

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ŞAŞILIK CERRAHİSİNDE
PREMEDİKASYONDA ORAL KLONİDİN KULLANIMININ
POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMA ÜZERİNE
ETKİSİ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

99347

Dr.Nurçin Gülhaş
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd.Doç.Dr.Ayda Türköz

Malatya-2000

İÇİNDEKİLER

1. Giriş Ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
Bulantı ve kusmanın tanımı	3
Bulantı ve kusmanın sonuçları	3
Bulantı ve kusmanın genel mekanizmaları	4
Postoperatif bulantı ve kusmayı tetikleyici sebepler	7
Çocuklarda bulantı ve kusma	11
Şaşılık ve bulantı kusma	11
Şaşılık cerrahisinde bulantı ve kusma tedavisi	12
Klonidin	15
3. Materyal ve metod	22
4. Bulgular	25
5. Tartışma	29
6. Sonuç	32
7. Özet	33
8. Kaynaklar	37

TABLO,ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil I. Bulantının fizyolojisinde rol oynayan motor; sensoryal ve kognitif fonksiyonlar	6
Şekil II. Klonidinin kimyasal formülü	15
Tablo I. α 1 ve α 2 adrenoreseptörlerin dağılımı ve fonksiyonları	16
Tablo II. Aldrete derlenme skoru	24
Tablo III. Klonidin ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri ortalamaları, bulantı kusma anamnezi, hareketle bulantı kusma anamnezi yüzdeleri	25
Tablo IV. Klonidin ve kontrol grubunun cerrahi türü, kas sayısı, tek ve çift taraflı olma özellikleri	26
Tablo V. Klonidin ve kontrol grubunun bulantı kusma yüzdeleri	27
Tablo VI. Klonidin ve kontrol grubunun ağrı, titreme, ajitasyon ve sedasyon skorları	27
Grafik I. Postoperatif bulantı kusma yüzdeleri	28

I.GİRİŞ

Anestezi tekniğindeki ilerlemeler ile daha az emetik ajanlar kullanılmasına rağmen; postoperatif bulantı ve kusma (POBK) insidansı hala %20–50 gibi yüksek bir oranda problem olmaya devam etmekte ve çocuklarda hala cerrahi girişim sonrası morbiditeye yol açan en önemli sebepler arasında yer almaktadır (1, 2, 3, 4, 5).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada pediatrik cerrahi girişimlerden sonra POBK insidansı %13–42 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu oranın %30–80'i orşiopeksi, adenotonsillektomi, erniografi, orta kulak cerrahisi ve laparotomi gibi bulantı kusma yönünden yüksek risk grubu hastalara aittir (2). Şaşılık cerrahisinde % 85'lere kadar yükselen bir oranla yüksek risk grubuna katılır (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Günümüze kadar çeşitli tipte antiemetikler (metoklopramid, domperidon, proklorperazin ve metifenazin, hyosin, siklizin, droperidol, atropin, ondansentron, tropisetron, granisetron, deksametazon) POBK tedavisinde kullanılmıştır (15). Profilaksi veya tedavi amaçlı kullanılan bu ilaçların tek başlarına veya birlikte kullanılarak etkinlikleri ve yan etkileri araştırılmıştır (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Şaşılık cerrahisinde bu ilaçların kullanımı ancak %37–67 gibi

POBK insidansını azaltabilmiştir.

Son zamanlarda bir α_2 agonisti olan klonidinin 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda POBK insidansını %70 oranında azalttığını bildiren çalışmalar sunulmaktadır (14). Klonidinin bazı hayvan çalışmalarında sistemik olarak verildiğinde kemoreseptör trigger zonu içine alan area postremadaki α_2 adrenoreseptörleri uyarak antiemetik etki gösterdiği belirlenmiştir. Ancak insanlardaki antiemetik etkisinin sebebi tam olarak bilinmemektedir ve POBK insidansına olan etkisi yeterince araştırılmamıştır.

Çalışmamızda çocuklarda şaşılık cerrahisinde premedikasyonda oral olarak verilen klonidinin postoperatif bulantı kusma üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

BULANTI VE KUSMANIN TANIMI :

Bulanti : Kişiyi rahatsız eden, ağrısız, farinks ve üst abdomenden kaynaklanan bir duyu olup; şiddetli kusma hissi veya hemen sonrasında kusmanın olduğu bir durumdur (1).

Kusma : Üst gastrointestinal sistem içeriğinin ağız yolu ile güçlü bir şekilde atılmasıdır. Bazen de aynı kas gruplarının kasılmasına bağlı sadece öğürme olur, fakat burada mide içeriğinin dışarı atımı yoktur (1).

BULANTI KUSMANIN SONUÇLARI

1. Fiziksel Sonuçları : Özellikle sağlıklı kişilerde öğürme ve kusma uygun şiddet ve yoğunlukta ise özefagus yırtılmasına (Boerhaave sendromu), hemorajiye (mallory–weiss sendromu) yol açabilir. Yine kot fraktürü, gastrik herniasyon, kas zorlaması , yorgunluk, vücudun üst yarısındaki cilt damarlarında açılma ile intraoküler kanama ve plastik cerrahinin üst vücut operasyonlarından sonra cilt fleblerinde kanama fiziksel sonuçlar arasında sıralanabilir (1, 2, 7, 8, 11). Fakat en büyük problem postoperatif periyotta kusmuk içeriğinin aspirasyonu ve bununda kardiorespiratuvar refleksleri

tetiklemesidir. Normalde havayolu, kusma refleksinin motor komponentine uygun olarak aspirasyona karşı korunur. Fakat anestezi altında, bilinci kapalı hastalarda veya aşırı alkol alan kişilerde bu refleks koordinasyonu bozular (1, 2, 7, 8, 11).

2. Metabolik Sonuçlar : Genellikle uzamış kusmalardan sonra anoreksi, dehidratasyon ve alkoloz şeklinde ortaya çıkar (1, 2, 7, 8, 11).

3. Fizyolojik Etkileri : Bulantı kusma ömür boyu sevilmeyen bir yiyeceğin alımıyla indüklenebileceği gibi; zehirli yiyeceklerin alımına karşı vücudun gösterdiği bir savunma mekanizması olarak da karşımıza çıkabilir. Antikanser tedavi (kemoterapi ve radyoterapi sonrası ise) daha yaygındır. Cerrahi sonrası bulantı kusma hoşnutsuzluk yaratan bir duygudur. Bununla birlikte önceden bir kez bulantı kusma deneyimi geçiren insanlarda POBK insidansı üç kez daha fazladır (1).

BULANTI VE KUSMANIN GENEL MEKANİZMALARI

Kusma refleksi A) Emetik detektörler
B) Bütünleyici mekanizmalar } olmak üzere 3 komponentten oluşur.
C) Motor atılış

A) Emetik Detektörler

Opioid premedikasyonu, anestezi ajanlar veya cerrahi manüplasyonda olduğu gibi emetik sistem, kendini uyarıcı bir stimülüsü aldıktan sonra olay zincirleme olarak diğer aşamalara aktararak devam eder. Emetik detektörleri şöyle sıralayabiliriz.

1) Sindirim Sistemi Afferentleri :

a) Mekanoreseptörler : N. Vagus hem mekanoreseptörlerin hemde kemoreseptörlerin afferenti olup batından kaynaklanan emetik stimülüslerin afferent liflerinin büyük kısmını içerir (%80 - 90). Abdominal vagal afferentlerin elektriksel stimülasyonu 20 sn. içinde emezis doğurur ve potansiyel yolları izleyerek gastrik içeriğin hızla atımıyla sonlanır. Sindirim sisteminde musküler tabakada lokalize olan bu reseptörler sindirim sisteminin distansiyon ve kontraksiyonu ile aktive olurlar.

b) Kemoreseptörler: Üst sindirim sisteminin mukozasında lokalize olurlar ve intraluminal ortamın çeşitli özelliklerini monitorize ederler. Mukozal hasar, asid, alkali ve hipertonic solüsyonlar, ısı ve

irritanlar (örneğin bakır sülfat gibi) ile aktive olurlar (1).

1. Area Postrema :

Wang ve Borison beynin dorsal yüzeyinde kimyasal faktörlerden kaynaklanan uyarıları alan özel bir kusma merkezinin olduğunu açığa çıkarmışlardır. Hatta çeşitli stimulusların area postremada kemoreseptör trigger zone (kusma merkezi)'u aktive ederek çalıştığı gösterilmiştir (1,2). Area postrema insanlarda U şeklinde birkaç milimetre uzunluğunda 4. ventrikülün kaudal parçasının önünde uzunca yerleşimli bir yapıdır.

2. Vestibüler Sistem :

Vestibüler-labirentit sistem, hareket orjinli bulantı kusmanın kaynağıdır. Deneysel çalışmalar vestibüler sistemi çıkartılan köpeklerde lobelin, L dopa ve nikotine karşı oluşan emetik cevabın azaldığı, oysa pilokarpin ve apomorfine karşı olanın etkilenmediği yönündedir (1, 33).

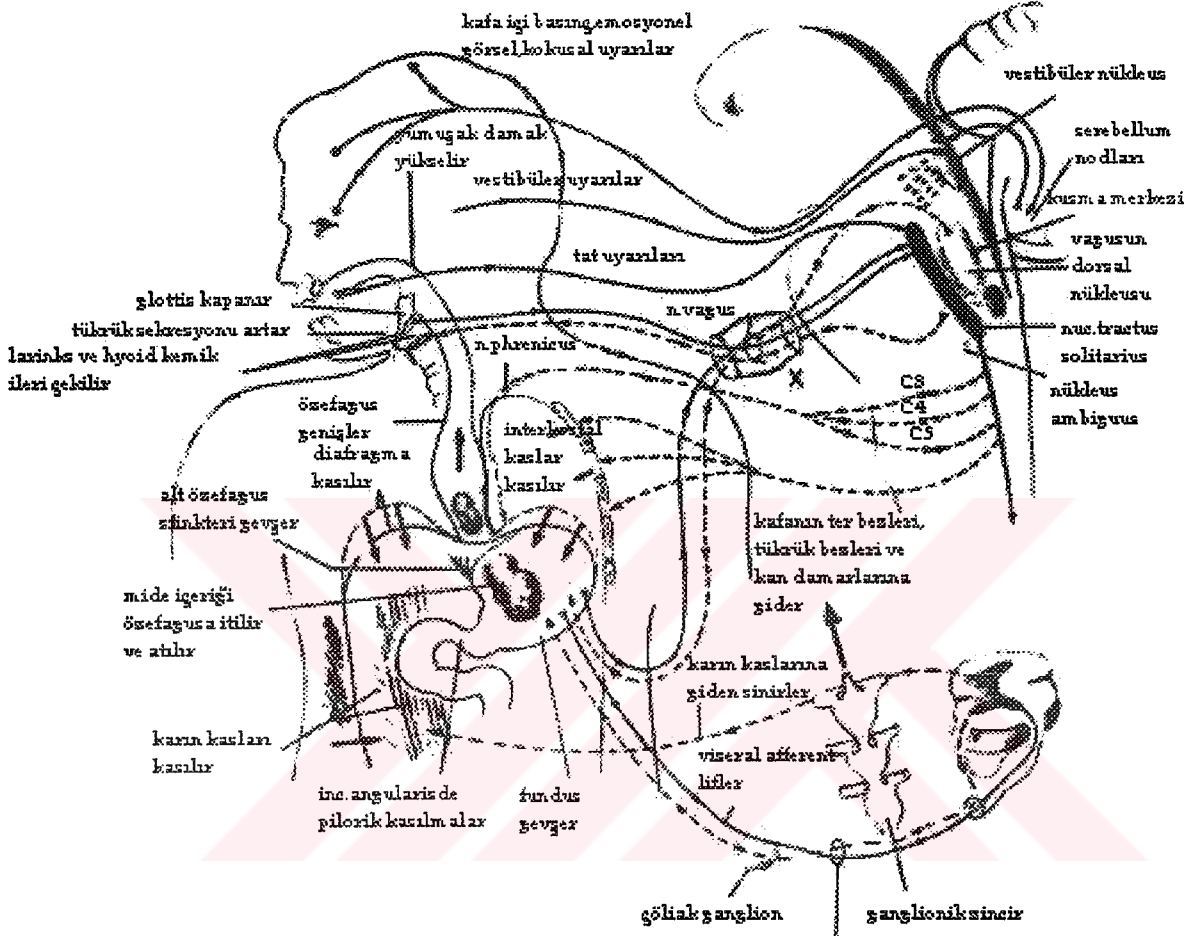
Bulantı ve kusma vücudun diğer çeşitli bölgelerinden aktive olabilir. Örneğin, kötü tatlar bulantı ve kusmaya yol açabilir (1, 2). Sonuçta KTZ, vestibüler apparatus, serebellum, yüksek kortikal yollar ve beyin sapındaki merkezler ve nukleus traktus solitarius, dopaminerjik, muskarinik, serotinerjik, histaminik ve opioid reseptörleri içerir ve bu reseptörlerin blokajı bulantı kusmayı önleyebilir (2).

B) Bütünleyici Mekanizmalar (Kusma Refleksi Organizasyonu)

Kusma; sinir sisteminin otonom ve somatik komponentleri ile birlikte birçok fizyolojik sistemin koordineli çalışması ile gerçekleşir. Tüm motor yolların nonemetik fonksiyonları vardır. Örneğin: midenin vagal nonadrenerjik, nonkolinerjik innervasyonu gıdaların depolanması için gastrik relaksasyona neden olur. Ayrıca frenik sinir diyafragmanın inspirasyon için kasılmasına neden olur. Kusma refleksinde bu ve diğer motor yollar tek bir mekanizma ile aktive olur. Bu koordinasyonun derecesi ince barsakta proksimal mide gevşeyinceye kadar retrograd dev kontraksiyonların görülememesi ile saptanabilir. Yine retrograd dev kontraksiyonlar mideye ulaşmadan ince barsak kontraksiyonları da gerçekleşmez. İşte kusma refleksinin tüm bu motor fonksiyonlarının koordinasyonu beyin sapında gerçekleşir. Beyin sapında yer alan dorsal motor vagal nukleus ve nukleus ambiguus barsak ve kalp orjinli vagal motor nöronlardır. Bu nukleuslardan çıkış sonucu kusma gerçekleşmesi için gerekli koordinasyonu nukleus tractus solitarius'un üstlendiği düşünülmektedir. Hem visseral afferent bilgiler, hem de respiratuvar nöronlar arasındaki regülasyonu sağlamakta traktus solitarius

major bütünleştirici nukleustur.

C) Motor Atılış :



Şekil 1 : Bulantının fizyolojisinde rol oynayan motor, sensoryal ve kognitif fonksiyonlar (45) splenik sinirler

1. Pre-Ejeksiyon Fazı : Prodromal faz da diyebileceğimiz bu faz soğuk terleme, deride vazokonstriksiyon, pupil dilatasyonu gibi sempatik sisteme ; salivasyon gibi parasempatik sisteme ait bulgularla karakterizedir. Daha çok sempatik olmak üzere parasempatik sistemin de katıldığı taşikardi ve gastrik sekresyonda azalma gibi organ fonksiyon değişiklikleri gelişebilir. Ejeksiyon fazı başlamadan hemen önce vagal efferentler mide duvarındaki postganglionik nöronları aktive ederek midenin proksimal kısmını gevşetir. Bu nöronların aynı zamanda vazointestinal polipeptit (VIP)'i veya nitrik

oksiti bir nörotransmitter olarak kullanarak ince barsakların ortasından mideye doğru oluşan retrograd dev kontraksiyonların başlatıcısı olması da muhtemeldir. Normalde ise retrograd dev kontraksiyonlar vagal kontrol altındadır ve nörotransmitter olarak asetilkolin kullanır. Retrograd dev kontraksiyonların başlamasıyla mide ejeksiyon fazına hazırlanmış olur.

2. Ejeksiyon Fazı: Somatik kasların ve diyafragmanın kontraksiyonuyla oluşur. Öğürme süresince tüm diyafragma ve abdominal kaslar senkronize kasılırken kusma esnasında periözefagial diyafram relakse olur ve gastrik içerik özefagusa geçer. Daha sonra somatik motor nöronların etkisi altındaki abdominal kasların ve desending diyafragmanın kontraksiyonu ile mide üzerine baskı uygulanır ve gastrik içerik dışarı atılır.

POSTOPERATİF BULANTI KUSMAYI TETİKLEYİCİ SEBEPLER

A) Preoperatif Faktörler

1. Yiyecek : İndüksiyondan kısa bir süre önce yemek yenmesi hem indüksiyonda hem de postoperatif periyotta bulantı kusmaya sebep olur. Bu nedenle anestezi öncesi mide boşalmasına izin verecek süre (4-6 saat) tanınmalıdır. Yiyecekler; gastrin, motilin, peptid YY salınımına sebep olarak area postremadaki nöronları aktive eder. Hepatik portal vende 5-HT seviyesi yükselir.

2. Stress : Strese yanıt olarak artan stres hormonları ACTH, GH ve prolaktin bulantı kusma yapabilir. Yine çok stresli hastalar istemeden daha fazla tükürük ve salya üretip hava yutabileceğinden POBK' a aday olabilirler.

3. Cerrahi Sebepler :

- Artmış intrakranial basınç
- Üst gastrointestinal sistem obstrüksiyonu } POBK insidansını artırır.
- Hamileliğin ilk trimestri
- Tubal ligasyon

4. Premedikasyon : Atropin 0.6 mg i.m. gastrik boşalmayı geciktirerek cerrahi sonrası gastrik staza ve POBK sıklığına yol açtığı belirtilmesine rağmen hala tartışmalıdır (1, 2, 5). Opioid premedikasyonu bulantı kusma insidansını artırır (1, 2, 3, 4, 5). Premedikasyon amaçlı kullanılan morfin, fentayl ve alfentayl, area postremadaki μ reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Loperamid ise δ reseptörlerine bağlanır. $5T_3$ reseptör antagonistleri bu sebeptendir ki bu ajanların yaptığı bulantı kusmayı önleyemez ancak naloksan ile antagonize edebilir. Yine hem morfin hem de petidin vestibüler nukleusta löenkefalinin bağlandığı fibrillere ve nöronlara bağlanarak labrentitleri stimüle edip; emezis refleksinin duyarlılığını yükseltip hareketle bulantı kusma insidansını artırır. Ayrıca morfin ince

barsaklarda 5-HT salınımı artırarak da emezis insidansını artırır (1).

B) İntraoperatif Faktörler

İntraoperatif dönemde ya anestetikler ya da cerrahi işlem POBK'a sebep olur. Yine anestezi altında hareketsiz yatan hastanın uyanma döneminde başını oynatması ve hareketleri vestibüler değişiklere yol açarak POBK'a sebep olur.

1. Entübasyon : Entübasyon esnasında farengeal mekanoreseptif afferentlerin uyarıları glossofarengeal sinirle beyin sapına taşınır ve POBK'a sebep olur. Yine larinks ve üst hava yollarındaki reseptörlerin irritasyonla uyarılması da kusmaya yol açar (1).

2. Anestezik Ajanlar

a) Genel Etkiler : POBK insidansı açısından inhalasyon ve iv anestezikler arasında çok az fark vardır. Siklopropan ve nitroz oksitte bulantı kusma insidansı yüksektir (1, 2, 3, 4, 5). Ancak insanlarda subanestezik konsantrasyonda halotanın vagal afferentlerden kaynaklanan uyarıları ve diğer anesteziklerden kaynaklanan uyarıları engelleyerek bulantı kusmayı azalttığı gösterilmiştir (1). Postoperatif ilk iki saatte isofluran daha az emetikken, 24 saatin sonunda bu oranlar enfluranla aynıdır (5). Başka bir çalışmada ise isofluran, enfluran ve halotanın benzer emetik insidansa sahip olduğu söylenmiştir (5). Siklopropan ve dietileter katekolamin seviyesini arttırdığı için bulantı kusma insidansı yüksektir (1,2). Çünkü anesteniklerin emetik etkisinin adrenerjik reseptörlerle etkileşmesi (adrenomimetik) etkilerine bağlı olduğu söylenmektedir. Halotan ve metoksifluranda katekolamin konsantrasyonları artmaz (1). Yine halotan anestezisi 5-HT seviyesini düşürür (1). İnhalasyon ajanlarından halothan, isofluran, enfluran beyin damarlarında vazodilatasyon yaparak intrakranial basıncı artırır. Artmış intrakranial basınç ise gastrik motilitenin inhibisyonuna, bulantı kusmaya ve baş ağrısına sebep olur. İv anestezik ajanlardan ketamin de intrakranial basıncı artırdığı için aynı mekanizma üzerinden bulantı kusmaya neden olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar area postremadaki hem α_1 hemde α_2 reseptörlerin bulantı kusmayla ilgili olduğu yönündedir. Buradan çıkarak α adrenerjik reseptörlerde katekolamin seviyesi artışını önleyerek bulantı kusmanın önlenebileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte bir β reseptör antagonisti olan propranolol da çocukların siklik kusmasında bazen faydalı olabilmektedir. Volatil anesteziklerin fiziksel etkisine bağlı bulantı kusma insidansı iv ajanlarla olandan yüksektir. Çünkü

manual ventilasyon sırasında mide ve bağırsaklara kaçırılan gazlar abdominal distansiyona; sonuçta vagal ve splanik afferentlerin uyarılmasına bağlı bulantı kusmaya neden olur (1, 33). İv ajanların ise değişik derecelerde emetik özellikleri vardır. Tiopental, metohexital ve özellikle etomidatın POBK'a sebep olduğu çok iyi bilindiği halde subanestezik dozlardaki propofolün POBK'u azalttığı bildirilmiştir (1, 2, 5, 34).

b) Anesteziklerin Endokrin Etkileri :

Yapılan birçok çalışmada anjiotensin II, bombesin, gastrin, insülin, nöropeptid Y, nörotensin, somatostatin, tiroid serbestleştirilen hormon (TRH) ve VIP'in gerek sistemik gerekse serebral venlere verildiğinde bulantı kusma yaptığı gözlemlenmiştir (1). Anestezik ajanların da indirekt olarak bu hormonların seviyesini değiştirerek POBK nedeni olabileceği öne sürülmüştür.

c) Kardiovasküler Etkileri :

Anestezi altında gelişen hipotansiyon, adrenal medulladan adrenalın salınımına bağlı geniş bir sempatik deşarja ve area postrema kusmanın tetiklenmesine yol açar. Diğer bir ihtimal ise kalbin ventriküllerinde lokalize myelinsiz vagal afferent mekanoreseptörlerin aktivasyonu bulantı kusmaya neden olabilir (1).

d) Gastrointestinal Etkileri :

Bütün anestetikler başlıca alt özefagus sfinkterini (AÖS) etkileyerek etki gösterirler. Genelde inhalasyon anestezikleri AÖS basıncını düşürür. Yine anestezi altında gastrik antral motilitede azalma ve pilorik sfinkterin relaksasyonu birlikte safranin mideye reflüsü söz konusu olabilir. Safranında mide mukozası için iritan olduğu bilinir ve gastrik mukozal vagal afferentlerin uyarılması ile bulantıyı doğurur. Ayrıca genel anestezi altında mezenterik sirkülasyon ve perfüzyonda azalmaya, buna bağlı olarak da 5-HT, substans P ve bradikinin, prostaglandin salınımında artışa rastlanır. Bu da bulantı kusmayı uyarır. Başka bir görüşde ise anestetiklerin üst gastrointestinal sistem mukozasındaki enterokromafin hücrelerden 5-HT salınımına yol açtığı, bunun da bulantı kusmayı doğurduğu savunulmuştur (1). Yine antikolinesterazlarla reversal yapıldığında gastrointestinal sistemde muskarinik etkinin artması bulantı kusmaya neden olabilir (1, 2, 5, 8, 34).

3. Cerrahi İşlemin Etkileri:

a) Genel Etkileri :

Tüm cerrahi işlemlerde anestezikler gastrik motiliteyi azalttıklarından cerrahinin süresine de bağlı olarak POBK insidansını artırır. Ayrıca cerrahiye yanıtta en önemli hormonlardan biri olan adrenalın ve ADH salınımı da, POBK insidansını arttıran nedenler arasındadır.

b) Cerrahi İşlemin Spesifik Etkileri:

Bazı spesifik cerrahi işlemlerden sonra bulantı kusma insidansı daha yüksektir.

Abdominal cerrahide mide boşalmasının gecikmesi ve intestinal motilitede azalma anestezi ve cerrahi sonrası iki mislidir. Hatta abdominal cerrahide gastrik motilitenin etkilenişini azdan çoğa doğru sıralayacak olursak deri insizyonu < kas insizyonu < laparotomi < ince barsak maniplasyonu şeklindedir (1).

Göz cerrahisi de çocuk ve büyüklerde yüksek POBK insidansına sahiptir (3, 4, 33). Bulantı ve kusma erken periyot ve geç periyot diye gruplanacak olursa; erken periyotta POBK (operasyon masasında) insidansı : şaşılık cerrahisinde % 10, non şaşılık cerrahide % 1.8 ve orbita cerrahisinde % 2.7 dir. Geç periyotta POBK (uyanma odasında izlerken) insidansı şaşılık cerrahisinde % 57, non şaşılık cerrahide % 18 ve orbita cerrahisinde % 23 bulunmuştur. Çocuklarda şaşılık cerrahisi sonrası yapılan 24 saatlik gözlemlerde

İlk 2 saatte bulantı kusma insidansı % 25

İlk 4 – 6 saatte bulantı kusma insidansı % 60

İlk 24 saatte bulantı kusma insidansı % 65 bulunmuştur.

Oftalmik cerrahide POBK insidansının yüksek olmasının sebepleri arasında

1. Göze yapılan manüplasyonların (travma veya şaşılık) oküloemetik refleksi tetiklemesi
2. Göz küresine yapılan bası ve ekstrinsik göz kaslarının çekilmesine bağlı olarak oluşan (okülokardiak refleksin tetiklenmesi) : Bilindiği üzere bu refleksin afferent yolu trigeminal sinir üzerinden ilerler ve trigeminal sinirin direkt uyarılmasında bulantı kusmaya sebep olur (1). Efferent yolu ise vagal efferentlerin aktivasyonu ile oluşur. Sonuçta bradikardi gelişir.

3. Normal ve düzeltilen göz arasında geçici vestibülovisual uyumsuzluk olması : buna bağlı olarak harekette bulantı kusma doğabilir.

Kulak Burun Boğaz cerrahisi sonrası da bulantı kusma insidansı yüksektir.

1. Özellikle orta kulak cerrahisinden sonra vestibüler afferent yolun uyarılmasına bağlı POBK insidansı yüksektir (1, 2, 3, 4, 25,26, 33). Timpan zarın innervasyonu N. vagus'un auricular dalı olan Arnold siniri tarafından sağlanır ve uyarılması vestibüler afferentler üzerinden POBK'a yol açar.

2. Ayrıca bu sistem opioid premedikasyonuna karşı da çok hassastır.

3. Farinksin mekanik stimülasyonu glossofarengeal afferentlerin aktivasyonuna ve bunu

takiben POBK'a sebep olabilir. Bu nedendir ki tonsillektomi sonrası çocuklarda bulantı kusma insidansı % 81' lere kadar ulaşabilir (1, 2).

Jinekolojik cerrahi girişimlerde bulantı kusma insidansı yüksektir. Kadınlarda bulantı sensitizasyonu erkeklerden daha fazladır. POBK insidansı kadının hormonal dengesinin durumuna göre (örneğin menstrüasyon dönemindeki bir kadında postmenapozal döneme göre) dört kat daha yüksektir (1, 3, 4, 33). Çünkü hormonal değişiklikler aynı zamanda beyin sapında emetik uyarılara karşı sensitizasyonu etkiler.

C) Postoperatif Faktörler :

Ağrı ya katekolamin deşarjına sebep olarak ya da postoperatif dönemde gastrik boşalma süresini uzatarak POBK insidansını %10 oranında artırır (1, 2, 5, 34).

D) POBK'a Predispozisyon Yaratan Diğer Faktörler :

1. Kadın cinsiyet
2. Küçük yaş
3. Hareketle bulantı kusma
4. Sigara içmeme
5. Uzun anestezi süresi olarak kısaca sıralayabiliriz (4, 18, 20, 25, 26, 33).

ÇOCUKLARDA BULANTI KUSMA

İnfantlarda POBK insidansı %5 ile düşük bir oranda gözlenirken (<12 ay) gibi çocukluk devresinde %20' ye yükselir. Beş yaş altındaki çocuklarda ise pik yaparak %34-51'e ulaşır. 6-16 yaş arasında ise insidans, geçireceği cerrahi işleme bağlıdır (5, 2, 4, 35).

ŞAŞILIK VE BULANTI KUSMA

İki yaş üzeri şaşılık cerrahisi geçirecek çocuklarda POBK insidans %40-88 arasındadır (2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 35). Bu insidans 4-30 ay arasında %28 iken, 3-18 yaş arasında %57 dir. POBK post anestezik periyotta ilk 4 - 6 saatte çok görülürse de 24 saate kadar uzayabilir.

Şaşılık cerrahisi sonrası bulantı kusma çeşitli hipotezlerle açıklanır :

1. Ekstraoküler kasların çekilmesi
2. Visüel (görsel) imajların distorsiyonu
3. Erken postoperatif sıvı alımı
4. Labirentin yolu

5. İlave faktörler : İnförior oblik kasın öne yer değıştirme operasyonu diğer ekstraoküler kas ameliyatlarına göre daha fazla bulantı kusma yapar (35). Ekstraoküler kasların çekilmesi okülogastrik refleksi stimüle ederken , yine okülokardiak refleks ile bulantı arasında da bir korelasyon olduğu ileri sürülmüştür ve birinin düzeltilmesi ile diğerinin de düzeleceği düşünölmüştür (6, 9). İnsanın ekstrensek göz kasları somatik sensoryal reseptörlerden zengindir. Ezilme, travma (göz kaslarına) afferent aktivitede artışa, oda bulantı kusmaya neden olur. Göz hareketlerinin kordinasyonuyla oluşan bilgi önce labirintin ve nonlabirintin yollarla vestibüler nukleusa (VIII) taşınır. Vestibüler nukleusdan da medial longitudinal fasikül ile ekstrensek göz kaslarına (III, IV ve VI ile) taşınır. Medial longitudinal fasikülün önemli özelliklerinden biri de ekstrensek kaslardan proprioseptif duyuları da vestibüler nukleusa taşınmasıdır. Böylece göz ile vestibüler yapılar arasında güçlü bir bilgi alışverişı olur (6, 11).

ŞAŞILIK CERRAHİSİNDE BULANTI KUSMA TEDAVİSİ

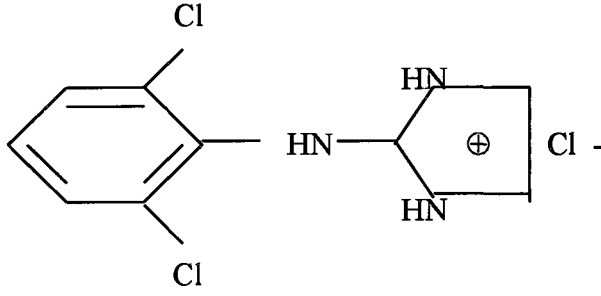
Bu amaçla kullanılan ilaçları sınıflandıracak olursak ;

- A) Gastrointestinal prokinetik ilaçlar: metoklopramid, domperidon
- B) Fenotiazinler: prokolorperazin, perfenazin
- C) Butirofenonlar: droperidol
- D) Antikolinergikler: hyoscin, atropin
- E) Antihistaminikler: siklizin
- F) 5 – HT₃ reseptör antagonistleri : ondansetron, granisetron
- G) KLONİDİN:

Fizikokimyasal yapısı : Klonidinin kimyasal ismi 2.6 dikloro -N-2 imidazolidin benzamindir (23).

Klonidin bir imidazolin derivesidir ve serbest baz veya protonlu olarak bulunmaktadır. Diğer imidazolin deriveleri gibi α sempatikomimetik ve vazokonstrüktör olarak sentez edildiği halde yapılan klinik incelemelerde yan etki olarak şiddetli hipotansiyon gözlemiştir. Santral inhibitör α reseptörleri üzerinden sempatikolitik etkisi olduğu gösterilince 60'lı yılların ortasında klonidin (Catapresan) antihipertansif olarak piyasaya çıkarılmış ve daha sonraları opiat ve alkol abstinens sendromunun tedavisinde kullanılmıştır. Son yıllarda anestezi uygulamalarında sistemik, epidural veya intratekal yollardan ağrı tedavisinden premedikasyona kadar; çeşitli endikasyonlarda kullanıla bilirligi gündeme gelerek bu ilaca ilgi yeniden uyanmıştır (47).

Şekil 2. Klonidinin kimyasal formülü.



1. Etki Mekanizması :

Klonidin lipofilik bir α adrenoreseptör agonistidir ve kan-beyin bariyerini hızla geçebilmektedir. Diğer imidazolin derivelerinin tersine klonidinin $\alpha 2$ adrenoresptörlere afinitesi $\alpha 1$ adrenoreseptörlere göre 200 kez daha fazladır (47,48,49,50). $\alpha 1$ adrenoreseptörler postsinaptik yerleşimli olup sempatik innervasyonla bronşial düz kaslarda, sfinkterlerde ve damarların düz kasında konstrüktör etki yaratırlar. $\alpha 2$ adrenoreseptörler postganglioner sempatik nöronların noradrenalin salan presinaptik uçlarında bulunurlar. Klonidin gibi $\alpha 2$ agonistler presinaptik $\alpha 2$ adrenoreseptörler üzerinden negatif feed-back mekanizmasıyla noradrenalin salınımını inhibe ederek endorganlarda sempatik etki oluşmasını önlerler. $\alpha 2$ adrenoreseptörler santral sinir sistemi içindeki nöronlarda postsinaptik olarak bulunur ve SSS deki nöronlarda aktiviteyi azaltır. Spinal arka boynuz nöronlarında ve ekstrasöronal hücrelerde de gösterilmiştir. Ekstrasöronal hücrelerde örneğin: yağ hücrelerinde lipolizi azaltır, pankreas β hücrelerinden insülin salınımını azaltır; trombositlerin ise agregasyonunu artırır. Yapılan son araştırmalarda α adrenerjik reseptörlerinin presinaptik veya postsinaptik, eksitatör veya inhibitör olabileceği ve çeşitli ikinci haberci sistemlerini aktive edebilecekleri ileri sürülmektedir. Farmakolojik ve moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak son olarak α adrenerjik reseptörlerinin en az üç izotipi tanımlanmıştır (47,48,49,50). (Aşağıdaki tabloda $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ reseptörlerinin dağılımı ve fonksiyonları görülmektedir.)

Tablo 1: $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ adreno reseptörlerin dağılımı ve fonksiyonları

$\alpha 1$ adreno reseptörler		$\alpha 2$ adreno reseptörler	
Bulunduğu yer	Fonksiyon	Bulunduğu yer	Fonksiyon
Postsinaptik		Presinaptik	
Arteriyol düz kası	Kontraksiyon	Noradrenerjik nöron	Noradr.salınımı azalır
Bronşiyal düz kası	+	SSS de postsinaptik nöronlar	Aktivite azalır
Sfinkterler	+	Ekstranöral hücreler	
		Yağ hücreleri	Lipoliz azalır
Uterus	+	Pankreas β hücreleri	İnsülin azalır
m.dilatör pupilla	+	Trombosit	Agregasyon artar

2. Sedasyon Etkisi :

Bu etkinin mekanizmasının santral ve özellikle locus coeruleusdaki α adreno reseptörlerle etkileşme sonucu olduğu düşünülmektedir. Locus coeruleusda yüksek oranda noradrenalin depolamış nöronlar bulunmaktadır ve buradan serebral kortekse, serebellar kortekse, hipokampus, talamusa, hipotalamusa ve medulla spinalise projeksiyon olmaktadır. Klonidin inhibitör α adreno reseptörler üzerinden locus coeruleusdan çıkan noradrenerjik nöronların aktivitelerini baskılamaktadır ve bu şekilde diğer beyin bölgelerindeki fonksiyonlarında hafif baskılanmasına neden olmaktadır (47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58).

3. Sempatikoadrenerjik Reaksiyonları Hafifletici Etkisi :

Güvenilir endokrin stres parametreleri adrenalin, noradrenalin, ADH, ACTH ve kortizoldür. Klinik olarak ortalama arter basıncı ve nabız perioperatif stres parametreleridir. Klonidin hem sempatik sinir sistemi aktivitelerini baskılıyarak hemde aşırı artmış sempatikoadrenerjik stres yanıtı baskılıyarak hipertansiyon ve taşikardi gibi stresin olumsuz vejetatif hemodinamik semptomlarının ortaya çıkmasını önleyebilmektedir. Klonidinin antisempatikotonik etkilerinin temelinde santral postsinaptik α adreno reseptörlere afinitesi yatmaktadır (47,48,49,50,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68).

4. Analjezik etkisi :

Antinösetif etki daha çok $\alpha 2$ agonistik reseptör etkilerinden kaynaklanmaktadır. Çünkü bu etki

α adrenoseptör blokerleri ile ortadan kaldırılabilirken naloksan ile ortadan kaldırılamamaktadır. Opiod reseptörlerle ilgili bir etki mekanizması söz konusu değildir. Spinal etki mekanizması olarak klonidinin medulla spinaliste substantia gelatinozada ağrı iletiminde inhibitör yolları aktive eden α_2 adrenoseptörlere bağlanması ileri sürülmektedir. Bazı otörlere göre de klonidinin bu analjezik komponentinin supraspinal etkilerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. α adrenerjik agonistler ile opioidler ve lokal anestetikler arasında sinerjistik ve additif analjezik etki olduğu gösterilmiştir(47,48,49,50,69,70,71,72).

5. Anestetik ihtiyacını azaltıcı etkisi :

Deneysel çalışmalarda anestetik ihtiyacı ile santral noradrenerjik iletim arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Azalmış santral noradrenalin konsantrasyonlarında anestetik ihtiyacı azalmıştır. Bunun santral postsinaptik α adrenoseptörler aracılığıyla olduğu ve merkez olarak locus coeruleusun rol oynadığı düşünülmektedir(47,48,49,50,52,55,63,64).

6. Farmakokinetik :

Oral yolla uygulanan klonidin iyi absorbe olmaktadır ve bioyararlanımı yaklaşık %100 dür. Pik plazma konsantrasyonları oral dozdan 1-3 saat sonra görülmektedir. Eliminasyon yarı ömrü 6-24 saattir ve ortalama 12 saat olarak kabul edilmektedir. Plazma klonidin düzeyleri ile farmakolojik etkileri arasında korelasyon vardır. Günümüzde α_2 agonistler parenteral, epidural, intratekal, transdermal ve rektal yolla uygulanabilmektedir. Parenteral uygulamadan sonra klonidin konsantrasyonları bieksponezyal olarak azalmakta, hızlı distribüsyona uğramakta (yarı ömrü 5-10 dk.) ve yavaş elimine olmaktadır (8-12 saat) . 2-3 $\mu\text{g} / \text{kg}$ epidural klonidin uygulamasından sonra maksimal plazma konsantrasyonları 5 - 120 dk sonra elde edilmektedir. Plazmadan eliminasyon yarı ömrü iv uygulamadaki gibi 12 ± 7 saat'tir. BOS'daki yarı ömrü yaklaşık 80 dk'dır. Maksimal plazma ve BOS düzeyi uygulamadan 30 dk. sonra oluşmaktadır ve maksimal BOS düzeyleri plazma düzeyinin 100-200 katı olmaktadır. Rektal uygulamadan sonra maksimal plazma konsantrasyonuna 50 dk. sonra oluşmakta ancak klinik olarak etkili düzey 10 dk. sonra ulaşılmaktadır. Rektal uygulamadan sonra eliminasyon yarı ömrü 12.5 saat ve bioyararlanım yaklaşık %95 bulunmuştur (49,50,73,74).

7. Metabolizma :

Total vücut klirensinde böbreklerin katkısı vardır ve ilaç değişmeden böbreklerden atılmaktadır. Uygulanan dozun yaklaşık yarısı değişmeden idrarla atılmaktadır ve bu nedenle böbrek yetmezliğinde

yarı ömrü uzayabilir (74,75).

8. Sistemlere etkisi :

a) Kardiovasküler sisteme etkisi :

Presinaptik α_2 adrenoseptörlere afinitesinden dolayı klonidin, postgangliyon sempatik nöronlardan noradrenalin salınımını azaltarak periferik vasküler rezistansı ve dolayısıyla kan basıncını düşürür. Ancak kan basıncını düşürücü etkisi esas olarak santral sinir sistemi üzerinden olmaktadır. Nucleus tractus solitariideki postsinaptik α_2 adrenoseptörlerin klonidin ile stimüle edilmesi bulbustaki dolaşım merkezlerinin baskılanmasına ve vagal çekirdeklerin uyarılmasına neden olur, sempatik tonus azalır ve aynı zamanda vagal refleks aktivite artar.

Hipotansiyon; Hipertonik hastalarda klonidine bağlı hipotansiyon daha sık görülmektedir. Diğer risk faktörler arasında mevcut hipovolemi, klonidinin dozu ve uygulama şekli de sayılabilir. İntratekal uygulamadan sonra kan basıncındaki düşme epidural uygulamaya göre daha fazla olmaktadır ve en az hipotansiyon sistemik uygulamadan sonra görülmektedir.

Bradikardi; α_2 agonistlerin sinoatrial düğümü baskılayıcı etkileri vagal tonus artışı nedeniyledir. Klonidin ile sık görülen bradikardi genelde tıbbi tedavi gerektirmez. Bradikardisi olanlarda, kardiyak iletim bozukluğu olanlarda veya iletimi bozan ilaç tedavisi altında olanlarda ağır bradikardiler görülebilir ve parasempatolitiklere iyi yanıt alınır (47,48,49,50,74,75,76,77). Klonidin supin pozisyonda periferik rezistansda değişiklik yapmaksızın kardiyak outputu %15-20 gibi ılımlı bir şekilde düşürür. 45° lik tilt pozisyonu ile ise periferik rezistansda düşme yaparken kardiyak output' da daha az azalma yapar (23). Uzun süreli tedavide kardiyak output kontrol değerlerine geri dönerken, periferik rezistans düşüktür (23).

b) Solunum Sistemi Üzerine Etkileri :

Yapılan kontrollü klinik çalışmalarda yüksek doz uygulamalarına rağmen solunum depresyonu gösterilememiştir (47,48,49). Klinik gözlemlere göre de spontan solunumda etkilenme görülmemiştir (23). Klonidinin opioidlerle kombinasyonunda da opioidin solunum depresyonu etkisinin artmadığı görülmüş (47,48,49,50,78).

c) Hormonal Etkileri :

α_2 adrenerjik agonistler stresse bağlı ACTH salınımını ve dolayısıyla kortizol sentezini beyinde direkt mekanizmayla azaltabilirler.

α_2 adrenerjik agonistler pankreas adacık hücreleri üzerine etki ederek insulin salınımını inhibe edebilirler ve bu nedenle α_2 adrenerjik antagonistlerinin diabetes mellitusun tedavisindeki yeri araştırılmaktadır. Ancak α_2 adrenerjik agonistlerinin diabetik hastadaki glisemik kontrolü ve postoperatif hiperglisemik yanıtı etkilemediği gösterilmiştir. α adrenerjik agonistler büyüme hormonu salınımını arttırmaktadırlar ve hipofizin büyüme hormonu salınımıyla ilgili tanısal testlerinde kullanılmaktadırlar. Bu etkileri geçicidir ve klinik önemi yoktur.

d) Diğer Etkileri :

α_2 adrenerjik reseptörler trombosit agregasyonu yaparlar ve diğer ajanların da agregatör etkilerini arttırlar. α adrenerjik agonistler termoregulator yanıtları, üşüme-titrete dahil etkilemektedirler. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. İnsanlarda klonidin kullanımı ile postoperatif üşüme titrete insidansının %95 azaldığını gösteren çalışmalar vardır (47,48,50).

9. Kontrendikasyonlar :

Klonidinin anestezide kullanımı için kontrendikasyonlar :

- . Hipovolemi
- . Hipotoni
- . Bradikardi
- Kardiak ritm bozuklukları (AV-Blok)

10. Klinik uygulama :

a)Premedikasyon :

Klonidin ile premedikasyon (po, im, iv, transdermal, rektal) uygulanan doza göre tatmin edici sedasyon sağlamaktadır ancak anksiyolitik potansiyeli zayıftır. Premedikasyonda verilen klonidinin anestezide indüksiyonunda ve idamesinde kullanılan ajanların doz ihtiyacını azalttığı ileri sürülmektedir. Ayrıca endotrakeal entübasyon sırasındaki kan basıncı ve nabız artışlarının premedikasyonda kullanılan klonidin ile baskılanabildiği de gösterilmiştir. Premedikasyon için kullanılan doz 2.5 – 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dır. Oral premedikasyonun anestezide indüksiyonundan 60 –120 dk. önce uygulanması gerekmektedir (47,48,49,50,51,53,54,57,58,59,61,66,67,69,78,79). Çocuklarda yapılan bir çalışmada rektal yolla uygulanan klonidinin indüksiyondan 20 dk önce uygulanmasının yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (73).

b) Rejyonal anestezide :

Rejyonal anestezide uygulamalarında lokal anestetiklerin klonidin ile kombinasyonu konvansiyonel monoterapiye veya adrenaline ilavesine değişik bir alternatif oluşturmaktadır. Hipotansiyon ve

bradikardi gibi istenmeyen etkiler yönünden yakın yakın izlem gerekmektedir. Sedatif etkisi rejional anestezide istenen bir etkidir. Sürekli infüzyon uygulandığında daha az yan etki ile daha iyi analjezi elde etmek mümkündür (47,50,69).

c) Postoperatif üşüme – titreme tedavisinde:

Erken postoperatif dönemde sık gözlenen ve hasta için hoş olmadığı gibi oksijen tüketimini de artıran üşüme - titreme premedikasyonda veya intraoperatif verilen klonidin ile önlenabilmektedir (47,50,77).

d) Postoperatif ağrı tedavisi :

Son zamanlarda yapılan bir çok çalışmada klonidinin iyi analjezik etkiye sahip olması ve opioidlerle görülen solunum depresyonu yan etkisinin olmaması nedeniyle postoperatif analjezide kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Bu amaçla epidural, intratekal veya sistemik yolla uygulanabilmektedir. Epidural uygulamalarda 400 µg üzerindeki bolus dozlar ve ardından 20 - 40 µg/ kg / saat sürekli infüzyon uygulamaları etkili bulunmuştur. Sistemik uygulamalarda bolus ve infüzyon kombinasyonu şeklinde önerilmektedir. Özetlenecek olursa hem epidural hem sistemik uygulamada analjezik etki doza bağımlıdır. Postoperatif analjezi için rutin sistemik uygulama ise etkinin kısa sürmesi ve yan etkilerin ortaya çıkabilmesi bakımından önerilmemektedir (47,48,49,67,70,71).

e)Kronik ağrıların tedavisinde :

Opioidlere tolerans gösteren tümör ağrılarında klonidin tedavisi endikasyonu vardır. Ayrıca sempatik refleks distrofi, deafferensiyasyon ağrıları ve araknoidit tedavisinde kullanılabilmektedir (47,48,49,72).

f)Alkol abstinens sendromunda :

Kronik alkol veya opioid kullanımında locus coeruleus etrafındaki adrenerjik nöronların aktivitelerinde azalmayla birlikte postsinaptik alfa reseptörlerde "upregulation " olmaktadır. Abstinens durumunda bu nöronlarda hiperaktiviteyle birlikte locus coeruleusda aşırı noradrenalin salınımını azaltarak bu aşırı stimülasyonu baskılayabilmektedir. Bu amaçla kullanıldığında 50 ml % 0.9 NaCl içinde 0.6 mg klonidin sulandırılıp 2 – 10 ml / saat iv perfüzorle uygulanmalıdır.

11. Karsinojenik ve mutajenik özellikleri :

Klonidin ile mutajenik özellik arasında bir ilişki bulunamamıştır. Aynı şekilde karsinojenik özelliklerde ilişkisi yoktur.Ratlarda yapılan çalışmalarda teratojenik ve embriyotoksik potansiyeli gösterilememiştir. Fakat insanlarda yeterli sayıda, iyi kontrollü çalışma yoktur. Klonidinin emziren

kadınlarda süte geçtiği gösterilmiştir (23).

12. İlaç etkileşimleri :

a) Klonidin trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığında etkisi azalır ve daha yüksek dozlarda kullanmak gerekebilir.

b) Alkol ve barbitüratların ve diğer sedatiflerin SSS üzerindeki depresif etkileri artar.

c) Ratlarda amitriptilin + klonidin kombinasyonunun korneal lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (23).

13. Yan etkileri :

a) Gastrointestinal Sistem: Tat değişikliği, bulantı-kusma, konstipasyon, geçici karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatit.

b) SSS: Yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı, baş dönmesi, sedasyon, letarji

c) Genitoüriner Sistem: İmpotans, seksüel fonksiyon bozukluğu

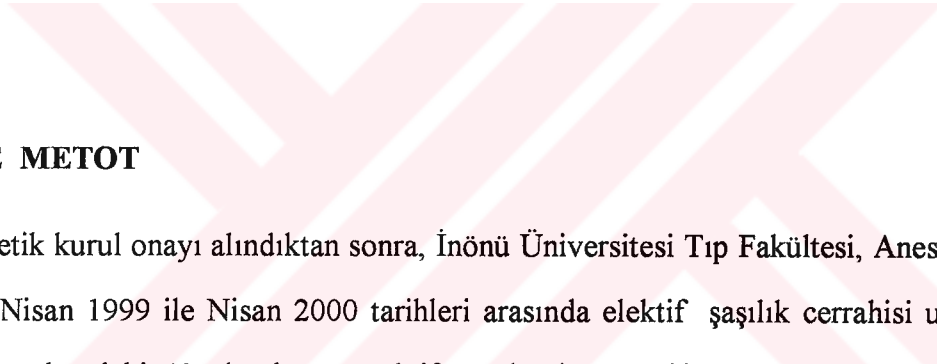
d) Dermatolojik: Lokalize vezikülasyon, hiperpigmentasyon, ödem makülopapüler deri döküntüleri, ürtiker ve anjioödem

e) Metabolik : Kilo alma, jinekomasti, geçici kan şekeri ve nadiren kreatinin fosfokinaz yükselmesi

f) Kulak, burun, boğaz : Ağız kuruluğu, boğaz kuruluğu, ağızda uyuşma (23).

g) Kardiyovasküler sistem : Ortostatik taşikardi, bradikardi; Reynaud fenomeni, konjestif kalp yetmezliği

h) Diğerleri: Kas, eklem ağrısı, bacaklarda kramp, gözlerde yanma, zayıf (+) coombs (23).



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı'nda Nisan 1999 ile Nisan 2000 tarihleri arasında elektif şaşılık cerrahisi uygulanan 3-12 yaş ve ASA I grubundaki 40 olguda prospektif, randomize ve çift-kör olarak gerçekleştirildi. Olgular, klonidin (grup I, n=20) ve kontrol (grup II, n=20) ayrıldı. Gastrointestinal problemi ve ideal kilosunun \pm %20'sinde olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olgulara operasyon odasına alınmadan bir saat önce oral 0.2 ml/kg elma suyu içinde 4 μ g / kg'a klonidin verildi veya sadece 0.2 ml / kg elma suyu verildi. Yine aynı anda her iki el sırtına EMLA krem sürüldü.

Operasyon odasına alınan olgularda; yaş, cinsiyet, ağırlık gibi demografik veriler kaydedildikten sonra EKG, puls oksimetri ve ısı monitorizasyonu yapıldı. 22G branül ile intravenöz katater takıldı ve sıvı ihtiyacı dengeli elektrolit solüsyonu (isolyte P, 4 ml/ kg/ saat) ile sağlandı. Preoksijenasyon sonrası 0.02 mg / kg atropin, 2 mg / kg lidokain, 3 mg / kg propofol ve 0.1 mg / kg vekuronyum ile anestezi indüksiyonu sağlandı. Anestezi idamesi % 2 sevofluran + % 40 O₂ + % 60 N₂O ile sağlandı. Narkotik ajan kullanılmadı. Cerrahi işlem sırasında kalp atım hızı her yaş grubu için

belirlenen değerin altına düştüğünde okülokardiak refleks olarak kabul edilip 0.01 mg / kg atropin yinelendi (81).

Cerrahi işlemin bitimine doğru 0.02 mg / kg atropin ve 0.05 mg / kg neostigmin ile nöromüsküler blok antagonize edildi ve olgular manuel solunuma alındı. Ayrıca cerrahi işlemin bitiminden 20 dk önce tüm olgulara 10 mg / kg'a rektal parasetamol uygulandı. Cerrahi işlem bittikten sonra tüm anestezi ajanlar kesildi ve olgular % 100 O₂ ile solutuldu. Yeterli solunum ve öğürme refleksinin dönüşü gözlemlendikten sonra ekstübasyon yapıldı.

Operasyon odasında ve sonrasında gelişen bulantı kusma epizodları :

Bulantı ve kusma yok ise : skor 0

Bulantı var, kusma yok ise : skor 1

Bulantı var, kusma var fakat tedavi gerektirmiyorsa : skor 2

Bulantı var, ciddi kusma var ve tedavi edilmişse : skor 3 olarak değerlendirildi ve tedavisi 0.5 mg/kg metpamid iv ile sağlandı. Bulantı kusma epizotları 0 – 6 saat, 6 – 24 saat, 24 – 48 saat ve 0 – 48 saat' lik zaman aralıklarında skorlandırıldı.

Ayılma odasına alınan olgular, hangi ajanın kullanıldığını bilmeyen hemşire tarafından ağrı, ajitasyon, titreme, bulantı-kusma ve Aldrete skorları (80) açısından değerlendirildi. Aldrete skoru (Tablo II) > 8 olan hastalar derlenme odasından alınarak ilgili servise gönderildi. Servis hemşiresinden hastanın, hastanede kaldığı süre içindeki bulantı kusma epizodlarını ve uygulanan tedaviyi kaydetmesi istendi. 48 saatten önce taburcu edilen olgulardan telefonla bilgi alındı.

Gruplar arası ortalamaların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplar için Mc Nemar testi (bağımlı gruplarda ki kare) ve Lojistik regresyon analizi testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo II .Aldrete Derlenme Skoru (80).

Solunum

Apneik : 0

Dispne ya da sıkıntılı solunum : 1

Derin soluyabilme ve öksürük : 2

Aktivite

Sözlü uyarı ile veya istemli olarak hiçbir ekstremitede hareket yok : 0

Sözlü uyarı ile veya istemli olarak iki ekstremitede hareket var : 1

Sözlü uyarı ile veya istemli olarak dört ekstremitede hareket var : 2

Bilinç

Cevap yok : 0

Sözlü uyaranlara cevap veriyor : 1

Uyanık : 2

Dolaşım

SAB $\geq \pm$ % 20 preoperatif değer : 0

SAB = \pm % 11-21 preoperatif değer : 1

SAB $< \pm$ % 10 preoperatif değer : 2

Renk

Siyanotik : 0

Soluk, ikterik, gri vb. : 1

Pembe : 2

4. BULGULAR

Demografik özellikler, cerrahi işlemin süresi, bulantı kusma anamnezi, hareketle bulantı kusma anemnezi açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo III).

Tablo III. Klonidin ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri, bulantı kusma anamnezi ve hareketle bulantı kusma anamnezi ortalamaları

	Grup I (n= 20)	Grup II (n=20)
Yaş (yıl)	6.25 ± 4.09	8.23 ± 4.03
Ağırlık (kg)	0.15 ± .01	26.15 ± 9.24
Cinsiyet (K/E)	1.6 ± 0.50	1.35 ± 0.49
Cerrahi süresi (dk.)	87.50 ± 27.89	89.25 ± 26.27
Bulantı kusma anamnezi	% 0	% 0
Harekette bulantı kusma anamnezi	% 25	% 25

Her iki grupta da cerrahi işlemin türü, kas sayısı, tek ve çift taraflı olma özellikleri açısından fark yoktu (Tablo IV).

Tablo IV. Klonidin ve kontrol grubunun cerrahi türü, kas sayısı, tek ve çift taraflı olma özellikleri

	Grup I (n = 20)	Grup II (n = 20)
Geriletme	1 / 20	3 / 20
Rezeksiyon	0 / 20	1 / 20
Geriletme + rezeksiyon	4 / 20	3 / 20
Geriletme + transpozisyon	0 / 20	1 / 20
Bir kas	1 / 20	1 / 20
İki kas	12 / 20	9 / 20
Üç kas	3 / 20	3 / 20
Dört kas	4 / 20	6 / 20
Beş kas	0 / 20	1 / 20
Tek taraflı onarım	4 / 20	6 / 20
Çift taraflı onarım	16 / 20	14 / 20

İlk 6 saat içerisinde klonidin grubunda hastaların %25'inde bulantı ve kusma olurken kontrol grubunda bu oran %40'tı. İlk 48 saat içerisindeki bulantı kusma oranını değerlendirdiğimizde ise klonidin grubunda olguların %40'ında kontrol grubunun %60'ında bulantı ve kusma görüldü. Bunun dışındaki zaman periyotlarında gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo V, Grafik I).

Okülokardiak refleks klonidin grubunda sadece bir olguda gelişirken, kontrol grubunda üç olguda gelişti ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Ağrı, titreme ve sedasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark yokken klonidin grubunda ajitasyon anlamlı derecede daha az görüldü.

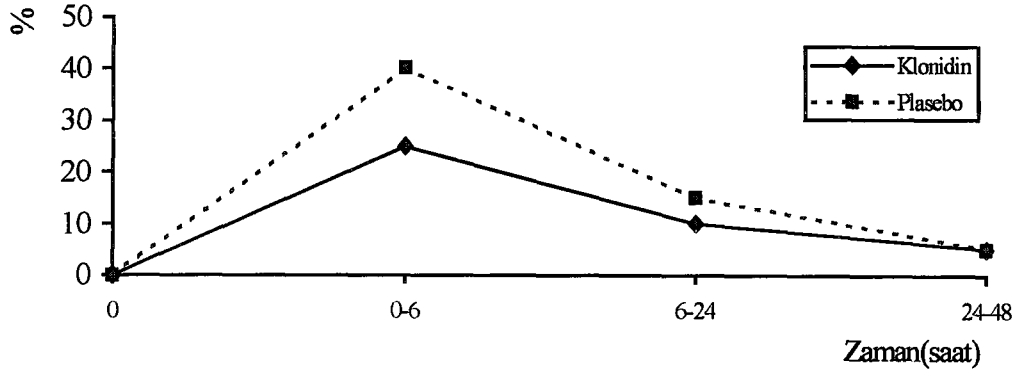
Tablo V. Klonidin ve kontrol grubunun bulantı kusma yüzdeleri.

	Grup I	Grup II
) - 6 saat:		
İkor 1	0	0
İkor 2	0	0
İkor 3	5 (% 25)	8 (% 40)*
İ - 24 saat:		
İkor 1	0	0
İkor 2	0	0
İkor 3	2 (% 10)	3 (% 15)
İ4 - 48 saat:		
İkor 1	0	0
İkor 2	0	0
İkor 3	1 (% 5)	1 (% 5)
İ - 48 saat:		
İkor 1	0	0
İkor 2	0	0
İkor 3	8 (% 40)	12 (%60)*

* = p < 0.05

Tablo VI. Klonidin ve kontrol grubunun ağrı, titreme, sedasyon skorları

	Grup I (n = 20)	Grup II (n = 20)
Ağrı	4 / 20	5 / 20
Ajitasyon	4 / 20	15 / 20
Titreme	0 / 20	0 / 20
Sedasyon skoru (10)	14 / 20	14 / 20



Grafik 1. Postoperatif bulantı-kusma yüzdeler.

* = P < 0.05



5. TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen başlıca bulgular şunlardır; İlk 6 saatte klonidin grubunda bulantı kusma insidansı %25 iken , kontrol grubunda bu oran % 40, ilk 24 saatte bulantı kusma insidansı klonidin grubunda %35, kontrol grubunda ise %55; ilk 48 saat içerisindeki bulantı kusma oranını değerlendirdiğimizde ise klonidin grubunda bu oran % 40 kontrol grubunda ise %60 idi. Ajitasyon anlamlı derecede klonidin grubunda daha az görüldü. Okülokardiak refleks klonidin grubunda kusan olguların %20'sinde, kontrol grubunda ise kusan olguların %37'sinde oluştu; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olgularda klonidinin postoperatif uyanma periyodunu uzatıp uzatmadığını, Aldrete derlenme skoru (80) ile değerlendirdik ve klonidinin sedasyon skorunu etkilemediğini gözlemledik. Bulantı kusma skorlamasındaki tercih sebepimiz ise kullandığımız skorlama sisteminin başka çalışmalardada yaygın kullanılmış olmasıydı (7, 42).

Bir α_2 agonist olan klonidinin çocuklarda premedikasyon amacıyla kullanımının çok efektif olduğu bilinmekle birlikte postoperatif bulantı ve kusma üzerine olan etkisi henüz yeterince açıklanamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda klonidinin postoperatif bulantı kusma üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. Anestezide kedilerde intraserebroventriküler verilen klonidinin kemoreseptör trigger zonu içine alan area postremadaki α_2 adrenoreseptörleri uyararak antiemetik etki gösterdiği belirlenmiştir (14,43). Köpeklerde ise 10-30 μg intraserebroventriküler olarak verilen

klonidin bulantı kusmayı önlemede iv 11 – 100 µg klonidinden daha daha etkin bulunmuştur. Başka bir çalışmada klonidinin (3-5 µg/kg) erişkinlerde POBK insidansını azalttığı gözlenmiştir. Fakat burada toplam olgu sayısının 20 ile sınırlı olmasından dolayı yetersiz bulunmuştur (14). Çocuklarda klonidin 4 µg/kg POBK tedavisinde etkili olduğu; hem postoperatif dönemin sakin geçmesini sağladığı hemde hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir. Buna rağmen 2 µg/kg'a klonidin POBK tedavisinde etkin değildir(14). Klonidinin çocuklarda bu dozlarda oral kullanımı güvenlidir.

Mikawa ve arkadaşları (14), 140 tane şaşılık cerrahisi geçiren çocukda; 4 µg/kg'a klonidin kullandıkları çalışmalarında POBK insidansını klonidin grubunda (%11) , kontrol grubunda ise (%37) bildirmişlerdir. Bu değerler kontrol grubunda bizimkine yakinken, klonidin grubunda bizimkinden düşüktür. Bunun nedenleri a)Haloton kullanmalarına, çünkü bazı çalışmalarda halotanın daha az emetik olduğu gösterilmiştir (1). b)Trakeal entübasyondan sonra gastrik içeriğin aspire edilmesine (çünkü gastrik distansiyon mekanoreseptörleri uyararak POBK'a sebep olabilir (1,35). c)Diklofenagin parasetamolden daha üstün analjezik özelliğe sahip olmasıyla açıklanabilir (44, 45, 46). Çünkü ağrı da PONV sebebidir (1, 2).

Kobayashi ve arkadaşları (43) laparoskopik kolesistektomi geçiren 159 erişkin hastada yaptıkları çalışmalarında oral veya epidural kullanılan 150 µg klonidinin; postoperatif ilk saatte her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı şekilde bulantı kusma insidansını azalttığı (%3.8), 12 saatin sonunda ise POBK insidansının oral grupta %7.5, epidural grupta ise %15.1 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre oral kullanım uygulama şeklinin daha kolay olması ve etkinliğinin yüksekliği nedeniyle daha iyidir. Çalışmamızda klonidini oral premedikasyonda kullandık. Postoperatif ilk 4- 6 saat içinde bulantı kusma insidansı en yüksektir (5,34). Bizim çalışmamızda klonidin bu dönemde etkili olmuştur.

Warner ve arkadaşları (6) kas gevşetici kullanmadan intravenöz lidokain kullandıkları ve kas gevşetici olarak süksinilkolin kullandıkları çalışmalarında çocuklarda şaşılık cerrahisinde bulantı kusma insidansını lidokain grubunda %16 olarak bildirmişlerdir. Bu bizim klonidin grubumuza yakın bir değerdir. Süksinilkolin grubunda ise %52 bildirmişlerdir. Bu ise bizim kontrol grubumuzdan yüksektir.Lidokainin etkisi kolayca ekstraoküler kaslara duyu girişini bloke edip veya retiküler formasyonda artmış santral muskarinik kolinerjik aktiviteyi modifiye etmesiyle açıklanabilir. Lidokain toksisitesine bağlı diplopi ve renk algılamada bozukluk olabilir.

Abramowitz ve arkadaşları (7), çocuklarda şaşılık cerrahisinde droperidol 75 µg/kg vererek yaptıkları çalışmalarında bulantı kusma insidansını %43, 100 µg/kg ile %20 bildirmişlerdir. Bu rakam bizim çalışmamızdada klonidin grubunda benzerdir. Fakat droperidole bağlı hastaların hastanede kalış süresi uzamış, ekstrapiramidal yan etkileri ortaya çıkmış ve hipotansiyon oluşmuştur.

Oysa bizim çalışmamızda ekstrapiramidal yan etkiler gözlemlenmediği gibi hastanede kalış süreside etkilenmemiştir.

Horimoto ve arkadaşlarının (11) şaşılık cerrahisine giden 50 çocuk hastada skopalamın patch ile yaptığı çalışmada bulantı kusma insidansını skopalamın transdermal grubunda %16 bildirmişler bu değer bizim klonidin grubumuzdan düşüktür. Kontrol grubunda ise %48 bulmuşlardır; bu değer ise bizimkine yakındır. Fakat transdermal skopalamine bağlı kontakt dermatit bir dezavantajdır. Ayrıca bu çalışmada postop 40. saate kadar uzayan kusmalar olurken bizim çalışmamızda her iki grupta bulantı kusma epizodları 24 sonrasında daha az gözlemlenmiştir. Yine bu çalışmada tüm bulantı kusma epizodlarının %37'si 6 saatte %93'ü 24 saatte oluşurken bizim çalışmamızda klonidin grubunda ilk 6 saatte ve ilk 24 saatte daha az bulantı kusma epizodu gözlemlenmiştir.

Broadman ve arkadaşlarının (10), 0.15 mg/kg metoklopramid ile yaptıkları çalışmada plasebo grubunda bulantı kusma insidansı %59 iken metoklopramide grubunda bu oran %37'dir. Oysa bizim çalışmamızda klonidin grubunda bu oran daha düşük bulunmuştur. Metoklopramidden üstün olarak klonidin ekstrapiramidal yan etkilere yol açmaz.

Splinter ve arkadaşlarının (13), çocuklarda şaşılık cerrahisinde deksametazon kullandıklarında POBK insidansını %21 gibi bizimkine yakın bir değer bulmuşlardır. Fakat kortikosteroid yapıya bağlı hipertansiyon, hiperglisemi, gastrik iritasyon gibi yan etkilerle karşılaşabiliriz.

Ingeborg ve arkadaşları (42) induksiyondan 30 dakika önce 2-3 mg / kg'a rektal dimenhidrinat verdikleri 301 olguda, POBK insidansının %50 oranında azaldığını gözlemlemiştirlerdir. Bizimkinden daha iyi bir sonuç olmasına rağmen ; ilk 6 saatteki sonuçlar bizimkine benzerdir. Fakat dimenhidrinat olgularında plasebo grubuna göre sedasyon skorları daha düşük bulunmuştur.

Munro ve arkadaşlarının (12), şaşılık cerrahisi uygulanan 59 çocukta premedikasyonda oral 20 µg/kg granisetronla yaptıkları çalışmada granisetron grubunda ilk 24 saatte bulantı kusma insidansının %22 kontrol grubunda ise %70 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise klonidin grubunda daha yüksek bir sonuç kontrol grubunda ise daha düşük bir sonuç elde edildi.

Warner ve arkadaşlarının (6), intravenöz lidokain kullandıkları çalışmalarında kusan hastaların %32'sinde okülokardiak refleks oluşurken bizim çalışmamızda klonidin grubunda daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca bizim çalışmamızda klonidinin belirgin ajitasyon önleyici özelliğinin olması çocukların uyanma periyodu açısından üstünlüktü.

6. S O N U Ç

Postoperatif ilk 2 - 8 saatte POBK insidansı en yüksektir (1, 5, 34). Bu aşamada etkili olabilecek bir ajan her zaman için ideal ajan olacaktır. Klonidin kontrol grubuna göre hem ilk 6 saatte, hemde 48 saatlik periyotta anlamlı derecede POBK insidansını azaltmıştır.

Ayrıca derlenme ve peroperatif dönemde ajitasyonun belirgin olarak az olması hastalara rahat bir postoperatif dönem sağlarken; istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da okülokadiak refleksin daha az ortaya çıkması hem cerrahi ekibe hem de anestezi ekibine daha rahat çalışma ortamı sağlamıştır. Ayrıca klonidinin oral verilisindeki uygulama kolaylığı, premedikasyon ajanlarının diğer yollardan verilisine göre üstünlük sayılmıştır.

Sonuç olarak; premedikasyonda kullanılacak 4 µg/kg oral klonidinin şaşılık cerrahisinde postoperatif bulantı kusmayı önleyebileceği ancak diğer antiemetiklerin etkinliği ile karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız

7. Ö Z E T

Şaşılık cerrahisi uygulanacak olgularda bir α_2 agonist olan klonidinin postoperatif bulantı - kusma üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

3–12 yaş arası ASA I risk grubundaki 40 olgu prospektif, rastgele, randomize, çift kör olarak ayrıldı. Grup I (klonidin, n = 20) operasyondan 1 saat önce 0.2 ml/kg elma suyu içerisinde 4 μg / kg olacak şekilde klonidin; Grup II (kontrol, n = 20) sadece elma suyu verildi. İndüksiyon 0.02 mg / kg atropin, 2 mg/kg lidokain, 3 mg/kg propofol ve kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg vekuronium ile sağlandı. İdamede %2 sevofluran + % 40 O₂ + % 60 N₂O kullanıldı. Ekstübasyondan 20 dk önce 10 mg/kg rektal parasetamol uygulanan olguların postoperatif dönemde operasyon odasında ve derlenme odasında gelişen bulantı kusma epizodları; bulantı yok kusma yok ise skor : 0, bulantı var kusma yok ise skor: 1, bulantı var kusma var tedavi edilmeyi gerektirmemişse skor: 2, bulantı var ciddi kusma var ve tedavi edilmişse (0.5 mg / kg metoklopramid ile) skor: 3 olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm olgularda ağrı, ajitasyon, titreme ve sedasyon skoru özellikleri kaydedildi. Aldrete derlenme skoru ≥ 8 olan olgular derlenme odasından alınarak ilgili servise gönderildi. Taburcu oluncaya kadar servis hemşiresi tarafından bulantı kusma epizodları izlenen hastalardan; taburcu olduktan sonra 48 saat süresince evden telefonla bilgi alındı. İlk 6 saat içerisinde klonidin grubunda hastaların %25'inde

bulantı ve kusma olurken kontrol grubunda bu oran %40'tı ($p < 0.05$). İlk 48 saat içerisindeki bulantı kusma oranını değerlendirdiğimizde ise klonidin grubunda olguların %40'ında kontrol grubunun %60'ında bulantı ve kusma görüldü ($p < 0.05$). Bunun dışındaki zaman periyotlarında gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Yine ajitasyon açısından klonidin grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0.01$).

Sonuç olarak; klonidin kullanılan şaşılık cerrahisi uygulanan çocuklarda POBK insidansı azalmaktadır. Ancak diğer antiemetiklerin etkinliği ile karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.



SUMMARY

We aimed to evaluate the effect of the Clonidine which is an alfa agonist, on postoperative nausea and vomiting, on whom will be operated for strabismus.

40 patients at the age between 3-12 in the risk group of ASA-1 were seperated prospectively, randomly and as double blind. Group I (Clonidine, n=20) was given 4 mg/kg clonidine within 0.2 ml/kg apple juice before an hour from the operation started; the Group II (Control, n=20) was given pure apple juice. Induction was carried out by using atropine 0.02 mg/kg, lidocaine 2 mg/kg, propofol 3 mg/kg and by using ve curonium 0.1 mg/kg as muscle relaxant. Sevofluran %2 + O₂ %40 + N₂O %60 was used for continuation. In the operation room and in compiling room the nouse and vomiting episodes of the patients who were applied rectal paracetamol 10 mg/kg before the extubation were accepted score 0, if there had not been nausea and vomiting, score 1 if there had been nausea but not vomiting, score 2 if there had been nausea and vomiting but not needed therapy, score 3 if there had been severe vomiting and been given therapy (With metoclopramid 0,5 mg/kg). Also the pain, agitation, trembling and sedation scores of the all patients were recorded. Patients who have 8 or higher Aldrete compiling score were taken from the compiling room and sent to related services. Until the discharge from the hospital, patients' nouse and vomiting episodes were followed by the service nurse and after this they were informed by phone from their houses for 48 hours. In .the first 6 hours

ausea and vomiting was 20% in the clonidine group and in the control group this ratio was 40 %($p < 0.05$). In the first 48 hours nausea and vomiting ratio was 40 % in the clonidine group and 60 % in the control group ($p < 0.05$). There is no statistically important difference except these times. Besides in operation point of view there was a statistically important difference between clonidine group and control group ($p < 0.01$).

As a result; with the children who will be operated for strabismus so have been used clonidine, the incidence of POBK is decreasing. However we think that comparative studies are needed to see the effectiveness of other antiemetics.



8. KAYNAKLAR

1. Andrews PLR Physiology of nausea and vomiting. Br J Anaesth 1992; 69 (Suppl. 1): 2 -19.
2. Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in pediatric patients. Br J Anaesth 1999; 83: 104 -17.
3. Quinn AC, Brown JH, Wallace PG. Studies in postoperative sequelae. Nausea and vomiting-still a problem. Anaesthesia 1994; 49: 62 - 5.
4. Marsha M, Peter G, Donald P. The postoperative interview; assessing risk factors for nausea and vomiting. Anesth Analg 1994; 78: 7 -16.
5. Kenny GNC. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 1994 ; 49 (Suppl) : 6-10.
6. Warner LO, Rogers GL, Martino JD. Intravenous lidocaine reduces the incidence of vomiting in children after surgery to correct strabismus. Anesthesiology 1988 ; 68: 618 - 21.
7. Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS. Anesthesiology 1983; 59: 579 - 83.
8. Walsh C, Smith CE, Ryan B, Polomeno RC. Postoperative vomiting following strabismus surgery in pediatric outpatients: spontaneous versus controlled ventilation. Can J Anaesth 1988; 35: 31 - 5.
9. Hardy JF, Charest J, Girouard G, Lepage Y. Nausea and vomiting after strabismus surgery in

- preschool children. *Can Anaesth soc J* 1986; 33: 57 - 62.
10. Broadman LM, Ceruzzi W, Patane PS, Hannallah RS. Metoclopramide reduces the incidence of vomiting following strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1990; 72: 245 - 8.
 11. Horimoto Y, Tomie H, Hanzawa K. Scopolamine patch reduces postoperative emesis in paediatric patients following strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1991 ; 38: 441 - 4.
 12. Munro HM, Errico DO, Lewis TV, Siewert MJ, Wagner DS. Dose response of oral granisetron in pediatric strabismus surgery. *Anesth Analg* 1998; 86 (Abstract): 551
 13. Rhine EJ, Roberts DJ, Murto K, Hall LE, Gould MD. Prevention of vomiting after strabismus surgery in children: dexamethasone alone vs dexamethasone plus low-dose ondansetron. *Anesth Analg* 1998; 86(Abstract): 555
 14. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Asano M, Obara H. Oral clonidine premedication reduces vomiting in children after strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1992; 42 : 997-981.
 15. Rowbotham DJ. Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (Suppl. 1) :46 - 59.
 16. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Prevention of nausea and vomiting with granisetron, droperidol and metoclopramide during and after spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 921 - 5.
 17. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron prevents nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 312 – 5 .
 18. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Prevention of nausea and vomiting in female patients undergoing breast surgery : a comparasion with granisetron, droperidol, metoclopramide and plasebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 220 - 4.
 19. Buggedo G, Gonzales J, Asenjo C, Cuadra la de JC, Gajardo A, Castillo L, Munoz H. Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1999; 83: 813-4.
 20. Chan M TV, Chui PT, Ho WS, King WK. Single-dose tropisetron for preventing postoperative nausea and vomiting after breast surgery. *Anesth Analg* 1998; 87: 931- 5.
 21. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron in the prevention of nausea and vomiting after middle-

- ear surgery: a dose-ranging study. *Br J Anaesth* 1998; 80: 764 –6.
22. Ang C, Habrew, Sims C. Tropisetron reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 1998; 80: 761 –3.
 23. www. Mdconsult. Com / drugs / clonidine.
 24. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Prevention of postoperative nausea and vomiting with a combination of granisetron and droperidol. *Anesth Analg* 1998; 86: 613 – 6.
 25. Vandenberg A, Halliday E, Lule EK, Baloch MS. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 28 -33.
 26. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Prophylactic antiemetic therapy with a combination of granisetron and dexamethasone in patients undergoing middle ear surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81: 754 –6.
 27. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC. Pharmacological properties of GR38032F, a novel antagonist at 5HT₃ receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 94: 397 – 412.
 28. Costall B, Annette M, Gunning SJ, Naylor RY , GR38032F: a potent and novel inhibitor of cisplatin induced emesis in the ferret. *Br J Pharmac* 1986; 88: 615 –20.
 29. Mc Kenzie R, Kovac A, Connor TO, Duncalf D, Angel J. Comparison nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery *Anesthesiology* 1993; 78: 21 - 8.
 30. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingus M Dupen S, Claybon L. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20.
 31. Bunce K.T and Tyers MB. The role of 5- HT in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (suppl.1) : 60 – 2.
 32. Russell D, Kenny GNC. 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (suppl. 1): 63 - 8.
 33. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Seffrin P, Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 495 - 501
 34. Rabey PG, Smith G. Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 1992; 69 (Suppl. 1): 24 – 32.
 35. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting: *Br J Anaesth*

1992; 69 (Suppl. 1): 24 – 32.

16. Wetchler BV. Postoperative nausea and vomiting in daycase surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69 (Suppl. 1): 33 - 9.
17. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79: 926 – 31.
18. Esteban BM, Mejias SM, Poyo – Guerrero PR, Esteban FJM, Tresguerres JAF. One year treatment with clonidine in children with constitutional growth delay. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 75 - 9.
19. Wilson DM, Dotson RJN, Neely EK, Cohen P, Hintz RL, Effects of estrogen on growth hormone following clonidine stimulation. *AJDC* 1993; 147 (Article): 63 - 5.
20. Newcorn JH, Schulz K, Harrison M, Debellis MD, Udarbe JK, Halperin JM. α_2 adrenergic agonists neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 1099 - 122.
21. Dershwitz M. Advances in antiemetic therapy. *Anesth Clin North Am* 1994; 12: 119 – 31.
22. Welters ID, Menges T, Graf M, Beikirch C, Menzebach A. Reduction of postoperative nausea and vomiting by dimenhydrinate suppositories after strabismus surgery in children. *Anesth Analg* 2000; 90: 311 - 4.
23. Eisenach JC. α_2 – adrenergic agonists in Anesthesia practice. *ASA Refresher Courses In Anesthesiology* 1999; 27: 55 - 62.
24. Montgomery JE, Sutherland CD, Kestin IG, Sneyd JR. Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and combination. *Br J Anesth* 1996; 77: 445 - 7.
25. Archord JL. *Bockus Gastroenterology*. Volum 1, 5 nd. Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1995; 42
26. Souter AJ, Fredman A, White PF. Controversies in perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesthesia* 1987; 42: 1005 - 8.
27. Stribel HW, Koenigs D, Heil Th. Clonidin-stellenwert in der anaesthesie. *Anaesthesist* 1993; 42: 131 - 41.

48. Biebuyck JF, Phil D. Alfa -2 adrenoreceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia (Medical Intelligence Article). *Anesthesiology* 1991; 74: 581 - 605.
49. Rochemann MG, Seeling W, Georgieff M. Stellenwert der alpha -2 agonisten in anaesthesie und intensivmedizin. *Anesthesiologische Intensivmedizin* 1994; 35: 176 - 84.
50. Tong Ch, Eisenach J. α -2-adrenergic agonists. *Anesth Clin North Am* 1994 -1: 49 - 62.
51. Bellaiche S, Bonnet F, Sperandio M. Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. *Br J Anesth* 1991; 66: 353 - 7.
52. Bloor BC, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha - adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741 - 5.
53. Carabine UA, Milligan KR. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temezepam, clonidine, and timolol. *Anesth Analg* 1991; 73: 633 - 7.
54. Carabine UA, Wright C, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anesth* 1991; 67: 79 - 83.
55. Kulka PJ, Tryba M, Sczepanski U et al. Beeinflusst clonidin den hypnotischen effekt von propofol. *Anaesthesist* 1993; 42: 630 - 7.
56. Kumar A, Reader DA, Tandom OP et al. Recovery from preoperative sedation with clonidine - brain stem auditory evoked responses. *Anaesthesia* 1994; 49: 533 -7.
57. Nischina K, Mikawa K, Maekawa N et al. Clonidine decreases the dose of thiamylal required to induce anesthesia in children. *Anesth Analg* 1994; 79: 766 - 8.
58. Wright PMC, Carabine UA, Orr A et al. Preanesthetic medication with clonidine. *Br J Anesth* 1990; 65: 628 - 32
59. Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine *Br J Anesth* 1994; 73: 758 - 62.
50. Munro HM, Sleight JW, Paxton LD. The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993; 37: 75 - 8.
51. Nishikawa T, Dohi Shuji. Oral clonidine blunts heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 217 - 22.
52. Editorial: Aliphine Anesthesia: Can pretreatment with clonidine decrease the peaks and valleys. *Anesthesiology* 1987; 67: 1 - 2.

53. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE et al. Reduced narcotic requirement by clonidine which improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11 - 9.
54. Ghignone M, Quintin L, Duke PC et al. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamics response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36 - 42.
55. Tanaka S, Tsuchida H, Hitashi N et al. Clonidine and lidocaine inhibition of isoflurane - induced tachycardia in humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 1341 - 9.
56. Doak GJ, Duke PC: Oral clonidine premedication attenuates the hemodynamic effects associated with ketamine anaesthetic induction in humans. *Can J Anaesth* 1993; 40: 612 - 8.
57. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S et al. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympathectomy. *Anesth analg.* 1994; 79: 1133 - 40.
58. Devic A, Muzi M, Ebert Th: The effects of clonidine on desflurane mediated sympathoexcitation in humans. *Anesth Analg* 1995; 80: 773 - 9.
59. Ota K, Namiki A, Ujike Y et al. Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. *Anesth Analg* 1992; 75: 262 - 4.
70. Sümpelmann R. Systemische Gabe von α_2 -adrenozeptoragonisten zur postoperativen analgesie. *Der Schmerz* 1995; 9: 293 - 8.
71. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N et al. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Anesth analg* 1996; 82: 225 - 30.
72. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N. Oral clonidine premedication blunts the heart rate response to intravenous atropine in awake children. *Anesthesiology* 1995; 82: 1126 - 30.
73. Lönnquist PA, Bergendahl H, Eksborg S. Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. *Anesthesiology* 1994; 81.
74. Hoffman B, Lefkowitz J. Catecholamines and sympathomimetic drugs: Goodman and Gillman's. *The Pharmacological basis of therapeutics* (eighth edition) 1990: 187 - 221.
75. Reid JL. The clinical pharmacology of clonidine and related central antihypertensive agents. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 295 - 302.
76. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on

perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 64: 36 - 42.

7. Lichtor L J Psychological preparation and operative medication in: Miller R D *Anesthesia* (third edition) 1990 :895 - 932.

8. Benhamou D, Veillette Y, Narchi P et al. Ventilatory effects of premedication with clonidine. *Anest Analg* 1982; 61: 741 - 5.

9. Vila H, Goodarazi M, Rasanen J. Clonidine premedication blunts the heart rate response to atropine in anesthetized pediatric patients. *Anesthesiology* 1992; 77: No 3A.

10. Aldrete JA, Krulik D. A Postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970; 49: 924.

11. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. 2 nd. Ed. Appleton & Lange New Jersey 1992; 630



Jüri Başkanı
UYGUNDUR
Adı Soyadı(imza)

Jüri Üyesi
UYGUNDUR
Adı Soyadı(imza)

Jüri Üyesi
UYGUNDUR
Adı Soyadı(imza)

Jüri Üyesi
UYGUNDUR
Adı Soyadı(imza)

Jüri Üyesi
UYGUNDUR
Adı Soyadı(imza)

**T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON BÜROBAŞLIĞI**