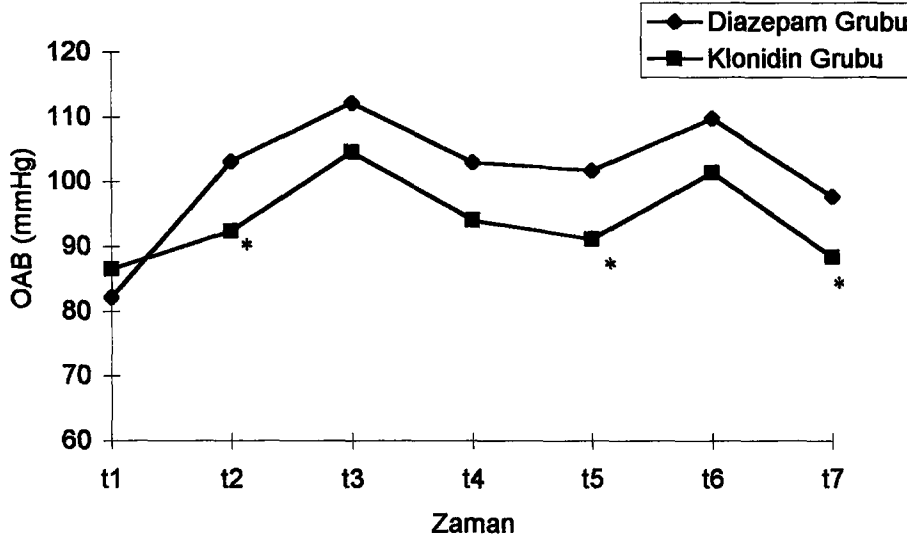
	Diazepam Grubu	Klonidin Grubu
t ₁	82.10 \pm 8.49	86.49 \pm 11.07
t ₂	103.16 \pm 15.28	92.37 \pm 14.02 *
t ₃	112.15 \pm 15.70	104.51 \pm 14.05
t ₄	102.94 \pm 20.84	94.06 \pm 15.69
t ₅	101.71 \pm 15.70	91.09 \pm 15.18 *
t ₆	109.80 \pm 17.69	101.43 \pm 18.18
t ₇	97.63 \pm 15.70	88.36 \pm 15.25 *

t₁: preoperatif vizitte t₂: induksiyon öncesi t₃: entübasyon sonrası

t₄: intraoperatif 15. dk t₅: intraoperatif 60. dk t₆: ekstübasyon sonrası

t₇: ayılma odası çıkışı

* : $p<0.05$ Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında



t₁: preoperatif vizitte t₂: indüksiyon öncesi t₃: entübasyon sonrası
t₄: intraoperatif 15. dk t₅: intraoperatif 60. dk t₆: ekstübasyon sonrası
t₇: ayılma odası çıkışı

* : p<0.05 Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 2. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerdeki ortalama arter basınçları (OAB) (mmHg).

Glukoz ve Kortizol ölçümleri:

Gruplar arasında premedikasyon öncesi glukoz değerleri ile entübasyon sonrası glukoz değerleri arasında belirgin fark yoktu. Klonidin Grubunda entübasyon sonrası yapılan ölçümlerde kortizol değeri Diazepam Grubundakine göre belirgin olarak düşüktü (p<0.05).

Her iki grupta da entübasyon sonrası glukoz değerleri premedikasyon öncesi değerlere göre yüksekti (p<0.05). Premedikasyon öncesi kortizol değeri ile entübasyon sonrası kortizol değeri arasında Diazepam Grubunda fark yoktu. Ancak Klonidin Grubunda entübasyon sonrası ölçülen kortizol değeri premedikasyon öncesi ölçülen değere göre daha düşüktü (p<0.05) (Tablo-VII).

Tablo VII: Gruplarda glukoz (mg / dl) ve kortizol (μg / dl) değerleri.

	Glukoz 1	Glukoz 2	Kortizol 1	Kortizol 2
Diazepam Grubu	89.60 \pm 9.67	98.84 \pm 16.61	15.15 \pm 3.96	16.88 \pm 5.44
Klonidin Grubu	88.40 \pm 11.91	102.48 \pm 17.83	17.67 \pm 4.80	12.04 \pm 3.44*

*: $p < 0.05$ Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında
Glukoz 1 ve Kortizol 1: Premedikasyon öncesi değerler
Glukoz 2 ve Kortizol 2: Entübasyon sonrası değerler

Kullanılan propofol miktarları:

İndüksiyon için kullanılan propofol miktarı Diazepam Grubunda 165.20 \pm 26.94 mg iken Klonidin Grubunda 153.20 \pm 18.42 mg oldu. Gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VIII).

Derlenme Süresi:

PAR10 (Post Anesthetic Recovery)'a ulaşma zamanı Diazepam Grubunda 20.60 \pm 6.34 dakika iken Klonidin Grubunda 16.20 \pm 5.45 dakikaydı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VII: Gruplarda indüksiyon için kullanılan propofol miktarları ile derlenme süreleri (ortalama \pm SH).

	Diazepam Grubu	Klonidin Grubu
Propofol Miktarı (mg)	165.20 \pm 26.94	153.20 \pm 18.42
Derlenme Süresi (dk)	20.60 \pm 6.34	16.20 \pm 5.45*

*: $p < 0.05$ Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında

Anksiyete Skorları:

Gruplar arasında preoperatif vizitte kaydedilen LAS (Lineer Anksiyete Skalası) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Diazepam Grubunda preoperatif vizitteki anksiyete skoru (LAS1) ile induksiyon öncesi anksiyete skoru (LAS2) arasında fark yok iken Klonidin Grubunda induksiyon öncesi anksiyete skoru preoperatif vizittekine göre daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo-IX).

Tablo IX: Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların preoperatif vizit ve induksiyon öncesi anksiyete skorları (ortalama \pm SH).

	Diazepam Grubu	Klonidin Grubu
LAS 1	46.00 \pm 18.48	55.20 \pm 24.34
LAS 2	43.20 \pm 19.94	41.80 \pm 16.13*

LAS: Lineer Anksiyete Skalası * : $p<0.05$ LAS 1'e göre
LAS 1: Premedikasyon öncesi LAS 2:İndüksiyon öncesi

Sedasyon Skorları:

Preoperatif vizitte kaydedilen sedasyon skorları da gruplar arasında farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo X).

Operasyon odasında induksiyon öncesi kaydedilen sedasyon skorlarına göre ise Klonidin Grubundaki hastalar belirgin derecede daha sedatize idi ($p<0.05$) (Tablo XI).

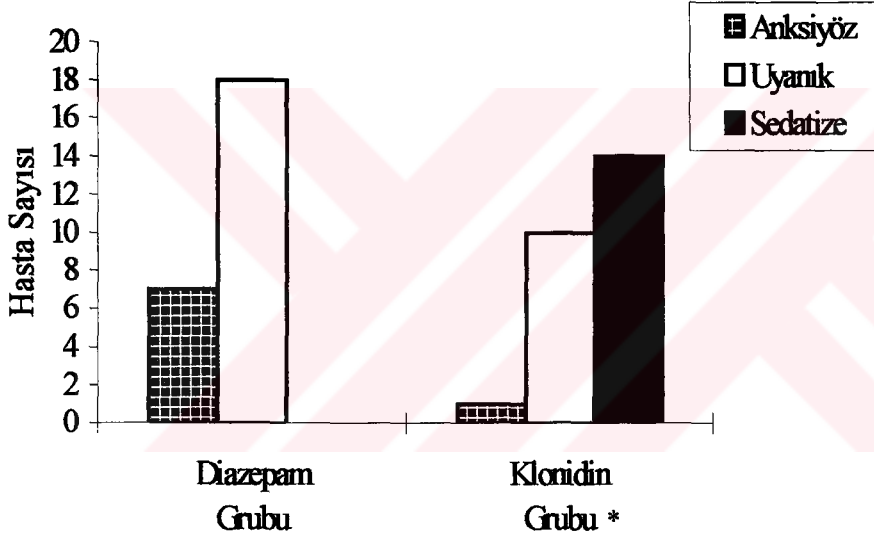
Tablo X: Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların preoperatif vizit sırasındaki sedasyon skorlarındaki olgu sayıları.

	Anksiyöz (1)	Uyanık (2)	Sedatize (3)
Diazepam Grubu	3	22	0
Klonidin Grubu	8	17	0

Tablo XI: Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların induksiyon öncesi sedasyon skorlarındaki olgu sayıları.

	Anksiyöz (1)	Uyanık (2)	Sedatize (3)
Diazepam Grubu	7	18	0
Klonidin Grubu*	1	10	14

* $p < 0.05$: Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında



*: $p < 0.05$ Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 3. Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların induksiyon öncesi sedasyon skorları.

Ağız kuruluğu:

Operasyon odasında induksiyon öncesi ağız kuruluğu şikayeti. Diazepam Grubunda 3, Klonidin Grubunda 11 hastada vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

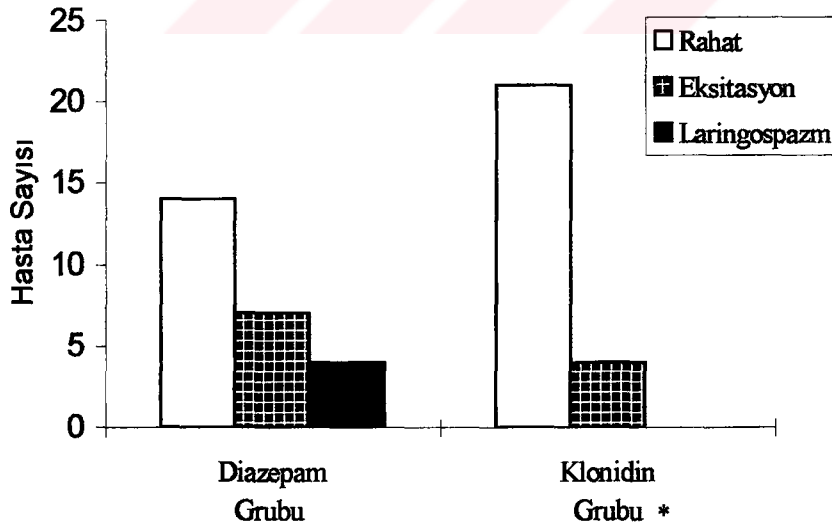
İndüksiyon kalitesi:

Diazepam Grubunda 14, Klonidin Grubunda 21 hastanın induksiyonu yumuşak ve sorunsuz oldu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo-XII, Şekil-4).

Tablo XII: Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların induksiyon kalitesi.

	Rahat ve Yumuşak (1)	Eksitasyon (2)	Laringospazm (3)
Diazepam Grubu	14	7	4
Klonidin Grubu*	21	4	0

*: $p<0.05$ Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında



*: $p<0.05$ Diazepam Grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 4. Diazepam ve Klonidin Gruplarında olguların induksiyon kalitesi.

İntraoperatif ilaç kullanımı:

Fentanil: Diazepam Grubunda 7, Klonidin Grubunda 8 hastada intraoperatif fentanil kullanımı gerekti. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu.

Atropin: Diazepam Grubunda 6, Klonidin Grubunda 14 hastada atropin kullanımını gerektirecek ölçüde bradikardi kaydedildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p<0.05$).

Postoperatif komplikasyonlar:

Bradikardi: Her iki grupta 4'er hastada bradikardi görüldü.

Bulantı-kusma: Diazepam Grubunda 10 hastada, Klonidin Grubunda 6 hastada bulantı ve/veya kusma kaydedildi. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Ağrı: Diazepam Grubunda 16 hastada postoperatif meperidin kullanımı gerekirken bu sayı Klonidin Grubunda 12 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hipotansiyon: Her iki grupta da sadece 1'er hastada hipotansiyon görüldü.

Titreme: Postoperatif dönemde Diazepam Grubunda 6, Klonidin Grubunda ise 1 hastada titreme görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Anesteziist tarafından yapılan preanesteziik vizit hastanın anestezi ve cerrahiye ilişkin endişelerini etkili bir şekilde azaltmaktadır. Ayrıca ilaç tedavisi verilmesi sıklıkla amnezi, sedasyon ve ek anksiyoliz sağlayacaktır. Premedikasyon, stres ve anksiyetenin patofizyolojik birlikteliğini (taşikardi, hipertansiyon, yükselmiş serum katekolamin düzeyleri) azaltır ve bu da stabil bir anestezi indüksiyonu sağlar.

Benzodiazepinler anksiyolitik, sedatif ve amnestik özellikleri, minimal kardiyovasküler ve solunum depresyon etkileri ile popüler preanesteziik ilaçlardır. Yine de bazı çalışmalar özellikle diazepamın anksiyeteyi azaltmada etkinliğini sorgulamaktadır^{4,59,71}. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar deneysel düzen ve yöntem farklılıkları ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Ayrıca son zamanlarda diazepamın davranışsal reaksiyonları ne derecede olumlu etkilediği tartışılmaktadır⁷¹.

Opioid reseptörleri ve opioid etkinin sellüler mekanizmaları bilinmeden klinik kullanılmaya başlanan opioidlerden ve etki mekanizması halen tam olarak bilinmeyen genel anesteziiklerden farklı olarak alfa-2 adrenerjiklerin reseptörleri, lokalizasyonları, etkilerinin moleküler mekanizmaları ve fonksiyonları hakkında bir hayli bilgi mevcuttur. Bu nedenle alfa-2 adrenerjik agonistler son yıllarda anesteziide daha fazla kullanım için araştırılmaktadır. Özellikle klonidin, premedikasyon, intraoperatif destek, total intravenöz anestezi, hemodinamik kontrol ve kontrollü hipotansiyon, postoperatif analjezi ve tek başına veya yardımcı ilaç olarak rejional anestezi ve analjeziide kullanılmaktadır¹². Sedatif, anksiyolitik, analjezik ve antihipertansif etkileri olduğu, ayrıca anesteziik ajan gereksinimini azaltarak dengeli bir anestezi sağladığı, anesteziiklere bağlı komplikasyonları azalttığı bildirilmektedir⁵¹.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; premedikasyon için son yıllarda kullanıma giren klonidinin hemodinamik stabilite, anksiyete ve sedasyon, indüksiyon kalitesi,

postoperatif derlenme, ayrıca kan glukoz ve kortizol düzeyleri üzerine etkilerini ve bizim premedikasyonda rutin olarak kullandığımız diazepamı alternatif olup olamayacağını araştırmaktır.

Klonidin ve diazepamın entübasyona hemodinamik yanıtı ve intraoperatif hemodinamiyi nasıl etkilediğini inceleyen karşılaştırmalı araştırmalar vardır. Cevheroğlu ve arkadaşlarının¹² 150 µg klonidin ve 10 mg diazepamı karşılaştıran bir çalışmada Diazepam Grubunda premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında sadece induksiyon sonrası sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB, DKB) daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada Klonidin Grubunda premedikasyon öncesi ile karşılaştırıldığında; induksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve entübasyondan 2,4,6,8,10,30 dakika sonra ölçülen SKB ve induksiyondan sonra, entübasyondan 2,4,6 dakika sonra ölçülen DKB değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Uyar ve arkadaşlarının⁶⁵ 0.15 mg klonidin ve 2 mg lorazepam ile yaptıkları bir çalışmada ortalama arter basıncı (OAB) her iki grupta da induksiyon sonrasında başlangıca göre düşme, entübasyon sonrasında da induksiyon sonrasına göre anlamlı yükselme göstermiştir. Orko ve arkadaşları⁵³ klonidin + diazepam, cimetidin + diazepam ve yalnızca diazepam uyguladıkları çalışmalarında entübasyon ile ilişkili OAB değişikliklerinde belirgin fark olmadığını ancak entübasyondan önce, sonra ve uyanma odasında arteriyel basınçların Klonidin Grubunda en düşük olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda hem Diazepam hem Klonidin Grubunda entübasyon sonrası OAB; induksiyon öncesine ve preoperatif vizitteki göre belirgin yüksekti ve Uyar ile arkadaşlarının çalışmasına uygundu. Cevheroğlunun çalışmasında induksiyonda 1µg / kg fentanilin kullanılmış olmasının entübasyon sonrası SKB düşüklüğünde etkili olduğu düşünülebilir.

Orko ve arkadaşlarının⁵³ 225-375 µg klonidin + 5-15 mg diazepam, 5-15 mg diazepam + 300 mg simetidin ve yalnızca 5-15 mg diazepamı karşılaştırdıkları çalışmalarında entübasyon sonrası kalp atım hızının (KAH) ortalama maksimal artışının Klonidin Grubunda diğer iki gruba göre önemli derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Masuda ve arkadaşları⁴⁵ diazepamı eklenecek küçük doz klonidinin (2.5 µg / kg) entübasyona kardiyovasküler cevabı ve bu arada KAH'nı etkin bir şekilde azalttığını bildirmektedirler. Cevheroğlu ve arkadaşlarının¹² çalışmasında ise Diazepam Grubunda

KAH'nın premedikasyon öncesine göre entübasyon sonrasında farklı olmadığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada entübasyon sonrası KAH indüksiyon sonrasına göre bir miktar yüksek bulunmuş ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Klonidin Grubunda ise KAH premedikasyon öncesi değerlerle karşılaştırıldığında indüksiyondan sonra, entübasyondan 4,6,8,10,20 ve 30 dakika sonra ve postoperatif dönemde düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise entübasyon sonrası KAH Diazepam Grubunda preoperatif vizit ve indüksiyon öncesine göre belirgin derecede yüksekti. Klonidin Grubunda ise entübasyon sonrası KAH preoperatif vizit ölçümüne göre yüksekti. Ancak indüksiyon öncesi ölçüm ile aralarında fark yoktu.

Klonidinin kan basıncı ve KAH üzerine etkilerini diğer premedikan ilaçlar ile karşılaştıran araştırmalarda vardır. Gauman ve arkadaşları²³ 300 µg klonidin ile yaptıkları placebo kontrollü çalışmada KAH ve OAB'nin Klonidin Grubunda Placebo Grubuna göre azaldığını ancak entübasyon sırasında OAB ve KAH artışını önleyemediğini bildirmektedir. Wright ve arkadaşları⁷² ise 0.3 mg oral klonidin ile normotansif kadın hastalarda yaptıkları çalışmada entübasyon sonrası arteriyel basınçta oluşan artışın klonidin ile azaldığını ancak Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamı olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada klonidin premedikasyonu ile entübasyona karşı taşikardinin önlenemediği fakat hastaların bir kısmında uzun süreli hipotansiyon oluştuğu için bu dozun dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Bayhan ve arkadaşlarının⁵ yaptığı bir çalışmada 5 µg / kg klonidin kullanılan grupta preoperatif SKB'nin % 10, DKB'nin % 18 azaldığı, entübasyondan sonra SKB'nin % 5, DKB'nin % 9 oranında düşük seyrettiği, KAH'nın % 6 arttığı bildirilmektedir. Diazepam ve Kontrol Gruplarında ise SKB'nin % 20, DKB'nin % 14 ve KAH'nın % 27 yükseldiği bildirilmiştir. Gönüllü ve arkadaşları³⁰ 0.3 mg klonidin premedikasyonu ile entübasyon sonrası arter basıncı ve KAH değerlerindeki yükselmenin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, Klonidin Grubunda tüm ölçüm anlarında OAB değerleri Diazepam Grubuna göre daha düşüktü. Ancak indüksiyon öncesi, intraoperatif 60. dakika ve ayılma odasından ayrılırken kaydedilen ölçümler arasında fark vardı. KAH açısından ise preoperatif ve intraoperatif değerler arasında fark yoktu. Ancak entübasyon sonrası ve ayılma odasından çıkış ölçümleri Klonidin Grubunda daha düşüktü.

Klonidinin santral hipotansif ve bradikardik etkisi bilinmektedir. Bu etkilerin beyinde presinaptik noradrenalin salınımını sınırlayarak ve parasempatik aktiviteyi

potansiyalize ederek oluřtuđu dűřünűlmektedir⁵². Alfa-2 agonistlerin laringoskopi ve entűbasyona karřı sempatoadrenal yanıtın azaltılmasında etkili oldukları da birçok çalıřmada saptanmıřtır^{5,26}. Fakat bu çalıřmalarda kullanılan klonidin dozlarının bizim uyguladıđımız dozun iki katı olduđu gűz űnűne alınmalıdır.

Bazı çalıřmalarda klonidinin 300 μg dozda kullanıldıđı, laringoskopi ve entűbasyona bađlı kan basıncı ve KAH artıřını baskıladıđı bildirilmektedir^{30,72}. Yűksek doz klonidin kullanılan bu çalıřmalarda uzun sűreli hipotansiyon ve űzellikle postoperatif dűnemde inatçı bradikardiden bahsedildiđi için biz de çalıřmamızda 150 μg klonidin kullanmayı tercih ettik.

Çalıřmamızda klonidinin laringoskopi ve entűbasyona bađlı arteriyel basıncı ve kalp hızı artıřlarını bir miktar baskıladıđı gűrűlműřtűr. Bu sonuç yukarıda tartıřılan bazı alıřmaların^{12,30} sonuçları ile benzerlik gűstermektedir.

Gauman ve arkadaşlarının²³ kraniotomi olacak hastalar űzerinde 300 μg klonidin ile yaptıkları placebo kontrollű çalıřmada kortizol ve aldosteron dűzeyleri Klonidin Grubunda alıřma boyunca Placebo Grubuna gűre dűřűk bulunmuřtur. Ancak klonidin, indűksiyondaki hemodinamik artıřları űnleyememiřtir. Aynı çalıřmada plazma katekolamin konsantrasyonları iki grup arasında farklı bulunmamıřtır. Glűkoz deđerleri her iki grupta da artmıřtır. Bu artıř Klonidin Grubunda daha az saptanmıřtır. Klonidinin bu hastalarda endokrin etkilerinin dűřűk dűzeyde olduđu sonucuna varılmıřtır. Pouttu ve arkadaşları⁵⁵ klonidin ve diazepam premedikasyonu yaptıkları bir çalıřmada sedasyon veya korku etkisi ile herhangi bir hormon veya metaboliti arasında iliřki bulunamadıđını bildirmektedirler. Yine Pouttu ve arkadaşları bir bařka alıřmalarında⁵⁶ kan kortizol dűzeyinin cerrahi iřlem ile hem Klonidin hem Diazepam Grubunda arttıđını saptamıřlardır. Bizim alıřmamızda klonidin premedikasyonu alan hastalarda entűbasyon sonrası kan kortizol dűzeyi hem ilaç verilmeden űnceki deđere hem de Diazepam Grubundaki entűbasyon sonrası deđerine gűre daha dűřűktű. Glűkoz dűzeyi ise her iki grupta da entűbasyon sonrasında yűksekti, ancak gruplar arasında fark yoktu. Çalıřmamızda kan glűkoz deđerleri yukarıda adı geçen diđer arařtırmacıların buldukları deđerlere benzer řekilde klonidinden etkilenmedi. Ancak kan kortizol deđerlerinin Gauman ve arkadaşlarının bulgularına benzer řekilde klonidin ile dűřtűđűnű saptadık. Pouttu ve arkadaşlarının bulguları ise farklıydı. ACTH ile

kontrol edilen kortizolün diürinal ritmi çalışmalarda elde edilen sonuçların farklı olmasını açıklayabilir.

Uyar ve arkadaşlarının⁶⁵ ürolojik operasyon planlanan hastalar üzerinde 0.15 mg klonidin ve 2 mg lorazepam premedikasyonu ile yaptıkları çalışmada premedikasyon sonrası Lineer anksiyete skalası (LAS) puanları hem Klonidin hem Lorazepam Grubunda Placebo Grubundakine göre azalmıştır. Kumar ve arkadaşları³⁸ lokal anestezi altında intraoküler cerrahi girişim planlanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 300 µg klonidinin 0.5 mg / kg diazepam göre premedikasyondan 2 saat sonra daha fazla sedasyon ve daha az anksiyete oluşturduğunu bildirmişlerdir. Weindler ve arkadaşları⁶⁸ yaptıkları bir çalışmada 0.15 mg klonidinin operasyon öncesinde anksiyeteyi placeboya göre belirgin derecede azalttığını bildirmişlerdir. Carabine ve arkadaşları¹¹ ise yaptıkları çalışmada 200 µg klonidin ile 100 ve 300 µg klonidine göre daha iyi anksiyete sağladıklarını bildirmişlerdir. Pouttu ve arkadaşları⁵⁶ meme cerrahisi uygulanacak hastalar üzerinde 4.5 µg / kg klonidin ile 0.15 mg / kg diazepam premedikasyonu vererek yaptıkları çalışmada klonidinin ek bir anksiyolitik etki sağlamadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise Diazepam Grubunda premedikasyon öncesi LAS ile induksiyon öncesi LAS arasında fark yok iken Klonidin Grubunda induksiyon öncesi LAS premedikasyon öncesi LAS'na göre belirgin derecede düşüktü. Klonidin preoperatif dönemde görülen anksiyeteyi azaltmıştı.

Kaynak taramamızda preoperatif anksiyete değerlerini araştıran çalışmaların sonuçları değişkendir. Anksiyeteyi ölçmek için kullanılan skalalar ve bizim kullandığımız LAS; sosyokültürel düzeydeki farklılıklar ve buna bağlı algılama ve ifade etme farklılıkları ile kişisel faktörlerden (kişilik, okuma yazma düzeyi, eğitim durumu vs.) oldukça etkilenmektedir. Bu bakımdan literatürün çok geniş bir coğrafya ve çok farklı sosyokültürel bir yelpaze içermesi anksiyete puanlamalarında çelişkili sonuçlar doğurabilir. Ayrıca hastaların ilk kez karşılaştıkları böyle bir testi iyi yorumlayamamış bulunmaları olasılık içeriğindedir.

Gönüllü ve arkadaşları³⁰ elektif cerrahi girişim uygulanacak hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada premedikasyon için 0.3 mg klonidin ve 10 mg diazepam kullanmışlar ve operasyon salonunda klonidin kullanan hastalarda belirgin sedasyon gözlediklerini bildirmişlerdir. Wright ve arkadaşları da⁷² 300 µg oral klonidin ile yaptıkları bir premedikasyon çalışmasında belirgin sedasyon saptamışlardır. Mikawa ve arkadaşları⁴⁸ pediatrik hastalarda 4 µg / kg oral klonidin ile premedike ettikleri hastalarda diazepam göre daha iyi preoperatif sedasyon sağladıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, operasyon odasında, indüksiyon öncesi dönemde klonidin alan hastalar diazepam alanlara göre belirgin derecede sedatize idi. Anksiyete ve sedasyon skorları açısından çalışmamızda elde edilen bulgular diğer araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da klonidin belirgin sedasyon sağlamış, anksiyete ise Diazepam Grubundan farklı olmamıştır.

Bayhan ve arkadaşları⁵ elektif cerrahi işlem uygulanacak hastalarda yaptıkları çalışmada, 0.005 mg / kg klonidin alan grupta belirgin ağız kuruluğu olduğunu, 0.15 mg / kg diazepam alan ve premedikasyon verilmeyen grupta ağız kuruluğuna rastlanmadığını bildirmektedirler. Ağız kuruluğu olduğundan Byron C. ve arkadaşları⁹ ile Howie³² de bahsetmektedir. Bizim çalışmamızda da Klonidin Grubunda ağız kuruluğu Diazepam Grubuna göre belirgin derecede (3.5 misli) fazla idi.

Orko ve arkadaşları⁵³ 225-375 µg klonidin + 5-15 mg diazepam, 300 mg simetidin + 5-15 mg diazepam veya yalnızca 5-15 mg diazepam ile yaptıkları çalışmalarında thiopentonun uyku dozunun Klonidin Grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak azaldığını bildirmektedirler. Imai³³ bir çalışmasında minör meme cerrahisi uygulanacak hastalarda preanestezi oral 150 µg klonidinin sürekli propofol infüzyonu ile sürdürülen genel anestezide kullanılan propofol miktarını diazepam oranla azalttığını bildirmektedir. Goyagi²⁹ de 5 µg / kg klonidin premedikasyonu uyguladığı ve epidural anestezi sonrası genel anestezi verdiği hastalarda propofolün indüksiyon dozunun azaldığını bildirmektedir. Carabine ve arkadaşları¹¹ 0.2 mg klonidin premedikasyonunun propofolün indüksiyon dozunda azalma oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ghignone ve arkadaşları²⁶ koroner bypass operasyonlarında 5 µg / kg

oral klonidin premedikasyonu ile indüksiyonda ve entübasyonda fentanil gereksiniminin % 45 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Kodaka ve arkadaşları³⁷ ise 0.15 mg klonidini 25 mg hidrokortizon, 3 mg midazolam ve 10 mg diazepam ile karşılaştırdıkları çalışmalarında propofolün indüksiyon dozunun sadece midazolam grubunda azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise indüksiyon için kullanılan propofol dozu Klonidin Grubunda Diazepam Grubuna göre bir miktar daha azdı. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

İndüksiyon ajanı dozundaki azalma SSS'de locus coeruleus'daki alfa-2 adrenoseptörlerin aktive olmasıyla oluşan hipnotik yanıtla ve santral nöroadrenerjik transmisyonun azalması ile açıklanabilir^{20,23,42}. Yukarıda bahsedilen Carabine ve Kodaka ile arkadaşlarının çalışmaları dışındaki tüm çalışmalarda klonidin dozu ortalama 0.3 mg'dır ve indüksiyon aşamasında fentanil kullanılmıştır. Carabine ve arkadaşları 0.2 mg, Kodaka ve arkadaşları 0.15 mg klonidin ile çalışmışlardır. Bizim çalışmamız Kodaka ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermektedir. Her iki çalışmada da 0.15 mg klonidin kullanılmış, narkotik ajan kullanılmamış ve sonuçta indüksiyon ajanı miktarı anlamlı derecede düşmemiştir.

Uyar ve arkadaşlarının⁶⁵ 0.15 mg Klonidin ile 2 mg lorazepamı karşılaştırdığı çalışmada indüksiyon kalitesinin Klonidin Grubunda Lorazepam ve Placebo Gruplarına göre daha iyi olduğu bildirilmektedir. Carabine ve arkadaşları¹⁰ 0.2 ve 0.3 mg klonidin premedikasyonunun 0.1 mg klonidin ve 20 mg temazepamına göre daha iyi bir indüksiyon kalitesi sağladığını belirttiktedirler. Bizim çalışmamızda da 150 µg klonidin premedikasyonu 10 mg diazepamına göre daha yumuşak ve sorunsuz bir indüksiyon sağladı. Klonidinin supraspinal ve spinal alfa-2 adrenerjik reseptör aktivasyonuna bağlı olarak analjezik etkisinin bulunduğu bilinmektedir⁵². Benzodiazepinlerin ise direkt analjezik özelliklere sahip olmamaları indüksiyon kalitesi yönünden klonidin lehine sonuçların elde edilmesine yol açmış olabilir.

Bellaiche ve arkadaşları⁶ flunitrazepam 1 mg, klonidin 150 µg ve ikisini bir arada kullanarak 3 grup üzerinde yaptıkları çalışmalarında intraoperatif hipertansiyon (sistemik basınç > 180 mmHg) olursa 10 µg / kg alfentanil kullanmışlar ve klonidin

kullanılan grupta narkotik desteğin diğerlerine göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Howie³² koroner arter by-pass greft cerrahisi geçirecek hastalarda preoperatif 5 µg / kg klonidinin opioid kullanımını azalttığı ve stabil şartlar sağladığı sonucuna varmıştır. Quintin de 6 µg / kg klonidin premedikasyonunun hipertansif hastalardaki major vasküler cerrahi sırasında alfentanil gereksinimini placeboya göre % 42 oranında azalttığını bildirmiştir⁵⁷. Bizim çalışmamızda ise intraoperatif fentanil gereksinimi Diazepam ve Klonidin Grupları arasında farklı değildi. Bu sonuç kullandığımız dozun diğer araştırmacıların kullandığı dozdan daha düşük olması ile açıklanabilir.

Komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında, Pouttu ve arkadaşlarının⁵⁶ yaptığı bir çalışmada anestezi sırasında bradikardi olmadığı ancak uyanma odasında klonidin kullanan grupta Diazepam Grubuna göre daha fazla bradikardi gözleendiği bildirilmektedir. Mikawa ve arkadaşları⁴⁸ pediatrik hastalarda 4 µg / kg oral klonidinin postoperatif 10 saat kadar tedavi gerektirmeyen KAH ve arteriyel tansiyon düşüklükleri yaptığını bildirmişlerdir. Wright ve arkadaşlarının⁷² yaptıkları bir çalışmada 0.3 mg klonidin ile kalp atım hızında trakeal entübasyonla görülen artışın belirgin derecede azaldığı bildirilmiştir. Masuda ve arkadaşları⁴⁵ diazepamı küçük dozda klonidin (2.5 µg / kg) eklendiğinde kalp hızının belirgin olarak düştüğünü bildirmişlerdir. Nishikawa ve arkadaşları da⁵¹ 5 µg / kg klonidin premedikasyonu ile intravenöz atropine kalp hızı cevabının azaldığını bildirmişlerdir. Carabine ve arkadaşları da¹¹ 0.3 mg klonidin ile KAH'da belirgin azalma bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise operasyon sırasında Klonidin Grubundaki hastalarda bradikardi sıklığı Diazepam Grubundakine göre daha fazla idi. Çalışmalar arasında kullanılan doz, yöntem, kullanılan indüksiyon ve idame ajanlarından kaynaklanan farkların olması doğal karşılanmalıdır. Ancak ortak kanı, klonidin dozunun artmasıyla KAH ve arteriyel tansiyondaki düşüşün arttığıdır^{45,51,72}.

Goyagi'nin yaptığı bir çalışmada²⁹ 5 µg / kg klonidin ile premedike edilen hastalarda epidural anesteziden sonra propofol infüzyonu ile genel anestezi uygulanmış ve anesteziden uyanma süresi Klonidin Grubunda Kontrol Grubuna göre uzun bulunmuştur. Ballache ve arkadaşları⁶ tiroid cerrahisi geçiren 46 hasta üzerinde

yaptıkları bir çalışmada 150 µg klonidini 1 mg flunitrazepam ile karşılaştırmışlar ve klonidin premedikasyonunun psikomotor performansın dönüşünü geciktirmediğini bildirmişlerdir. Kumar ve arkadaşları³⁸ intraoküler cerrahi geçiren yaşlı hastalara 300 µg klonidin ile premedikasyon yapmışlar ve PAR10 olan hasta sayısının Klonidin Grubunda Kontrol (Diazepam) Grubuna göre fazla, yani derlenmenin daha hızlı olduğunu bulmuşlardır. Mikawa ve arkadaşları⁴⁸ pediyatrik hastalarda 2 ve 4 µg / kg klonidin ile 0.4 mg / kg diazepam arasında derlenme açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Launito ve arkadaşları⁴⁰ 0.1 ve 0.2 mg klonidin ile 0.25 mg triazolamı karşılaştırdıkları bir çalışmalarında postanestezi uyanma süresi açısından gruplar arasında fark olmadığını bildirmektedir.

Biz de, çalışmamızda ekstübasyon sonrasında derlenme skoru olarak PAR10 (post anesthetic recovery) süresini kullandık. PAR10'a ulaşma zamanı Diazepam Grubunda Klonidin Grubuna göre yaklaşık 4,5 dakika daha fazla ve iki grup arasındaki fark anlamlı idi.

Bernard ve arkadaşları⁷ premedikasyon için kullanılan klonidinin genel anestezi kaynaklı vücut ısısı azalmasını artırmadığını ve ısı dağılımını bozmadığını bildirmektedirler. Mao CC⁴⁴ elektif ürolojik cerrahi girişim uygulanacak hastalara uyguladığı 150 µg klonidin premedikasyonunun postspinal titremeyi önlemekte etkin olduğunu bildirmiştir. Erbay¹⁸ ve arkadaşları da klonidin premedikasyonunun postoperatif titremeyi etkili bir şekilde önlediğini bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda da postoperatif titreme Klonidin Grubunda belirgin derecede daha azdı ve gruplar arasındaki fark anlamlıydı.

Klonidinin sistemik, intratekal ve epidural kullanımının analjezik etkileri olduğu bilinmektedir^{13,32,47}. Cevheroğlu ve arkadaşları¹² 150 µg klonidin ve 10 mg diazepam premedikasyonu ile yaptıkları çalışmada Klonidin Grubundaki hastaların derlenme odasında daha rahat olduklarını gözlemiş ve VAS skorunun belirgin derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Mikawa ve arkadaşları⁴⁹ 4 µg / kg klonidin premedikasyonunun çocuklarda analjezik gereksiniminde azalma ve postoperatif analjezi sağladığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda postoperatif analjezik kullanılan hasta sayısı Klonidin Grubunda Diazepam Grubuna göre daha azdı ve aradaki fark anlamlıydı.

Kumar ve arkadaşları³⁸ 300 µg klonidin ve 0.15 mg / kg diazepam verdikleri bir çalışmada iki grup arasında postoperatif VAS, emezis ve analjezik gereksinimi arasında fark olmadığını bildirmektedirler. Carabine ve arkadaşlarının¹¹ pelvik laparoskopik cerrahi hastalarında 0.3 mg klonidin premedikasyonu ile yaptıkları çalışmada postoperatif VAS, analjezik gereksinimi ve bulantı-kusma açısından klonidinin placeboya üstünlüğü olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bulantı-kusma açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak; premedikasyonda kullanılan 150 µg oral klonidinin; preoperatif sedasyon sağlaması, anksiyeteyi gidermesi, sekresyonları azaltması, bulantı ve kusmaya yol açmaması, yumuşak ve kaliteli bir anestezi indüksiyonu sağlaması, postoperatif titremeyi engellemesi ve analjezi sağlaması gibi olumlu etkileriyle premedikasyon için sıklıkla kullanılan diazepamı iyi bir alternatif olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlaması, entübasyona reaksiyonu ve cerrahi travmaya bağlı sempatoadrenal aktivasyonu azaltması hipertansif hastaların anestezisi ve hipotansiyon istenen anestezi uygulamalarında da klonidini iyi bir premedikasyon seçeneği haline getirdiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Aghajanian GK. Central noradrenergic neurons: A locus for the functional interplay between α -2 adrenoceptors and opiate receptors. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 20.
2. Altunkan AA, Özcengiz , Özbek H, Güneş Y, Akman H. Sevofluran ve İsofluranın Günübürlük (Outpatient) Anestezi Uygulamalarında Derlenme ile Mental ve Psikomotor Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999; 27: 427-432
3. Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 6-15.
4. Baughman VL, Becker GL, Ryan CM, Glaser M, Abenstain JP. Effectiveness of triazolam, diazepam and placebo as preanesthetic medications. *Anesthesiology* 1989; 71: 196-200.
5. Bayhan N, Güzeldemir ME, Dağlı G, Önder S. Kontrole Hipertansiyonlu Olgularda İsoflurane Anestezisi ve "Clonidine" Premedikasyonu. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1990; 18: 17-20.
6. Bellaiche S, Bonnet F, Sperandio M, Lerouge P, Cannet GROujas F. Clonidine Does Not Delay Recovery From Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 353-357.
7. Bernard JM, Fulgencio JP, Delaunay L, Bonnet F. Clonidine Does Not Impair Redistribution Hypothermia After the Induction of Anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 168-72.
8. Blood B.C, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-745.
9. Byron CB, Werner EF. Reduction in Halothane Anesthetic Requirement by Clonidine, an Alpha-Adrenergic Agonist. *Anesth Analg* 1982; 61:741-5.
10. Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: A comparison of temazepam, clonidine and timolol. *Anesth Analg* 1991; 73: 633.
11. Carabine U.A, Wright P.M.C, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine: A dose-response study. *Br J Anaesth* 1991; 67: 79-83.

12. Cevheroğlu D, Özcan B, Bilgin H. Klonidin ve diazepamın preoperatif dönemde sedasyon, anksiyete, amnezi ve hemodinami üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2000; 8 (1): 19-24.
13. Chuanyao T, Eisenach JC. α -2 Adrenergic Agonists. *Anesthesiology Clinics of North America* 1994; 12(1): 49-63.
14. Collins Vincent J. *Principles of Anesthesiology*. 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; 284-313.
15. Cryer PE. Plasma catecholamine levels in various physiologic and pathophysiologic states. *N Engl J Med* 1980; 303: 436.
16. Cushman P Jr, Sower JR. Alcohol withdrawal syndrome: Clinical and hormonal responses to α -2 adrenergic treatment. *Alcoholism* 1989; 13: 361.
17. Egbert LD, Battit GE, Turndorf H. The value of the preoperative visit by the anesthetist. *JAMA* 1963; 185: 553-5.
18. Erbay H, Atalay H, Serin S, Tomatır E, Savaş B, Gönüllü M. Postoperatif Titremeyi Önlemede Oral Klonidin Premedikasyonunun Etkisi. *Anestezi Dergisi* 2000; 8(3): 193-196.
19. Falick YS, Smiler BG. Is anticholinergic premedication necessary? *Anesthesiology* 1975; 43: 472-3.
20. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE. Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11.
21. Forrest WH, Brown CR, Brown BW. Subjective responses to six common preoperative medications. *Anesthesiology* 1977; 47: 241- 7.
22. Fidzianska-Dugosz E. Use of clonidine for perioperative therapy. *Przegl Lek* 1998; 55(5): 284-7.
23. Gauman DM, Tassonyi E, Rivest RW, Fathi M, Reverdin AF. Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1991; 38(7): 837-43.
24. Ghignone M, Cavillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on preoperative hemodynamic and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 67: 3.

25. Ghignone M, Noe C, Calvilla O, Quintin L. Anesthesia for ophtalmic surgery in elderly: The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1988; 68: 707-716.
26. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
27. Gold MS, remmond DE Jr, Klaber HD. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. *Lancet* 1978; 2: 599.
28. Gordh TE, Tamsen A. A study on the analgesic effect of clonidine in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 72.
29. Goyagi T. Oral clonidine premedication reduces induction dose and prolongs awakening time from propofol-nitrous oxide anesthesia. *Can J Anaesth* 1999; 46(9):894-6.
30. Gönüllü M, Karşlı B, Günday A, Özok U. Premedikasyonda Kullanılan Klondin'in Etkilerinin Araştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 294-296.
31. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 108-118.
32. Howie MB. Effect of oral clonidine premedication on anesthetic requirement, hormonal response, hemodynamics, and recovery in coronary artery bypass graft surgery patients. *J Clin Anesth* 1996; 8(4): 263-72.
33. Imai Y. The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. *J Clin Anesth* 1998; 10(8): 660-5.
34. Kayaalp S. O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. baskı. Ankara, Feryal Matbaacılık Ltd., 1992; 1814-1848.
35. Kayaalp S. O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. baskı. Ankara, Feryal Matbaacılık Ltd., 1992; 2900-2940.
36. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Ankara, Logos Yayıncılık, 1997; 26-30.
37. Kodaka M, Okamoto Y, Kakoi H, Ishizuka I, Miyao H, Kawasaki J, Kawazoe T. The effects of premedication on induction doses of propofol and hemodynamic responses during induction. *Masui Japanese Journal of Anesthesiology* 1997; 46(10): 1347-53.

38. Kumar A, Bose S, Bhattacharya A, Tandon OP, Kundra P. Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36(2): 159-64.
39. Lance Lihtor J. Psychological preparation and preoperative medication. In: Miller RD. (ed) *Anesthesiology*. 3rd ed. New York, Churchill & Livingstone 1990; 895-952.
40. Laurito CE, Baughman VL, Becker GL, DeSilva TW, Carranza CJ. The effectiveness of oral clonidine as a sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy. *Journal of Clinical Anesthesia* 1991; 3(3): 186-93.
41. Lee CM, Yeakel AE. Patient refusal of surgery following Innovar[®] premedication. *Anesth Analg* 1975; 54: 224-6.
42. Leigh JM, Walker J, Janaganathan P. Effect of preoperative anaesthetic visit on anxiety. *Br Med J* 1977; 2: 987-9.
43. Lindgren BR, Ekstrom T, Anderson RG. The effect of inhaled clonidine in patients with asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1986; 134: 266-269.
44. Mao CC. Pre-anesthetic oral clonidine is effective to prevent post-spinal shivering. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 36(3): 137-142.
45. Masuda T, Kondo A, Akazawa T, Kitahata H, Nakahara T. The effect of low dose clonidine on perioperative hemodynamics and anesthetic requirements in elderly patients. *Masui-Japanese Journal of Anesthesiology* 1995; 44(5): 668-673.
46. Maze M, Birch B, Vickery RG. Clonidine reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology* 1987; 67: 868.
47. Maze M, Tranquilli W. Alpha 2 adrenoceptor agonist. Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605.
48. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79: 926-931.
49. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Paediatr Anaesth* 1996; 82: 225-230.
50. Mirachur RK. Anticholinergic drugs. *Br J Anaesth* 1979; 51: 671-81.
51. Nishikawa T, Shuji D. Oral Clonidine Blunts the Heart Rate Response to Intravenous Atropine in Humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 217-222.

52. Oral U, Arıboğan A. Alfa-2 adrenerjik sistem ve anestezi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1994; 22: 116-125.
53. Orko R, Pouttu J, Ghignone M, Rosenberg PH. Effect of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:325-329.
54. Ota K, Namiki A, Ajike Y, Takahashi I. Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. *Anesth Analg* 1992; 75: 262-264.
55. Pouttu J, Puominen M, Scheinin M, Rosenberg PH. Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 137-141.
56. Pouttu J, Scheinin B, Rosenberg PH, Viinamäki, Scheinin M. Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 730-734.
57. Quintin L, Boilloc X, Butin E, Bayon MC, Brudon JR. Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients: a double blind, controlled, randomized study. *Anesth Analg* 1996; 83(4); 687-95.
58. Reves JG, Glass P. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD, *Anesthesia* 3rd ed. New York, Churchill Livingstone. 1990; 243-279.
59. Richardson FJ, Manford MLM. Comparison of flunitrazepam and diazepam for oral premedication in old children. *Br J Anaesth.* 1979; 51: 313.
60. Santos A, Datta S. Prophylactic use of droperidol for control of nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1984; 63: 85-87.
61. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M. Clinical Efficacy of Oral-Transdermal Clonidine Combinations during the Perioperative Period. *Anesthesiology* 1991; 74: 220-225.
62. Striebel HW, Koenigs D, Heil T. The role of clonidine in anesthesia. *Anaesthesist* 1993; 42(3): 131-41.
63. Tong C, Eisenach J.C. α_2 - Adrenerjik Agonists. *Anesthesiology Clinics Of North America* 1994; 12(1): 49-63.

64. Tür A, Üstün E. Famotidinin Mide İçeriği volüm ve pH' sına Etkileri. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 1990; 18: 124-126.
65. Uyar M, UyarM, Mert S, Özyar M, Bilge S, Uğur G, Gökçe B. Oral klonidin ve lorazepam premedikasyonunun sedatif, anksiyolitik hemodinamik ve amnezik etkilerinin plasebo ile karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası1996; 24: 166-171.
66. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Drugs in Anaesthetic Practice, 7th ed. Butterworth-Heinemann, 1991: 236-250.
67. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Drugs in Anaesthetic Practice, 7th ed. Butterworth-Heinemann, 1991: 78-9.
68. Weindler J, Rippa A, Kiefer T, Burg A, Ruprecht KW. 0.15 mg clonidine as oral premedication in retrobulbar anesthesia. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 1996; 208(5): 410-13.
69. White Paul F. Pharmacologic and Clinical Aspects of Preoperative Medication. Anesth Analg 1986; 65: 963-74.
70. Whitwam JG. Editorial. Benzodiazepine receptors. Anaesthesia. 1983; 38: 93-95.
71. Wikinski S, Lombardo M, Medina JH, Rubio MC. Lack of anxiolytic effect of diazepam in pre-anesthetic medication. Br J Anaesth 1994; 72: 694-696.
72. Wright PMC, Carabine UA, McClune S, Orr DA, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine. Br J Anaesth 1990; 65: 628-632.