

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Lütfi Kırdar Kartal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Şef: Dr. Zuhal ARIKAN

**PROPOFOL İLE TIVA UYGULANAN JİNEKOLOJİK
OPERASYONLARDA ORAL KLONİDİN VE DİAZEPAM
PREMEDİKASYONUNUN STRES YANIT, ANESTEZİK GEREKSİNİMİ
VE HEMODİNAMİK PARAMETRELERE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet OTUZBİR

İSTANBUL - 2001

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlere aktarmaktan zevk duyan, desteğini ve şefkatini hep hissettiğimiz saygıdeğer hocam, I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr. Zuhal ARIKAN'a,

Tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince yardımlarını esirgemeyen ve yol gösteren Dr. Banu ÇEVİK'e,

*İstatistik ve bulgular aşamasına katkılarından dolayı Dr. B. Tayfun GÜRSU'ya,
Tez vakalarımın takibi ve verileri toplamamda yardımlarından dolayı Dr. Hüsnü SÜSLÜ'ye,*

Tezime laboratuvar aşamasındaki katkılarından dolayı Dr. Asuman ORÇUN ve Dr. Nazan ÇAMURSOY'a,

Vakalarımı toplamamda gösterdikleri yardım ve hoşgörüden dolayı Doç. Dr. Orhan ÜNAL ve Doç. Dr. Cem TURAN nezdinde tüm Kadın Doğum Kliniği'ne,

Yoğun bakım çalışmalarım sırasında ve her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Dr. Yaman ÖZYURT'a,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Dr. Tamer KUZUCUOĞLU, Dr. Hatem DOĞU ve Dr. Gülten ASLAN'a

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım kliniğimiz başasistan ve uzmanlarına, beraber zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren aileme; tezime ve son on yılıma katkılarından dolayı eşim Dr. Göknil ŞENAY OTUZBİR'e sonsuz teşekkürler...

Dr. Mehmet OTUZBİR

İstanbul - 2001

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ YÖNTEM	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	56
ÖZET.....	57
KAYNAKLAR.....	58

GİRİŞ

Anestezi ve cerrahi girişime bağlı stresin metabolik göstergesi olan kan glukoz, kortizol ve laktat düzeyleri üzerine yapılmış pek çok çalışma vardır. Preoperatif dönemde tercih edilecek premedikasyon ajanının hastada anksiyetenin giderilmesi, sedasyon ve hemodinamik açıdan stabilite sağlamasının yanı sıra bu metabolik yanıtları kontrol altına alabilme özelliği de olmalıdır. Bu amaçla pek çok ajan denenmiş ancak henüz ideal bir ajan bulunamamıştır ^(1, 2).

Klonidin, antihipertansif, anksiyolitik, sedatif ve analjezik özelliklere sahip santral etkili bir alfa-2 adrenoseptör agonist ajandır, ağız ve mide sekresyonlarını azaltması ve antiemetik özellikleri de premedikasyonda kullanıldığında elde edilecek yararlarındandır.

Benzodiazepin grubunda bulunan diazepam, anksiyolitik, sedatif, amnezik ve antikonvülsan etkilere sahip bir ajan olup uzun yıllardır anestezi uygulamalarında premedikasyon amacıyla kullanılmaktadır ^(3, 4).

Çalışmamızda, propofol ile total intravenöz anestezi (TIVA) uygulanan abdominal histerektomi operasyonlarında, premedikasyon amacıyla kullanılan oral klonidin ve diazepamın, hastanın anksiyete skorlarına, kullanılan propofol ve narkotik miktarlarına, hemodinamik parametrelere, kan glukoz, kortizol ve laktat düzeylerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PREMEDİKASYON

Preoperatif medikasyon (premedikasyon), cerrahi girişim öncesinde hastalara uygulanan psikolojik ve farmakolojik hazırlığı içerir. İdeal olarak, tüm hastaların preoperatif döneme korkudan uzak, sedatize fakat kolay uyandırılabilir ve tümüyle koopere durumda girmeleri sağlanmalıdır⁽⁵⁾.

Preoperatif vizitte hasta ve aile bireyleriyle görüşme yoluyla sağlanan psikolojik hazırlık, “korkunun non-farmakolojik antidotu” olarak kabul edilir. Minör girişimlerde bile cerrah ve anesteziistin yapılacak girişimi tarif etmeleri, anksiyetenin azatılmasında çok etkili olacaktır. Alternatif olarak, hastalara anesteziiden önce verilen bazı ilaçlarla rahatlık sağlanabilir ve anestezi ajanlarının bilinen bazı yan etkileri de önlenmiş veya azaltılmış olur^(2,5).

Cerrahi girişim öncesi hastanın hazırlanmasında esas amaçlar Tablo 1’de özetlenmiştir (2, 5, 6).

Tablo 1: Farmakolojik Premedikasyonun Amaçları

Anksiyetenin giderilmesi
Sedasyon
Amnezi
Analjezi
Solunum yolundaki sekresyonların azaltılması
Otonomik sinir sistemi yanıtlarının önlenmesi
Gastrik sıvı volümünün azaltılması ve gastrik sıvı pH’sının artırılması
Antiemetik etkiler
Anestezi gereksinimlerinin azaltılması
Anestezi indüksiyonunun kolaylaştırılması
Allerjik reaksiyonlara karşı profilaksi

Premedikasyonda “en iyi” olarak nitelendirilebilecek ilaç veya ilaç kombinasyonu yoktur. İlaç seçiminde, geleneksel yaklaşım ve anesteziistin deneyimi etkili olabilir. İlaç uygulamasının zamanlaması da ilaç seçimi kadar önemlidir⁽⁵⁾.

ANKSİYETE, SEDASYON VE PREMEDİKASYON

Anksiyete korkuya benzeyen bir duygudur. Anksiyete ve korkunun klinik olarak ayırımı zor olmakla birlikte, nedensel farklılık gösterir. Korku, bir dış tehdit ya da tehlike

nedeniyle sıkıntı yaşanmasıdır. Anksiyete ise kişinin nedenini bilemediği içsel uyaranlardan dolayı endişe duymasıdır (7).

Cerrahi girişim uygulanacak hastalardaki anksiyete eğilimi, preoperatif bekleme dönemindeki uzun bekleyişlerle daha da artar. Anksiyete düzeyi, uygulanacak cerrahi tipiyle de ilişkilidir, kardiak cerrahi uygulanacak bir hastanın kozmetik cerrahi geçirecek bir hastadan daha fazla endişe duyması olağandır.

Preoperatif anksiyete ve postoperatif derlenme arasındaki ilişki incelendiğinde sonuçlar değişkendir. Bazı çalışmalar anksiyetenin azaltılmasının yararlı olduğunu gösterirken bazıları yeterince açık değildir. Birçok faktör postoperatif derlenme üzerine etkilidir. Yine de, anksiyetenin tolere edilebilir düzeylere indirilmesi temel amaç olmalı, tüm hastalarda buna gayret edilmelidir (2).

Preoperatif vizitte anesteziistin amacı sadece hastayı cerrahi girişime hazırlamak ve sağlık durumunu değerlendirmek değil, hastanın rahat ve huzurlu olmasını da sağlamaktır. Anksiyetenin azaltılmasında nonfarmakolojik tekniklerin etkinliği kesindir. Hastalara, operasyon öncesinde anesteziistin yaptığı vizitin maksimum bilgi veren broşürlerden daha etkin olarak anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir (2, 8).

Anksiyolitik ve sedatif özellikleriyle benzodiazepinler (diazepam, midazolam, lorezapam ve triazolam) premedikasyonda çok yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Diazepam, özellikle yatan hastalarda, preoperatif anksiyetenin azaltılmasında kullanılan popüler bir ajandır, oral premedikasyonda kullanımının cerrahi strese sempatoadrenal yanıtı ve plazma katekolamin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (9).

Alfa-2 agonistler de, anksiyolitik, sedatif, analjezik, antisialogog, antiemetik ve antihipertansif özellikleri nedeniyle premedikasyonda sıkça kullanılmışlardır (4).

TRAVMA VE CERRAHİ GİRİŞİME STRES YANIT

Yaralanma, travma veya cerrahi girişimi takip eden metabolik ve endokrin değişikliklere stres yanıt adı verilir. 1932’de Cuthbertson alt ekstremite yaralanması olan 4 hasta için metabolik yanıtın ayrıntılarını ilk defa tarif etmiştir ⁽¹⁰⁾. İnsan vücudunun strese yanıtı klinisyenler ve araştırmacıların ilgisini hep çekmiştir. Anesteziyologlarda stres yanıtın iyileştirilmesi ve anestezi tekniğiyle ilişkisi üzerine birçok çalışma yapmışlardır ⁽¹¹⁾. Tablo 2’de cerrahi girişime karşı sistemik yanıtlar özetlenmiştir ⁽¹⁰⁾.

Tablo 2: Cerrahi Girişime Karşı Beklenen Sistemik Yanıtlar

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu
Endokrin “stres yanıt”
Hipofiz hormon sekresyonu
İnsülin rezistansı
İmmünolojik ve hematolojik değişiklikler
Sitokin üretimi
Akut faz reaksiyonu
Nötrofilik lökositoz
Lenfosit üretimi

Klinik aktiviteyi takip eden artma ve azalmalar “med-cezir” olarak tarif edilir. Kaza yaralanmaları, cerrahi travma ve cerrahinin tüm tiplerine stres yanıtın tarif edildiği erken çalışmalardan sonra, endokrin ve metabolik yanıtın nöral blokajın etkileri ve anestezi ajanlarının bu konudaki yeteneği özenli çalışmalarla gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Derbyshier ve Hodges genel anestezi ile oluşan stres yanıtın cerrahi travma ile oluşan yanıtla kıyaslandığında önemsiz kaldığını bildirmişlerdir ⁽¹²⁾.

CERRAHİ GİRİŞİME ENDOKRİN YANIT

Cerrahi girişime karşı stres yanıt, hipofiz hormon sekresyonu artışı ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkilidir. Hipofiz sekresyonundaki değişiklikler sekonder olarak hedef organlarda hormon salınımına neden olur, bu durum Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Cerrahi Girişime Hormonal Yanıt

ENDOKRİN BEZ	HORMONLAR	SALINIM
Ön Hipofiz	ACTH	Artar
	GH	Artar
	TSH	Artar veya azalır
	FSH ve LH	Artar veya azalır
Arka Hipofiz	Arginin Vasopresin	Artar
Adrenal Korteks	Kortizol	Artar
	Aldesteron	Artar
Pankreas	İnsülin	Sıklıkla azalır
	Glukagon	Genelde hafif artar
Tiroid	T3, T4	Azalır

SEMPATOADRENAL YANIT

Sempatik otonom sinir sisteminin hipotalamik aktivasyonu, adrenal medulladan katekolamin, presinaptik sinir terminallerinden ise norepinefrin salınımında artış meydana getirir ki salgılanan katekolaminler adrenerjik alfa ve beta reseptörleri etkileyerek kardiyovasküler, pulmoner ve diğer sistemik etkileri oluşturur⁽¹³⁾. Sempatik aktivitede artışın kardiyovasküler sistemde beklenen etkisi hipertansiyon ve taşikardidir. Karaciğer, pankreas ve böbrek gibi visseral organlar da efferent sempatik stimülasyon ve/veya dolaşımdaki katekolaminlerle direkt olarak etkilenir.

Cerrahi uyarının başlangıcı ile birlikte adrenal ve noradrenalin konsantrasyonu hızlı olarak artar. Plazma adrenal konsantrasyonuna paralel olarak kalp hızı, kan basıncı, kan laktat ve plazma gliserol seviyelerinde değişiklikler meydana gelir⁽¹⁾.

Cerrahi girişim esnasında sempatoadrenal yanıtı değerlendirmede plazma katekolaminlerinin ölçümü ideal değildir. Aminlerin yarılanma ömrü sadece birkaç dakikadır ve çoğu çalışma protokolünde örnek alma aralığı yarılanma ömründen daha uzundur⁽¹⁾.

HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSI

Ön hipofiz hormon salınımı hipotalamik salgılatıcı faktör tarafından uyarılır. Cerrahi uyarıya yanıt olarak hipofizden, kortikotropin (veya ACTH), büyüme hormonu ve prolaktin

salınımı artarken, diğer ön hipofiz hormonları olan TSH, FSH ve LH cerrahi stresle birlikte belirgin değişiklik göstermez.

Arka Hipofiz'de üretilen arginin vazopresin, bir ADH olarak görev yapar.

Kortikotropin (ACTH)

39 aminoasitli bir peptid olarak, pro-opiomelanokortin adlı büyük molekülden ön hipofizde sentezlenir. ACTH adrenal korteksin endokrin fonksiyonunu düzenler, glukokortikoidlerin adrenal korteksten salınımını uyarır ve kortizolün dolaşımdaki konsantrasyonunu artırır. Cerrahi girişim, ACTH ile kortizol sekresyonunun en önemli uyarıcılarından biridir ve cerrahi uyarının başlamasından sonraki dakikalar içinde her iki hormonun plazma konsantrasyonundaki artış ölçülebilir^(10, 11).

Kortizol

Kortizol adrenal korteksin zona fasikülata tabakasından salınan 21 karbonlu steroid yapıda bir hormondur. Adrenal korteksten kortizol salınımı, cerrahi uyarıyı takiben (ACTH uyarısının sonucu olarak) 15-30 dakikalık bir gecikmeyle hızla artar. Normal değeri 400 (140-690) nmol/l civarındadır. Cerrahi travmanın şiddetine bağlı olarak 4-6 saat sonra maksimum değerlere ulaşır (>1500 nmol/l).

Kortizol salınımı sirkadyen ritim gösterir (sabah 06-08 arası maksimum düzeydedir, daha sonra düşer) ve bu ritim cerrahi uyarılardan etkilenmez⁽¹¹⁾.

Genellikle bir feedback mekanizmasıyla kontrolü sağlanır, dolaşımda kortizolün artması, ACTH üzerine inhibitör etkilidir. Bu kontrol mekanizması cerrahi girişim sonrası bozulur ve her iki hormonun konsantrasyonları yüksek kalır.

Kortizolün karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerine karmaşık bir etkisi vardır. Karaciğerde protein yıkımı ve glukoneogenez uyarılır. Glukozun hücreler tarafından kullanımını inhibe ederek, kan glukoz düzeyini artırır, "insülin rezistansından" sorumlu tutulmaktadır. Kortizol, trigliseridlerin gliserol ve yağ asidine yıkılmasıyla glukoneogenetik prekürsörlerin oluşumunu artırır, adipoz dokunun lipolitik hormonlara (katekolamin, GH) duyarlılığını artırarak lipolizi uyarır^(10, 11).

Cerrahi travmanın derecesiyle, ACTH ve kortizol düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki vardır. Plazma kortizolü cerrahi uyarıdan sonra hızla artar ve cerrahi uyarının şiddetiyle ilişkili olarak değişen derecelerde yüksek kalır. Komplikasyonsuz bir pelvik cerrahi sonrası, kortizol düzeyi postoperatif 12. saatte normale dönerken, kardiak cerrahi sonrası birkaç gün yüksek kalacaktır^(1, 10).

Kortizolün diğer glukokortikoid etkileri antiinflamatuvar etkileriyle ilişkilidir. Kortikosteroidler inflamasyon alanına nötrofil, makrofaj birikimini ve başta prostoglandinler olmak üzere inflamatuvar medyatörlerin sentezini inhibe eder.

Büyüme Hormonu (GH)

Ön hipofizden 191 amino asitli bir protein olarak salınır. Hipotalamustan salınan GH salgılatıcı faktör denilen bir hormonla salınımı uyarılır. GH, somatotropin diye de bilinir, başlıca rolü çocukluk ve özellikle perinatal dönemde büyümenin düzenlenmesidir. GH'un metabolizma üzerine protein sentezi artışı, protein yıkımı inhibisyonu, lipoliz ve antiinsülin gibi etkileri vardır. Böylece GH, glukoz alımını ve hücreler tarafından kullanımını inhibe eder, karaciğerde glukojenolizi uyarır.

Cerrahi girişim ve travmaya yanıt olarak hipofizden GH salınımı artar ki bu artış travmanın büyüklüğü ile ilişkilidir.

Beta Endorfin ve Prolaktin

Beta Endorfin, öncü molekül olan pro-opiomelanokortinden üretilen 31 amino asitli bir opioid peptiddir. Cerrahi sonrası hipofiz hormon sekresyonlarındaki artışla beraber dolaşımdaki beta endorfin konsantrasyonu da artar. Bu hormonun metabolik aktivite üzerine belirgin bir etkisi yoktur.

Prolaktin 199 amino asitli, yapıca GH'a benzeyen bir protein hormondur, salınımı hipotalamus tarafından kontrol edilir. Prolaktin üretimi gebelikte artar ve göğüsten süt salınımını artırır. Cerrahiye stres yanıt ve egzersizde de prolaktin salınımı artmıştır.

İnsülin ve Glukagon

İnsülin, iki zincirli polipeptit yapıya sahip bir anahtar anabolik hormondur. İnsülin, pankreas beta hücrelerinde sentez edilir, yiyecek alımı sonrası kan glukoz ve amino asit düzeylerinin artışıyla salınarak, glukozun kas ve yağ dokusu içine girmesini sağlar. Karaciğerde glukozdan glukojen oluşumunu uyarır, protein ve yağ yıkımını inhibe eder.

İnsülin konsantrasyonu, beta hücre salınımında alfa adrenerjik inhibisyonun kısmi etkisiyle, anestezi indüksiyonundan sonra azalır, cerrahi sırasında insülin salınımı yetersizdir ve hiperglisemik yanıt meydana gelir. Genellikle insüline hücre sel yanıt yetersizliğine bağlı "insülin rezistansı" denen tablo da perioperatif dönemde görülür, bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır fakat kortizolün periferik dokularda insülin duyarlılığını azaltması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir ⁽¹⁴⁾.

Glukagon, pankreas alfa hücrelerinde üretilir, hepatik glukojenoliz oluşturur. Karaciğerde amino asitlerden glukoneogenezi ve lipolitik aktiviteyi artırır. Plazma glukojen konsantrasyonu, major cerrahi girişim sonrası geçici olarak artar, fakat bu hiperglisemik yanıtta ciddi bir katkı yapmaz.

Tiroid Hormonları

Tiroksin (T_4) ve Triiodotironin (T_3), tiroid uyarıcı hormon (TSH) etkisi altında, tiroid bezinden dolaşıma salınırlar. T_3 metabolik olarak T_4 'den 3-5 kat daha aktiftir. Bu hormonlar, albumin, tiroksin bağlayan prealbumin ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) gibi proteinlere bağlanarak taşınırlar. Plazmada serbest tiroid hormonları metabolik olarak aktiftir.

Tiroid hormonları vücuttaki metabolik olarak aktif olan tüm dokularda O_2 tüketimini uyarır, metabolik hız ve ısı üretimini artırır. Barsaktan karbonhidrat emiliminin artırılması, santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin uyarılması, uzun dönemde büyüme ve gelişmenin etkilenmesi tiroid hormonlarının diğer etkileridir.

Tiroid hormonları katekolaminlerin prekürsörüdür ve aralarında yakın ilişki vardır, epinefrin ve norepinefrin metabolik hızı artırır ve sinir sistemini uyarır. Tiroid hormonları, kalpteki beta adreseptörlerin sayısını ve kalbin katekolaminlere duyarlılığını da artırırlar.

Total ve serbest T_3 cerrahi girişim sonrası birkaç gün içinde azalır ve normale döner. TSH cerrahi başladıktan sonra ilk 2 saatte azalır, daha sonra preoperatif düzeylere döner, bunun sebebi henüz net olarak açıklanamamakla birlikte, tiroid hormonları, katekolaminler ve kortizol arasındaki yakın ilişkiye bağlı olduğu sanılmaktadır.

Gonadotropinler

Gonadotropinler (FSH ve LH) ön hipofizden salınır. Cerrahi girişimi takiben meydana gelen hipofizer gonadotropin değişikliklerinin öneminin kavranmasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

ENDOKRİN YANITIN METABOLİK ETKİLERİ

Cerrahi uyarıya endokrin yanıtın net etkisi katabolik hormonların salınımında artıştır.

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Kan glukoz düzeyinin cerrahi girişim sonrası arttığı yaklaşık 100 yıldır bilinmektedir. Kortizol ve katekolaminlerin hepatik glukojenoliz ve glukoneogenezi artırmalarının sonucu glukoz üretimi kolaylaşır. Ayrıca glukozun periferik kullanımında da azalma meydana gelir⁽¹⁾. Başlıca glukoneojenik prekürsörler, laktat, alanin ve glutamin gibi kas kaynaklı aminoasitlerdir.

Kan glukoz düzeyi, cerrahi yaralanmanın şiddetiyle ilişkilidir. Kardiyak cerrahide kan glukoz konsantrasyonu 100-120 mmol/dl artabilir ve cerrahiden sonra yaklaşık 24 saat yüksek kalır. Minör bir cerrahiden sonraki değişiklikler ise daha az olacaktır (5-10 mmol/dl kadar)^(1,10).

Genellikle perioperatif dönemde, katabolik hormonların glukoz üretimini artırması ve relatif insülin yokluğu (Periferik insülin rezistansı) nedeniyle glukoz dengesi sürdürülemez ve dirençli hiperglisemi görülür.

Hiperglisemi, stres yanıtının karakteristik bir elemanıdır, yaralanma yerindeki hücreler glukozu anaerobik glikolizle laktata metabolize ederler. Bu yolla, kan ve O₂ akımının bozulduğu dokuya enerji sağlanır⁽¹⁵⁾.

PROTEİN METABOLİZMASI

Artmış kortizol konsantrasyonu, protein katabolizmasını uyarır. Amino asitler enerji için katabolize edilir veya karaciğerde, özellikle akut faz reaktanları gibi yeni proteinlerin sentezinde kullanılır. Karaciğer, amino asitleri glukoz, yağ asitleri veya keton cisimleri gibi diğer ürünlere dönüştürür.

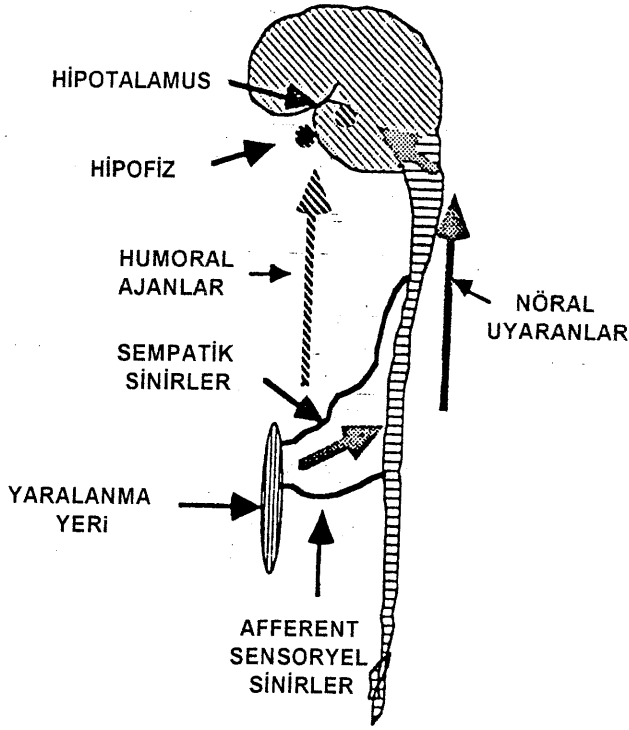
Kas protein kaybı, major cerrahiye eşlik eden kaçınılmaz bir durumdur. Küçük cerrahi girişimlerde sadece protein yapımında geçici bir inhibisyon olurken, büyük cerrahi veya travmatik yaralanma sonrası protein sentezinde azalmaya ek olarak artmış yıkım da söz konusudur; meydana gelen protein katabolizması, ağırlık kaybı ve kas yıkımı ile sonuçlanır⁽¹⁶⁾. Protein kaybı indirekt olarak idrarda artmış nitrojen salınımı ile değerlendirilebilir.

Kastan salınan alanin, glutamin gibi aminoasitler karaciğer ve böbrekte akut faz proteinlerinin sentezinde kullanılır. Alfa-1 asit glukoprotein gibi akut faz proteinleri yara iyileşmesinde rol alırlar ⁽¹⁾.

YAĞ METABOLİZMASI

Cerrahi uyarıya bağlı hormonal değişiklikler, trigliserid gibi yağ depolarını lipolizle gliserol ve yağ asidine çevirirler. Lipolitik aktivite, kortizol, katekolaminler ve GH tarafından uyarılır, insülin tarafından inhibe edilir. Trigliseridlerin mobilizasyonu artmıştır, fakat gliserol ve yağ asidi konsantrasyonunda belirgin değişiklik olmayabilir ⁽¹⁰⁾.

STRES YANITIN AKTİVASYONU



Şekil 1: Nöroendokrin Döngü

Yaralanma bölgesinde afferent nöral uyarıyla endokrin yanıt aktive edilir⁽¹¹⁾ (Şekil 1). Bu uyarı sensoriyel sinir kökleri yoluyla spinal kordun arka köklerinden, hipotalamusa kadar ulaştırılır. Eğer yaralanma sonrası o bölgenin sensoriyel siniri kesilirse hormonal yanıt hızla azalır. Hayvan çalışmalarında yanık veya cerrahi öncesi siyatik sinir kesildiğinde, travma sonrası adrenal hormon artışı olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Cerrahi ile ilişkili değişikliklerin bazılarının lokal maddelerle etkili olabileceği düşüncesi sitokinlerin keşfiyle büyük ilerleme kaydetmiştir.

Sitokinler

Sitokinler, interlökin ve interferonun dahil olduğu düşük molekül ağırlıklı protein grubudur. Bunlar doku yaralanmasının erken yanıtında, aktive olmuş lökositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerden salınarak enflamasyon ve immünitete önemli rol oynarlar.

Sitokinler, cerrahi girişim ve travmaya yanıtta major rol oynarlar. Major cerrahi sonrası salınan başlıca sitokinler, interlökin1 (IL-1), Tümör Nekrozis Faktör- ∞ (TNF- ∞) ve

IL-6'dır. Hasarlı dokuda aktive olmuş makrofajlar ve monositlerden TNF- α ve IL-1 salınımı başlangıç reaksiyonudur. Bu uyarılar başta IL-6 olmak üzere daha fazla sitokin üretim ve salınımına neden olur^(1, 17, 18).

IL-6

Dolaşımdaki sitokinlerin konsantrasyonu, normalde düşük ve ölçülemez düzeydedir. Cerrahi uyarı başladıktan 30-60 dakika sonra IL-6 konsantrasyonu artar, 2-4 saat sonra değişiklikler belirgin hale gelir. Sitokin üretimi doku travmasının derecesiyle orantılıdır, örneğin laparoskopik girişimlerde daha düşük, major girişimlerde ise daha yüksek seyredir. Bu operasyonlardan sonra yaklaşık 24 saatte maksimum olur ve postoperatif 48-72 saat yüksek kalır.

AKUT FAZ YANITI

Doku yaralanmasını takiben özellikle IL-6 gibi sitokinler tarafından uyarılan bazı değişiklikler görülür. Karaciğerde, akut faz proteinlerinin üretimiyle akut faz yanıtı meydana gelir. CRP artışı, IL-6 artışını takip eder (Tablo 4)⁽¹⁰⁾.

Tablo 4: Akut Faz Yanıtının Özellikleri

Ateş
Granülositoz
Karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimi
C Reaktif protein (CRP) artışı
Fibrinojen artışı
Alfa-2 makroglobulin artışı
Transport proteinlerinin serum konsantrasyon değişikliği
Serüloplasmin artışı
Transferrin ve albumin azalması
Bakır artışı
Çinko ve demir azalması

İmmün Sistem Ve Nöroendokrin Sistem Arasındaki Etkileşim

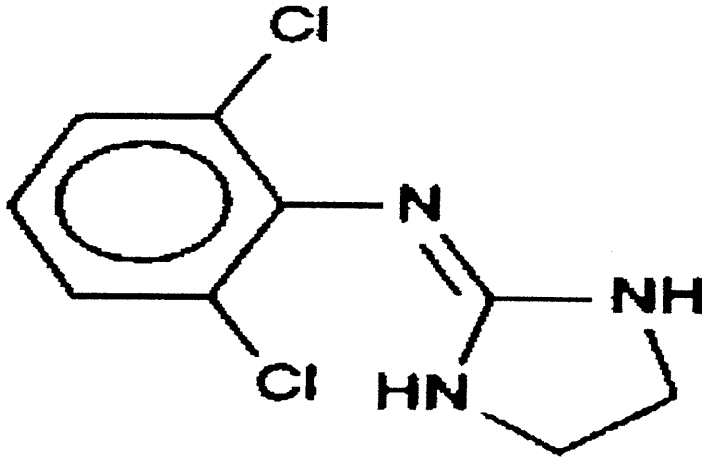
İnvitro, izole edilmiş hipofiz hücrelerinde ACTH salınımı, IL-1 ve IL-6 tarafından uyarılır. Operasyon sonrası, hastalarda IL-1 ve IL-6, ACTH sekresyonunu artırabilir, bunu takip eden değişiklik kortizol artışı olacaktır. Buradaki kontrol negatif-feedback şeklindedir, yani glukokortikoidler sitokin üretimini inhibe eder, cerrahi uyarıya oluşan kortizol yanıtı IL-6 üretimini baskılar.

STRES YANIT VE SONUÇ

Strese metabolik yanıtta metabolizma ve substrat mobilizasyonunun artması sağ kalımı etkiler. Postoperatif dönemde stres hormon seviyelerindeki yükselme protein yıkımının artması ve iyileşmenin gecikmesine neden olacaktır. Anestezi tekniğinden veya ajanlarından stres yanıtı azaltması ve böylece mortalite ve morbiditeyi iyileştirmesi beklenir.

KLONİDİN

Klonidin, santral sempatolitik etkili (alfa-2 agonist), imidazolin türevi bir ilaçtır (şekil 1), alfa-2/alfa-1 oranı 200/1'dir. Çok sayıda alfa-2 modelinde klonidinin parsiyel agonist olduğu gösterilmiştir. Oral kullanımıyla hızlı ve tama yakın absorbe edilir ve 60-90 dakika sonra pik plasma düzeyine ulaştığı gösterilmiştir. Klonidin zaman salınımlı transdermal flaster şeklinde verildiğinde ise minimum 2 günde terapötik düzey oluşturur. Klonidinin eliminasyon yarılanma ömrü 9-12 saat kadardır. Yaklaşık yarısı karaciğerde inaktif metabolitlerine metabolize edilir, geri kalanı ise böbrekler yoluyla değişmeden atılır^(4,19).



Şekil 2: Klonidin

Bu grup ilaçlar SSS' ne kolayca geçebilirler. Antihipertansif olarak ufak dozlarda verildiklerinde, periferde alfa-mimetik bir etki (vazokonstrüksiyon) olmaksızın, sadece santral alfa agonist etkinlik gösterirler. Beyin sapında nukleus traktus solitarii ve vasomotor merkez ile çevresindeki nöronların postsinaptik alfa-2 tipindeki alfa-adrenerjik reseptörlerini selektif bir şekilde uyarak vazomotor merkezi inhibe ederler ve böylece santral kaynaklı sempatolitik etki yaparlar. Santral etkileriyle aynı zamanda kardiak vagal tonusu artırırlar. Daha alt düzeyde, medulla spinalisteki intermedyolateral kolondaki sempatik nöronlar düzeyinde inhibitör etki yapması da muhtemeldir⁽⁴⁾.

ALFA-2 ADRENOSEPTÖR İLİŞKİLİ FİZYOLOJİK YANITLAR

Kardiyovasküler Sistem

Klonidinin splanknik (preganglionik) sinirlerden veya kalbin postganglionik sempatik sinirlerinden kaydedilen spontan sempatik deşarjların frekansını düşürdüğü gözlenmiştir. Klonidin, beyin sapında, vazomotor merkezi içine alan rostral ventrolateral medulla oblongata'nın (RVLMO) sempatoeksitatör nöronlarındaki postsinaptik alfa-2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek santral sempatik inhibisyon yapar. İnsanda terapötik dozda, kan basıncını bu etkisi ile düşürür. Ayrıca vagusun dorsal motor çekirdeğini uyararak bradikardi oluşturur ⁽⁴⁾.

Antihipertansif olarak kullanıldığında, diabetli hastalarda diüretiklerin ve beta-blokerlerin gösterdiği sakıncaları göstermez. Hastaların yaklaşık yarısında belirgin sedatif etki oluşturur. Sık görülen diğer yan etkiler ağız kuruluğu, bradikardi ve konstipasyondur. Ağız kuruluğu ve konstipasyon, klonidinin parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salımını azaltmasına bağlıdır. Diğer bazı sempatotiklerden farklı olarak, ortostatik hipotansiyon klonidin tedavisi sırasında nadir görülür.

Vazokonstrüksiyondan sorumlu postjanksiyonel vasküler alfa-1 ve alfa-2 adrenoseptörler venöz ve arteriyel damar yatağının her ikisinde de bulunur ve bu etki damar sinir yapısından bağımsızdır. Alfa-2 adrenerjik agonistler lateral retiküler nükleusa etkiyle hipotansiyon yaparlar, sempatik cevabı azaltırlar, bradikardik etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek dozda P-R aralığını uzatır, A-V nodu deprese ederler, bu nedenle yaşlı veya P-R aralığı uzun hastalarda tavsiye edilmez. Dromotropik etkisi vagomimetik etkisi nedeniyle. Alfa-2 agonistlerin memeli kalbine direkt etkisi yoktur, çünkü memeli kalbinde postjanksiyonel alfa-2 adrenoseptör bulunmamıştır. Alfa-2 agonistlerin antiaritmik özelliği de bilinmektedir ^(4, 20).

Klonidin'in hipotansif etkisine, ikincil olarak beynin opioid sistemini etkilemesi katkıda bulunabilir. İnsanlarda opioid antagonisti naloksanın intravenöz verilmesiyle klonidin etkisi kısmen antagonize edilir. Klonidin intoksikasyonunda naloksan antidot olarak etkinlik gösterir.

Respiratuar Sistem

Klonidinin hayvan deneylerinde, tavşan ve farelerde morfinden daha az solunum depresyonu yaptığı gösterilmiştir. Opioid analjeziklerle karşılaştırıldığında solunum sistemi

üzerine daha az etkisi olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Astımda histamin salınımıyla ilgili bronkokonstrüksiyonun nebulizatörle verilen klonidinle azaldığı gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Çok yüksek dozda verilmesi dışında respiratuar depresan etkileri kayda değer değildir. İntravenöz verilmesi sonrası hafif bir respiratuar depresyon yaptığı da bildirilmiştir. Opioid kaynaklı respiratuar depresyonu potansiyelize etmedikleri de gösterilmiştir^(21, 22).

Nöroendokrin Sistem

Klonidin yüksek dozda verildiği zaman, periferde adrenerjik sinir uçları üzerinde bulunan ve sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini frenleyen alfa-2 adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyarır. Sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salınımını azaltır, böylece periferik adrenerjik kavşaktaki adrenerjik ileti inhibe edilir.

Alfa-2 adrenerjik agonistler sempatoadrenal aktiviteyi kuvvetle inhibe ederler, klonidin verilmesi sonrası dolaşımdaki katekolamin düzeyinin ve idrardaki katekolamin metabolitlerinin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. İnsanlarda alfa-2 agonist verilmesi sonrası serebrospinal sıvıda norepinefrin metabolitlerinin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Alfa-2 adrenerjik agonistler büyüme hormonu salınımını artırır. Bu etkinin mekanizması bilinmemekle birlikte, postsinaptik uyarıyla hipofizdeki postsinaptik hücrelerden hormon salınımının uyarılması olduğu düşünülmektedir^(4, 23).

Klonidin verilmesi sonrası ACTH salınımı inhibe edilir. Cerrahi stimülasyona bağlı kortizol düzeyi artışı klonidin verilmesiyle azaltılır.

Alfa-2 adrenoseptör agonistler direkt etkileriyle Langerhans adacık hücrelerinden insülin salınımını inhibe ederler, bu etki oldukça kısa ömürlüdür ve herhangi bir probleme neden olmaz.

Renal Sistem

Alfa-2 agonistler tarafından ADH'in renal tübüler etkisinin bloke edildiği, glomeruler filtrasyon hızının (GFR) arttırıldığı gösterilmiştir. Yüksek selektif alfa-2 agonist olan Azepexol, izole perfüze böbrekten adenozinin provake ettiği renin salınımını inhibe eder, bu etki jukstaglomerüler aparatı yerleşmiş hücrelerle ilgilidir. Dolayısıyla, bu grup ilaçların diüretik etkisine katkıda bulunabilir. Alfa-2 agonistlerin Atriyal Natriüretik Peptid salınımını uyardıkları, diüretik etkilerine bunun da katkıda bulunduğu sanılmaktadır^(4, 23).

Gastrointestinal Sistem

Alfa-2 agonistlerle tükürük salgısı azalır, bu etki premedikasyondaki avantajlarından biridir. Vagusla ilişkili olarak, paryetal hücrelerden gastrik asit salınımını inhibe etmekle birlikte, henüz insanlarda gastrik içeriğin pH'sı üzerine bir etkisi gösterilememiştir. Alfa-2 adrenerjik agonistler vagus ile ilişkili olarak mide ve ince barsak motilitesini azaltır, mide boşalmasını geciktirmediği yolunda yayınlar da vardır ⁽²⁴⁾. Kalın barsaktaki su ve iyon sekresyonu alfa-2 agonistler tarafından inhibe edilir. Bu nedenle klonidin sulu diare tedavisi amacıyla kullanılabilir.

Üreme Sistemi

Myometrium üzerine alfa-1 reseptörler kontraktıl, alfa-2 reseptörler relaksan etkiden sorumludur, uterin myometrium üzerine alfa-2 agonistlerin fonksiyonel rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

Hematolojik Sistem

Alfa-2 adrenerjik agonistler platelet agregasyonuna neden olurlar.

Santral Sinir Sistemi

Alfa-2 adrenerjik agonistlerin sedasyon oluşturduğu hipertansiyon tedavisi sırasında yan etki olarak görülmesiyle bulunmuştur. Birlikte verildiklerinde, benzodiazepinlerin sedatif etkilerini potansiyelize ederler ⁽²²⁾. Alfa-2 agonist verilmesi sonrası uykuda REM fazının azaldığı, stage1 ve stage2 fazının arttığı EEG çalışmalarıyla gösterilmiştir.

Alfa-2 adrenerjik agonistler, benzodiazepinlerden daha çok anksiyolizis oluşturma eğilimindedirler. Klonidin bifazik etkilidir, düşük alfa-2 konsantrasyon aralığında, anksiyolitik etkiliyken, yüksek dozda anksiyojenik etkilidir. Bu paradoksik etki diğer selektif alfa-2 agonistlerde de (guabenz, azepeksol) vardır. Panik bozukluklarda klonidin akut verildiği zaman etkilidir, kronik kullanımda ise bu etkinlik kaybolur. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin hafıza üzerine iyileştirici etkisi de vardır. Santral alfa-2 adrenerjik agonistler güçlü analjezik etki oluştururlar, bu antinosiseptif etkinin yeri ve mekanizması tartışmalıdır.

ALFA 2 ADRENERJİK AGONİSTLERİN KLİNİK KULLANIMI

Kardiyovasküler Hastalıklar

Arteriyel hipertansiyon, alfa-2 agonistlerin, kullanımı en yaygın ve FDA onayı almış tek kullanım alanıdır. Klonidin antihipertansif ajan olarak yaklaşık 35 yıldır kullanılmaktadır. Renal ve renovasküler hipertansiyon dahil olmak üzere birçok hipertansiyon çeşidinde kullanılır. Yan etki insidansı düşüktür. Kalp hızında hafif bir azalma yapar, ne semptomatik bradikardi ne de ortostatik hipotansiyon görülmemiştir. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda art yükü azaltmak için de klonidin kullanılabilir. Klonidin özellikle aşırı noradrenerjik durumlarda çok etkilidir (taşikardi ve hipertansiyon gibi).

Psikiyatrik Bozukluklar

Klonidin'in klorpromazininkine benzer psikomotor sedatif etkisi vardır. Sedatif etkisinin ön beyindeki alfa-2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır, bunların ön beyindeki noradrenerjik sinir uçlarında bulunan presinaptik alfa-2 reseptörler olması muhtemeldir.

Opioid ve alfa-2 agonistler Lokus Sereleus'taki benzer reseptörleri etkilerler. Araştırmalar opioid bağımlısı hastalarda klonidinin, yoksunluğun fizyolojik ve psikolojik değişikliklerini baskıladığını göstermişlerdir. Alkol, sigara ve benzodiazepin bağımlılığı gibi diğer yoksunluk durumlarının tedavisinde de klonidin çok etkilidir.

Alfa-2 adrenerjik agonistler anksiyete ve panik atak tedavisinde kullanılırlar. Klonidin manik semptomları hızla düzeltebilir. Bu etkisiyle lityum ve diğer antimanik ajanlara da alternatiftir. Çocukların hiperaktivite kontrolünde de etkili ve yeterli bulunmuştur.

Santral Sinir Sistemi Bozuklukları

Yaş ilişkili hafıza bozukluğu ile karakterize Korsakof psikozunun tedavisinde düşük doz alfa-2 agonistler etkili bulunmuştur. Multipl sklerozda, alt ekstremite spastik motor nöron bozukluğunda alfa-2 agonistler etkili bulunmuştur.

Klonidin ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını hipotalamik etkisi ile artırır ve test ilacı olarak kullanılır. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salıverilmesini azaltır ve kanda kortizol düzeyini düşürür.

Dirençli postherpetik nöraljide klonidin narkotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlardan daha etkili bulunmuştur. Migren hastalarında baş ağrısı profilaksisinde klonidinin

transdermal flaster formu denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Kemoterapi alan kanser hastalarının kusmalarında da klonidin denenmiş ve etkili olmuştur.

ALFA-2 AGONİSTLERİN ANESTEZİDE KULLANIMI

Anestezi uygulamalarında alfa-2 agonistlerin anksiyolitik, sedatif, analjezik, antisialogog, antiemetik ve antihipertansif özelliklerinden yararlanır.

Alfa-2 adrenerjik agonistlerin anesteziye ek olarak kullanılmaları fikri, bir hastada klonidin tedavisinin preoperatif dönemde ani kesilmesiyle, postoperatif dönemde hipertansif kriz gelişmesi sonucunda ortaya atılmıştır. Klonidinin perioperatif dönemde kullanılmasıyla hem hipertansif kriz engellenmiş hem de perioperatif dönem boyunca hemodinamik profil düzgün seyretmiştir.

Son yıllarda, alfa-2 agonistlerin preoperatif kullanımının intraoperatif arteriyel tansiyonda aşırı oynamaları önlediği gösterilmiştir. Guanetidin, propranolol ve kaptopril gibi ilaçlar periferik etkili iken, klonidin santral alfa-2 adrenoreseptörleri uyarır. Klonidin anestezi süresince sadece anestezi gereksinimi azaltmayı aynı zamanda arteriyel tansiyonda aşırı oynamaları da önler⁽⁴⁾.

Anestezi yanıtının derinliğini noradrenerjik yanıtın düzenlediğini gösteren birçok veri olduğundan, klonidinin anestezi ihtiyacı azaltma etkisinin santral noradrenerjik ileti üzerinde iyileştirici etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak çok selektif alfa-2 agonistler kullanıldığında (azepeksol ve medetomidin), MAK değerindeki %90 üzerine çıkan azalma başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmüştür, çünkü noradrenerjik nöro-ileti tamamen ortadan kaldırıldığında bile MAK değeri sadece %30-40 kadar azalmaktadır. Süperselektif alfa-2 agonist olan Deksmetomidine kullanımı ile yapılan çalışmalar bu düşünceyi desteklemiştir, çünkü bu alfa-2 agonist santral noradrenalin depoları boşaltılmış farelerde halotanın MAK'ını düşürebilmiştir. Deksmetomidine kullanımı ile anestezi ihtiyacındaki aşırı azalmalar, alfa-2 agonistlerin tek başlarına kullanıldıklarında anestezi ajan olabileceklerini düşündürmüştür⁽⁴⁾.

Klinik uygulamalarda alfa-2 agonistlerin cerrahi türleri, dozları ve uygulama yollarını içeren tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 5)⁽⁴⁾.

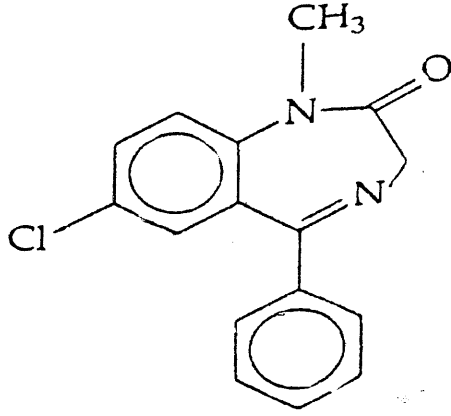
Tablo 5: Klonidinin Anesteziye Kullanımı

AMAÇ	DOZ	SONUÇ
Anestezi gereksinimi	3-4 mcg/kg	Sufentanil gereksinimi %40 azalır. İsofloran gereksinimi azalır.
	5 mcg/kg	Morfin, Fentanil gereksinimi (%45) azalır, İsofloran gereksinimi (%40) azalır.
Analjezi (intratekal)	300 mcg	18 saat ağrı rahatlama
	400 mcg/gün	Ağrının sürekli rahatlama
Analjezi (epidural)	75-150 mcg	Nörojenik ağrıyı hafifletir.
	100-900 mcg	Postoperatif cerrahi ve kansere bağlı ağrıyı hafifletir.
Analjezi (parenteral) PCA	5 mcg/kg + 0.3 mcg/kg/dk	Postoperatif morfin gereksinimini azaltır.
Diğer	600 mcg po.	Kontrollü hipotansiyon için İsofloran gereksinimini azaltır.
	150 mcg iv	Postoperatif titremeyi azaltır ⁽²⁵⁾ .

ALFA-2 ADRENERJİK AGONİSTLERİN ANALJEZİK ETKİLERİ

Spinal opioid analjezinin mekanizması çok incelenmiş ve alfa-2 adrenerjik agonistlerin bu mekanizmayı yönettikleri yönünde kuvvetli görüşler öne sürülmüştür. Bu düşüncelerle ilgili veriler içinde bir opioid antagonistin (Naloksan) alfa-2'ye bağlı analjeziyi antagonize edebilmesi, alfa-2 ve opioid antinositif etkiler arasında çapraz tolerans varlığı ve alfa-2 stimülasyonu ile endojen opioid bileşiklerinin salınımı vardır ^(4, 19).

DIAZEPAM



Şekil 3: Diazepam

Benzodiazepinler, kortekste en çok olmak üzere SSS'nin birçok yerinde ve medulla spinaliste, sinir iletiminde inhibitör bir mediatör olan GABA'nın etkilerini potansiyelize ederler. Beyinde etkili oldukları reseptörler de bulunmuştur ^(26, 27, 29).

Benzodiazepinler, 1,4-Benzodiazepin türevidirler, moleküllerinde heterosiklik halka içinde azot molekülleri 1 ve 4 numaralı yerlerde bulunur (Şekil 3).

Terapötik açıdan en önemli etkileri anksiyolitik özellikleridir. Bu etkiyi diğer hipnosedatif ilaçlardan farklı olarak, genellikle belirgin bir sedatif etki göstermeyen dozlarda oluştururlar. Ancak doza bağlı olarak, yüksek dozlarda belirgin sedasyon da oluşturabilirler. Daha yüksek dozlarda hipnotik etkiye sahip, SSS'ne hızlı bir şekilde giren ve fazla lipofilik olan Nitrazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Triazolam, Midazolam ve hatta diazepam bu amaçla kullanılırlar. Motor koordinasyonu yüksek dozda bozarlar ve psikomotor reaksiyon hızını azaltırlar. Anterograd belleği, anımsamayı ve entelektüel işlemleri doza bağımlı olarak etkilerler. Anksiyolitik özellikleri dışındaki diğer özelliklerine uzun zaman kullanılmalarıyla tolerans gelişebilir. Antikonvülsan etkileri de vardır ve santral etkileri ile, özellikle rijidite varsa, çizgili kasların tonusunu azaltırlar ⁽²⁶⁾.

Farmakoloji

Diazepamın sedatif, anksiyolitik, antikonvülsan, amnestik, santral etkili kas gevşetici özellikleri vardır. Preoperatif medikasyon, alkol yoksunluk sendromu tedavisi ve iskelet kas gevşetici olarak, oral, intravenöz, intramuskuler veya rektal olarak kullanılır ^(26,27,28,30).

Kimyasal ismi 7-Chloro-1,3-Dyhidro-1-methyl-5-phenyl 2H- 1,4-benzodiazepine -2-one' dır (26).

Metabolizma

Benzodiazepinlerin biotransformasyonu, karaciğerde hepatik mikrozomal indüksiyon ve glukuronid konjugasyonu ile olur. Diazepam 2 aktif formuna metabolize olur (oxazepam ve desmetildiazepam) ve bu metabolitler uzamış etkilerden sorumludurlar. Diazepam klirensi 0.2-0.5 mg/kg/dk'dır.

Etki Mekanizması

Benzodiazepinler GABA-A reseptörü yakınında kendilerine özgü benzodiazepin bağlanma yerlerine (veya benzodiazepin reseptörü) bağlanarak farmakolojik etki gösterirler. Bu reseptörler, nöronların hücre membranı içindeki klor kanallarının üzerinde GABA reseptörleri yakınında yerleşmiştir. Bu GABA ligand/reseptör kombinasyonu, membran hiperpolarizasyonu, klor kanalını açar ve böylece nöron uyarılara direnç gösterir. Benzodiazepinler GABA salıverilmesini artırmazlar, GABA uptake ve metabolizmasında değişiklik yapmazlar. Radyoligand bağlama yöntemi çalışmalarında GABA reseptörüne bağlanmadığı gösterilmiştir. GABA etkisini potansiyelize ederler, ortamda GABA yoksa benzodiazepinler klor taşınmasını etkilemez ve bu durumda nöronları inhibe edemezler (26, 31).

Santral sinir sisteminde 2 tip benzodiazepin reseptörü tanımlanmıştır. Tip 1 reseptörü postsinaptiktir ve serebellumda bulunur, Tip 2 reseptörü ise presinaptiktir ve kortekste bulunur. Diazepam her iki reseptör tipine de eşit afinite gösterir (31).

Diazepam diğer benzodiazepinler gibi, serebral metabolik hızı ve serebral kan akımını azaltır, epilepsi eşiğini yükseltir (28).

Hızla yağda çözünerek kan beyin bariyerini geçer. Oral ve intramuskuler biyoyararlanımı %86-100'dür. Mide barsak kanalından absorpsiyonu %75 civarındadır, absorpsiyon hızlı olduğundan etkisi de hızlı başlar. Karaciğerde kısmen demetilasyona uğrar ve aktif bir metabolit olan desmetil diazepamına dönüşür. Yarılanma ömrü 20-70 saat kadardır. Yaşlılarda, yeni doğanlarda ve hepatik bozukluğu olanlarda etki süresi uzar. Tek dozun etki süresi kısadır (4 saat), ancak tekrarlanan dozlarda kısmen daha uzun süreli aktif metabolitinin birikmesi nedeniyle etki süresi uzar (26).

Bir çalışmada 10 mg diazepamın oral verilmesi sonrası absorpsiyonunu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada bazı farmakolojik etkileşimleri olduğu bulunmuştur. Pik plazma düzeyine ulaşma süresi kontrol grubunda (sadece diazepam alan

grup) 60 dakika bulunmuştur. Morfin, Petidin veya Atropin verilenlerde absorsiyon azalmış, denekler pik plazma düzeyine 90 dakikada ulaşmışlardır. Metoklopramid verilenlerde ise absorsiyon hızlanmış, pik plazma düzeyine 30 dakikada ulaşılmıştır⁽³²⁾

Diazepam %98-99 oranında plazma albuminine bağlanır. Yaş, hastalık ve diğer ilaçlarla bağlanma oranı değişebilir .

Organ Sistemlerine Etkisi

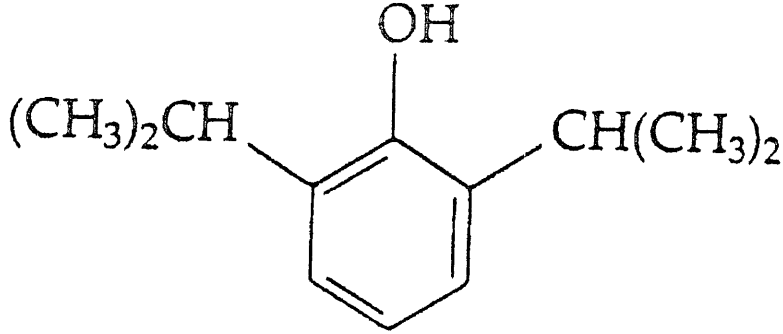
Benzodiazepinler tek başlarına kullanıldıklarında çok ılımlı hemodinamik yanıtlar oluştururlar. Kardiovasküler sistemde, indüksiyon dozlarında bile minimal depresan etki gösterirler, arteriel kan basıncı, kardiak output ve periferel vasküler rezistans genellikle çok az etkilenir. Benzodiazepinlere narkotik eklendiğinde ise kan basıncındaki düşme benzodiazepinlerin tek başına oluşturduğundan daha fazladır. Bu sinerjistik mekanizma tam olarak anlaşılmasa da iki ilacın birlikte verilmesinin sempatik tonusu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir⁽³¹⁾. Diazepamla, diğer benzodiazepinlerden farklı olarak, kalp atım hızında bazen hafif bir artış meydana gelebilir^(28,30).

Solunum sisteminde, karbondioksite solunum yanıtını deprese ederler. Bu depresyon, intravenöz veriliş ve diğer solunum depresanı ilaçlarla birlikte verilmesi dışında önemsizdir⁽²⁸⁾. Ancak yüksek dozlarda, diğer intravenöz anestezipler gibi, santral solunum depresyonu yaparlar ve bu risk ileri yaşla birlikte artar.

Santral sinir sisteminde, doza bağımlı olarak serebral metabolik hızı ve kan akımını azaltırlar.

Benzodiazepinler sedatif, anksiyolitik ve amnestik özellikleriyle anestezi pratiğinde, preoperatif medikasyon, peroperatif; rejyonel ve lokal anestezi için kullanılırlar. Benzodiazepinler lokal anesteziğe bağlı epilepsi eşiğini yükseltirler⁽³⁰⁾.

PROPOFOL



Şekil 4: Propofol

Propofol analjezi olmaksızın hızlı etki süreli anestezi oluşturan bir ajandır. 1970'lerde, yapılan ilk çalışmalarda 2,6-Di-isopropofol'un hipnotik özellik oluşturduğu gösterilmiştir. 1977'de Kay ve Rolly tarafından ilk klinik çalışmalar yapılmış ve bir anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanıma girmiştir. Propofol suda çözünmediğinden, ilk olarak Cremophor EL (BASF A.G.) ile hazırlanmış, bu erken formülünde, Cremophor EL ile ilişkili anaflaktik reaksiyonlar geliştiğinden, tekrar formüle edilmiştir. 1989'da FDA onayı almış ve klinik kullanıma girmiştir. Propofol anestezi indüksiyon ve idamesinde, sedasyon gibi kısa dönem (rejyonel anestezi desteklenmesi vb.) veya uzun dönem (ICU hastaları için) kullanılmaktadır (33, 34, 35).

Fizikokimyasal Özellikleri

Propofolün hayvanlardaki hipnotik özelliği alkilfenol grubunun oda ısısında yüksek yağda çözünür olmasından kaynaklanır. Ortaya konan formül: %1 propofol (ağırlık/volüm), %10 Soybean yağı, %2.25 Gliserol ve %1.2 purifiye edilmiş yumurta fosfatid içerir. PH'sı 7, hafif visköz, süt beyazı bir maddedir. Propofol %1'lik 20, 50 ve 100 ml. vial formlarda üretilmiştir. Oda ısısında stabil kalır ve ışığa duyarlı değildir, %5 dextroz ile sulandırılarak kullanılabilir (33).

Metabolizma

Propofol, karaciğerde hızla glukuronid ve sülfatlara konjuge edilerek suda eriyen bileşiklere dönüştürülür ve böbreklerden atılır. %1'den daha azı idrarla değişmeden atılır, sadece %2'si feçesle atılır. Metabolitleri aktif değildir. Propofolün klirensi hepatic kan akımı,

ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyondan etkilenir. Propofol %97'den fazla oranda plazma proteinlerine bağlanır⁽³⁶⁾.

Propofolün farmakokinetiği, geniş doz aralığı ve sürekli infüzyonu birçok araştırmacı tarafından tarif edilmiştir. Tek doz bolus enjeksiyondan sonra redistribüsyon ve eliminasyonla kan propofol düzeyi hızla azalır. Pik etki zamanı 92 saniyedir, temel distrübüsyon yarılanma ömrü 2-8 dakika kadardır. Propofolün klirensi 1.5-2.2 L/min gibi aşırı hızlıdır.

Propofolün farmakokinetiği birçok faktör tarafından değiştirilebilir (örn. yaş, cins, ağırlık, önceden varolan hastalıklar, aldığı ilaçlar). Kadınlarda yüksek dağılım volümü ve yüksek klirens hızına rağmen, yarılanma ömrü kadın ve erkek cinsinde benzerdir. Yaşlılarda, santral kompartman volümü ve klirens hızı azalmıştır. Çocuklar geniş santral kompartman volümüne (%50) ve daha hızlı bir klirens hızına sahiptir. Hepatik hastalıkta eliminasyon yarılanma ömrü hafifçe uzar ancak klirens değişmez.

Farmakoloji

Propofol primer bir hipnotik ajan olup etki mekanizması ve etkilediği yer tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, bulgular GABA ile aktive edilen klor kanallarının fonksiyonunda değişiklik yaparak etki oluşturduğunu göstermiştir. 2.5 mg/kg dozu takiben etki başlangıcı hızlıdır (Bir kol-beyin dolaşımı). Propofol'ün ED₅₀: 1-1.5 mg/kg'dır. Hipnoz süresi doza bağlıdır, 2-2.5 mg/kg'lık dozu takiben 5-10 dakikadır.

Propofol'ün indüksiyon dozunda (ED₉₅) yaş belirgin etkilidir, yaş artışı ile doz azalır. Propofolün subhipnotik dozuyla sedasyon ve amnezi meydana gelir. Eğer propofol, cerrahi sırasında tek başına kullanılıyorsa, yüksek infüzyon hızında bile farkında olmanın önlenmesi zorunlu olabilir. Propofol kısa cerrahi girişimler sonrası mizaç durumunu Thiopental'den daha fazla değiştirir. Propofol verilmesini takiben halüsinasyon, seksüel fantazi ve opustetanus rapor edilmiştir^(33,34).

Propofolün epileptojenik EEG aktivitesi üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalara göre propofol ne konvülsiyonları indükler ne de antikonvülsan etkisi vardır. Birkaç çalışmanın sonucunda propofolün direkt antikonvülsan etkisinin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Uzamış propofol infüzyonunu veya tekrarlayan propofol anestezielerini takiben tolerans geliştiğini bildiren yayınlar vardır. Bir tek anestezi uygulamasına tolerans rapor edilmemiştir. Toleransa ilaveten propofol'e alışkanlık da rapor edilmiştir⁽³³⁾.

Propofol normal veya artmış kafa içi basıncı (KİB) olan hastalarda KİB'ni azaltacaktır. Normal KİB'li hastalarda, KİB azalması (yaklaşık %30) serebral perfüzyon

basıncı (SPB)'deki küçük azalma (%10) ile ilgilidir. Propofol glukoz ve laktat metabolizmasını değiştirmeden CMRO₂ 'yi %18-36 azaltır. Propofol akut olarak göz içi basıncını (GİB) Thiopentale göre %30-40 azaltır. Suksinilkoline ve entübasyona bağlı GIB artışını nlemede Thiopental'den daha etkilidir ve kk tekrarlayan dozlar şeklinde uygulanması önerilmektedir.

Solunum Sistemine etkileri

Propofol solunum sistemini barbitratlara benzer kalite ve biçimde etkiler. Propofol indüksiyon dozu sonrası apne görülür, insidans ve apne süresi doza, hızlı enjeksiyona ve önceki premedikasyona bağlıdır. Bir indüksiyon dozu sonrası %25-30 apne meydana gelir. Propofol ile oluşan apne genelde 30 saniyeden fazla sürmez. Uzamış apne (30 sn. zeri) insidansı opioid eklenmesiyle artar. Propofolün 2.5 mg/kg'lık indüksiyon dozunu takiben solunum hızı 2 dakika ve tidal volüm 4 dakika için azalır, tidal volüm üzerine etkisi ise solunum hızından daha fazla uzamıştır.

Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Propofolün en göze çarpan etkisi, anestezi indüksiyonunda arteriyel kan basıncındaki (AKB) azalmadır. Kardiyovasküler hastalık varlığında 2-2.5 mg/kg indüksiyon dozunda SAB'da % 25-40 azalma meydana gelir. DAB ve OAB'da da benzer değişiklikler meydana gelir. AKB'daki azalmalar kardiyak output (CO) ve kardiyak indeks (CI) (yaklaşık %15), stroke work indeks (SWI) (yaklaşık %20) ve sistemik vasküler rezistans (SVR) (%15-25)'daki azalmalarla ilişkilidir. Sol ventrikül stroke work indeks (LVSWI)'de yaklaşık %30 azalmıştır. Valvuler kalp hastalığı olan hastalarda, PCWP ve PAP azalmıştır, bu basınçların azalmasının nedeni hem n hemde arka yk azalmasıdır. Propofolun indüksiyon dozunu takiben görülen sistemik basınç azalması myokardial depresyon ve vazodilatasyon. nedeniyledir. Her iki etki de doz ve plazma konsantrasyonlarına bağımlıdır. Propofolun vazodilatör etkisinin nedeni sempatik aktivitedeki azalma ve intrasellüler düz kas Ca⁺² mobilizasyonunun direkt etkisi sonucudur^(33, 34).

Propofolun indüksiyon dozu sonrası kalp atım hızında belirgin değişiklik olmaz, hipotansiyona taşikardik yanıt azalır.

Propofol indüksiyonu ile anestezi idamesinde, AKB, indüksiyon öncesi dönemin %20-30 altında kalır. 100 mcg/kg/dk propofol infüzyonu ile hastaların oda havasında solunması mümkündür.

Propofol infüzyonu myokardial oksijen gereksinimi ve myokardial kan akımında azalmayla sonuçlanır, ancak global myokardial oksijen sunum/ihtiyaç oranı korunmaktadır.

Propofol (Thiopental gibi), nondepolarizan ve depolarizan noromusküler blokajı potansiyelize etmez, malign hiperpireksiyi tetiklemez ve bu durumdaki olası hastalarda uygun bir anestezi seçeneğidir.

Propofol tek dozu takiben veya uzamış infüzyonlarında kortikosteroid sentezini veya ACTH stimülasyonuna normal yanıtı etkilemez^(33, 37). Mevcut formulasyona anaflaktoid reaksiyonlar rapor edilmiştir, allerjik yanıt öyküsü olan hastalarda anaflaktoid yanıt gelişme oranı daha yüksektir. Birçok ilaç allerjisi olan hastalarda, propofol dikkatle kullanılmalıdır.

Propofol subhipnotik dozda belirgin antiemetik aktiviteye sahiptir. 10 mg'lık bolus doz postoperatif kusma tedavisinde yeterli bulunmuştur. Propofolun 1 mg/kg/h'lık infüzyon dozu kemoterapiyi takiben harika antiemetik etki oluşturur. Propofol'un subhipnotik dozda kolestatik kaşıntıyı ve spinal opioidin indüklediği kaşıntıyı önlediği bildirilmiştir.

Propofolün yeterli plazma konsantrasyonu oluşturması için birkaç infüzyon planı kullanılmıştır. İndüksiyon dozunu takiben 100-200 mcg/kg/dk infüzyon hızı genellikle yeterlidir. İnfüzyon hızı kişinin gereksinimine veya cerrahi uyarana göre titre edilir. Morfin, fentanil veya alfentanil ile propofol kombine edildiğinde infüzyon hızı ve konsantrasyonunu azaltmak gerekir. Propofol idamesi için sadece alfentanil ile karışım kullanılabilir, 1 mg alfentanil 400 mg propofol içine karıştırılır. Bu karışım kullanıldığında infüzyon hızı sıklıkla ilk 10 dakika için 166 mcg/kg/dk, sonraki 10 dakika için 133 mcg/kg/dk ve sonrası için 100 mcg/kg/dk'dır, derlenme iki ilacın ayrı ayrı perfüzyonuyla olanla aynıdır. Yaş artışı ile propofol infüzyon gereksinimi azalır, çocuk ve bebeklerde ise artar. Tek başına şüursüz sedasyon için gereken propofol kan düzeyi 2.5-4.5 mcg/ml'dir ve N₂O ile kombine edilerek cerrahi girişim için gereken kan konsantrasyonu 2.5-8 mcg/ml'dir. TIVA için bir opioid ile kombine edildiğinde de benzer konsantrasyonlar gereklidir⁽³³⁾.

Propofol cerrahi girişimlerde ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) mekanik ventilasyon uygulanan hastalar için sedasyon amacıyla kullanılmıştır. Propofolün sürekli infüzyonunda sedasyon düzeyi titre edilebilir ve süresine bakmaksızın infüzyon sonlandırıldığında hızlı derlenme meydana gelir. YBÜ'de 4 gün sürekli infüzyon yapılan hastalarda şüursuzluktan derlenmeye geçiş çok hızlıdır (yaklaşık 10 dakika). Rejyonel anesteziyi desteklemek için gerekli infüzyon hızı genel anestezi için gereken dozun yarısı kadar yada daha azdır. (30-60 mg/kg/dk). Yaşlı ve düşkün hastalarda (65 yaş üzeri) infüzyon hızını belirgin olarak azaltmak gerekir. Propofolün YBÜ hastalarında sedasyon amacıyla

kullanılmasının bir potansiyel avantajı da antioksidan özelliklerinin olmasıdır. Genellikle 30 mcg/kg/dk'dan fazla propofol infüzyon hızları amnezik etkiye sahiptir ^(33, 34).

Yan Etki ve Kontrendikasyon

Propofol ile anestezi indüksiyonu birkaç yan etki ile ilişkilidir. Bunlar injeksiyon yerinde ağrı (%5-30), myoklonus, apne, AKB'da azalma ve çok nadir olarak propofol enjekte edilen ven içinde tromboflebittir. Enjeksiyon ağrısı etomidat'a benzer veya daha azdır, thiopentalden daha fazladır. Enjeksiyon ağrısı büyük ven kullanmakla, el sırtındaki venlerin kullanımından kaçınmakla veya propofol solüsyonuna lidokain eklemekle azaltılabilir. Propofol indüksiyonundan sonra apne siktir ve insidansı thiopental ile etomidota benzerdir. Opioid eklendiğinde apne insidansı ve süresi artar.

İndüksiyondaki en belirgin yan etkisi AKB azalmasıdır, indüksiyondan hemen önce opioid verildiğinde bu azalma daha belirgindir. Preoperatif hidrate edilmiş hastalarda, yavaş ve düşük doz verilmesi belki bu AKB azalmasını önleyebilir. Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı OAB, KAH ve SVR'deki artış thiopentale göre propofolde daha azdır.

Şu andaki preparatlara antibakteriyel veya bakteriostatik eklenmemiştir ve bu durumda kontaminasyona hassastır. Propofol kontaminasyonu nedeniyle postoperatif enfeksiyonlar belirlenmiştir. Bu nedenle propofol kullanıldığında çok dikkatli aseptik teknik gerekir ^(33,34,35,36).

GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu'nun onayı ile total abdominal histerektomi operasyonu planlanan, ASA I-II grubunda, yaşları 35 ile 68 arasında değişen 60 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hepatik, renal, koroner arter, hipertansiyon ya da diabetes mellitus gibi yandaş hastalığı, allerji, malignite, ilaç kullanım öyküsü olan ya da psikiyatrik tedavi gören hastalar çalışma grubu dışında bırakıldı.

Tüm hastalar bir gün önce görülerek fizik muayeneleri yapıldı, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Operasyon öncesi 6-8 saatlik süre içinde oral gıda almamaları istendi ve çalışma hakkında bilgi verilerek yapılacak işlem için onayları alındı.

Hastaların sabah ilk vaka olarak operasyona alınmasına gayret edildi. Premedikasyon odasına alınan hastalara 20 G branül ile her iki kol antekubital bölgeden damar yolu açıldı. Kanüllerden birinden kan kortizol düzeyi için kuru tüp içine 10 ml kan alındı, laktat ve glukoz ölçümleri ise hasta başında aynı kan örneğinden yapıldı. Diğer kanülden 8-10 ml/kg/saat gidecek şekilde %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Tüm hastaların isim, yaş, boy, ağırlık, cinsiyet ve ASA sınıflarına ilişkin kayıtları alındı.

Premedikasyon öncesi, hastaların anksiyete düzeyleri visual analog skala (10 değerli VAS skalası) ile değerlendirildi, kalp atım hızları (KAH), sistolik (SAB), diastolik (DAB) ve ortalama (OAB) arter basınçları ile oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri kaydedildi.

Hastalar rast gele 3 gruba ayrıldı ve

Birinci gruba (Grup 1, n=20) 5 mcg/kg klonidin tablet,

İkinci gruba (Grup 2, n=20) 0,1 mg/kg diazepam tablet,

Üçüncü gruba (Grup 3, n=20) 20 mg famotidin tablet oral yoldan verilerek 30. dakikada VAS, KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ değerleri yeniden kaydedildi. Premedikasyonun 60-90 dakikasında hastalar operasyon odasına alınarak ve Datex-Ohmeda AS/3 marka monitör ile monitörize edildi. Operasyon başlamadan önce VAS, KAH, SAB, DAB, OAB ve sPO₂ değerleri yeniden değerlendirildi.

İndüksiyon öncesi, tüm hastalara 2 mcg/kg intravenöz bolus fentanil, 60 saniye sonra verbal yanıt ve kirpik refleksi kaybolana kadar propofol verilerek indüksiyona başlandı. 0,1 mg/kg vekuronyum ile 120. saniyenin sonunda, Macintosh blade ve iç çapı 8.0 mm olan Rüsh marka endotrakeal tüp ile aynı çalışmacı tarafından entübasyon sağlandı, 45 saniye içinde entübe edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Entübasyon öncesi ve sonrası 1, 5, 10, 15,

20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 90, 120. dakalarda KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ değerleri yeniden kaydedildi.

Her üç grupta da anestezi idamesine 100 mcg/kg/dak propofol ve %50 O₂-N₂O karışımı ile devam edildi. Gereklikçe 1 mcg/kg fentanil ve 0,03 mg/kg vekuronyum bolus yapıldı. TV:8 ml/kg ve Fr:12/dk ile ETCO₂ 35-40 mmHg olacak şekilde volüm kontrollü mekanik ventilasyon sağlandı.

Propofol perfüzyonu için, Perfüsor Compact Braun perfüzyon pompası kullanıldı.

Hastaların premedikasyon öncesi KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri referans kabul edilerek \pm % 20 sınırları içinde tutulmaya çalışıldı. SAB, %20' den fazla azaldıysa 3 ml/kg ek %0.9 NaCl verildi ve propofolün perfüzyon dozu % 20 azaltıldı. % 20' den fazla artışlar için 0.5 mg/kg ek doz propofol yapılarak, ek doz narkotik ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi ve gerekiyorsa 1 mcg/kg fentanil iv bolus yapıldı.

ETCO₂ değerleri 35-45 mmHg arasında, Hb değerleri 10 mg/dl, hematokrit değerleri ise %30' un üzerinde tutulmaya çalışıldı. Hastaların sıvı tedavisi, aç kalma süresine göre, 2 ml/kg/sa açlık ve 7 ml/kg/sa idame gidecek şekilde %0.9 NaCl ile planlandı.

Cerrahi insizyonun 30. dakikasında kan şekeri, kan laktat ve kortizol düzeylerinin belirlenmesi için kan örnekleri tekrarlandı.

Hastalar uyandırılmaya başlanmadan önce 1 mg/kg Diklofenak sodyum (intramusküler) ve 1.5 mg/kg Tramadol HCl (intravenöz) ile postoperatif analjezi sağlandı. Spontan solunum hareketi gözlemlendikten sonra 0.05 mg/kg neostigmin ve 0.02 mg/kg atropin ile deküarizasyon sağlanarak hastalar ekstübe edildi. Postoperatif derlenme odasına alınan hastalara yüz maskesi ile 8 lt/dak O₂ solutuldu ve postoperatif 60. dakikada kan şekeri, laktat ve kortizol seviyeleri için yeniden kan örnekleri alındı.

Kan Örneklerinin alınması

Tüm kan örnekleri için serum gitmeyen koldaki branül kullanıldı.

Kan şekeri ölçümleri: Hastadan alınan bir damla kan örneği, F-6 glukostick yardımıyla GlucoMENTM Sensor (A. menarini diagnostics) cihazı ile hasta başında değerlendirildi.

Kan Laktat ölçümleri: Hastadan alınan bir damla kan örneği, Lactate Pro LT-1710TM (Arkray KDK Corp) cihazı ve Lactate prokitTM F-5 kiti yardımıyla, hasta başında değerlendirildi.

Kan Kortizol ölçümleri: Kuru tüpe alınan 5 ml kan örneği, 2-3 saat bekletildikten sonra 5 dakika süreyle 3000 rpm'de santrifüj edilerek (NÜVE, model no: NF 715) plazmaları ayrıldı ve bu örnekler mikrosantrifüj tüplerine alınarak -20 °C'de saklandı. Tüm kortizol

ölçümleri Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, Elecsys 2010 analizörü ile “kemilüminometrik enzim immunassay” tekniği ile Roche Diagnostics (no: 1875116) kit kullanılarak yapıldı.

Hastalara ait tüm veriler hazırlanan hasta takip formlarına kaydedildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı.

Grup içi parametrik verilerin kendi aralarında karşılaştırılmasında Anova, gruplar arası karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Anksiyete (VAS) skorlarının grup içi değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi (non-parametrik anova), gruplar arası değerlendirmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Peroperatif propofol bolus gereksinimlerinin karşılaştırılmasında 4 gözlü ki-kare testi (Yates düzeltmesi yapılarak), narkotik gereksinimlerinin karşılaştırılmasında Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı ve anlamlılık düzeyleri şu şekilde saptandı:

$p > 0.05$	anlamsız
$p < 0.05$	anlamlı
$p < 0.01$	ileri düzeyde anlamlı
$p < 0.001$	çok ileri düzeyde anlamlı

BULGULAR

DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Grup I'deki hastaların yaş ortalaması 44 ± 7.17 (36-58), Grup II'deki hastaların yaş ortalaması 47.36 ± 8.60 (36-68), Grup III'deki hastaların yaş ortalaması 46.18 ± 8.23 (39-68) olarak saptandı. Vücut ağırlığı ortalaması Grup I'de 73.54 ± 9.41 kg (65-94), Grup II'de 69 ± 9.95 kg (52-85), Grup III'de 72.81 ± 12.76 kg (60-100) idi. Hastaların boy ortalamaları sırasıyla 161.18 ± 6.15 cm (150-165), 160 ± 4.12 cm (154-166), 160.1 ± 4.48 cm (154-167) olarak bulundu (Tablo 6). Gruplar arasında, demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Operasyon süreleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 6: Hastaların Demografik Ve Klinik Özellikleri (Ort \pm SS)

	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (cm)	ASA I/II	Op. Süreleri (dk)
Grup I	44 ± 7.17	73.54 ± 9.41	161.18 ± 6.15	15/5	92.18 ± 21.21
Grup II	47.36 ± 8.60	69 ± 9.96	160.0 ± 4.12	16/4	81 ± 15.82
Grup III	46.19 ± 8.23	72.82 ± 12.76	160.1 ± 4.448	15/5	85.63 ± 31.36

Grupların Anksiyete (VAS) Skorları Açısından Karşılaştırılması

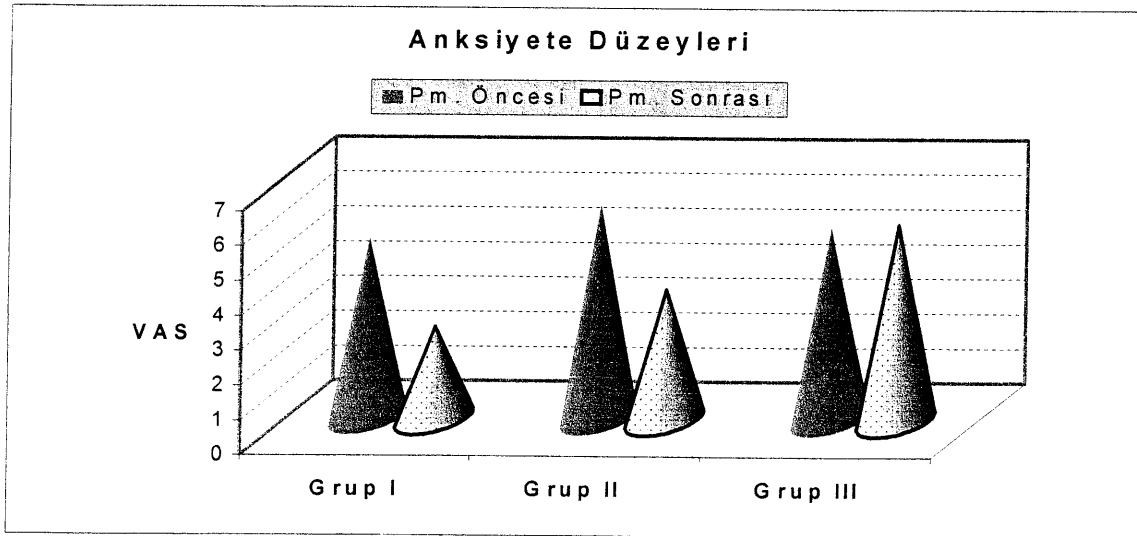
Grupların kendi içlerinde anksiyete değişiklikleri incelendiğinde, Grup I ve II'de premedikasyon sonrasında, öncesindeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedildi ($p < 0.05$). Grup III'de ise VAS skoru artış göstermekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7)

Tablo 7: Grupların Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi (Ort \pm SS)

	Grup I	Grup II	Grup III
Premed Öncesi	5.18 \pm 1.77	6.18 \pm 2.08	5.54 \pm 2.06
Premed Sonrası	2.64 \pm 1.20 ^{◆ * ***}	3.73 \pm 1.55 ^{◆ *}	5.63 \pm 1.62

- ◆ $p < 0.05$ Grup içi anlamlı
- * $p < 0.05$ Gruplar arası anlamlı
- ** $p < 0.01$ Gruplar arası ileri derecede anlamlı
- *** $p < 0.001$ Gruplar arası çok ileri derecede anlamlı

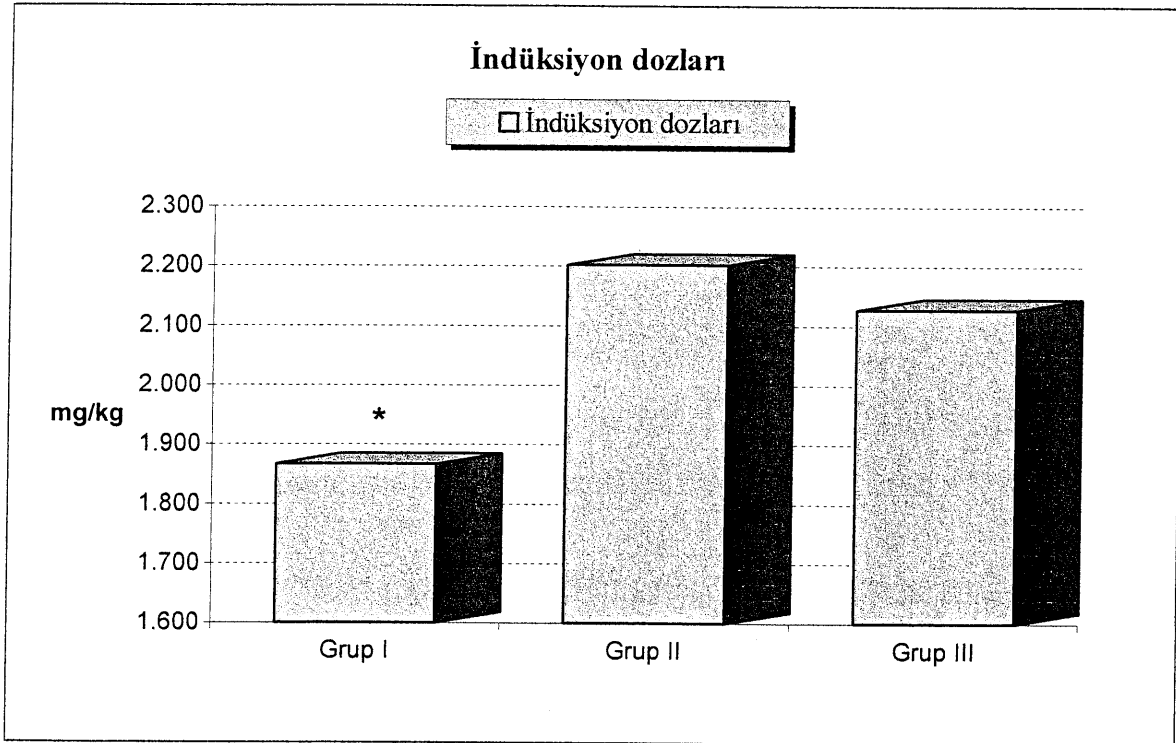
Gruplar arası karşılaştırmada, premedikasyon öncesi VAS skorları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), premedikasyon sonrasında Grup I'de II'ye göre anlamlı ($p < 0.05$), III'e göre çok ileri derecede anlamlı azalmalar kaydedildi ($p < 0.001$). Grup II'deki azalma ise III'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5: Grupların Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Grupların İndüksiyonda Kullanılan Propofol Dozları Açısından Karşılaştırılması

Propofol'ün toplam indüksiyon dozu Grup I'de 1.867 ± 0.25 mg/kg, Grup II'de 2.202 ± 0.43 mg/kg, Grup III'de 2.127 ± 0.29 mg/kg bulundu. İndüksiyon dozları açısından gruplar karşılaştırıldığında, kullanılan propofol dozu Grup I'de, II ve III'e göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup II ve III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 6).

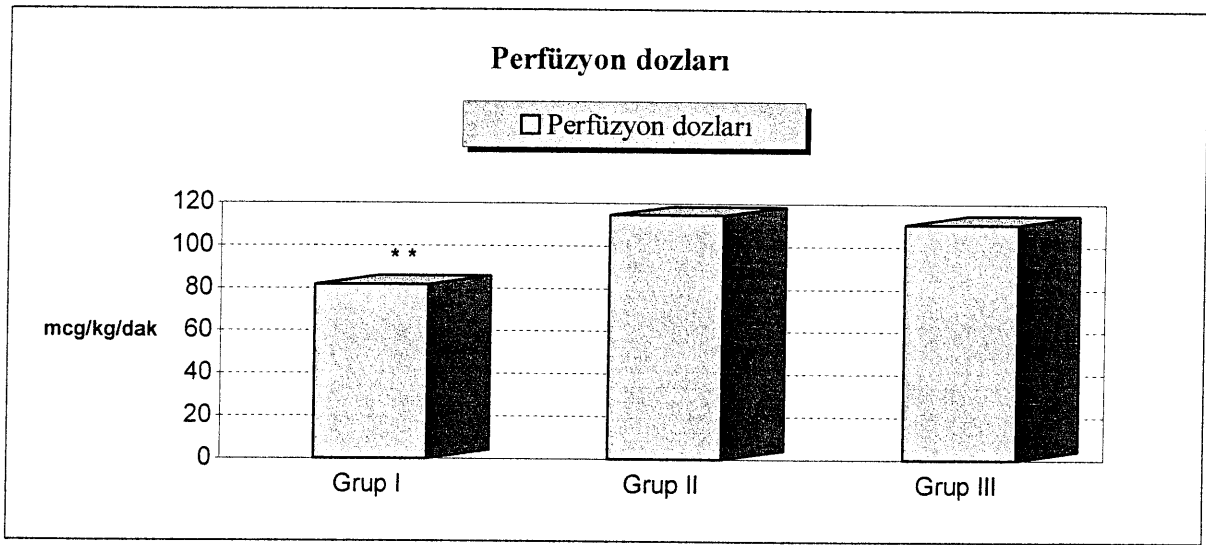


Şekil 6: Grupların indüksiyon dozlarının dağılımı

* $p < 0.05$ Gruplar arası anlamlı fark

Grupların Propofolün Perfüzyon Dozları Açısından Karşılaştırılması

Perfüzyonda kullanılan propofol dozları ortalaması Grup I'de 81.66 ± 11.64 mcg/kg/dak, Grup II'de 114.17 ± 14.42 mcg/kg/dak, Grup III'de 110.12 ± 18.22 mcg/kg/dak bulundu. Perfüzyon dozları açısından gruplar değerlendirildiğinde, Grup I'de gereken propofol perfüzyon dozu, Grup II ve III'e göre azalma yönünde istatistiksel olarak ileri derecede anlam ifade ediyordu ($p < 0.01$). Grup II ve III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Şekil 7)



Şekil 7: Grupların Perfüzyon Dozlarının Dağılımı

** $p < 0.01$ Gruplar arası ileri derecede anlamlı fark

Grupların Ek Doz Propofol Gereksinimleri

Gruplarda protokol gereği, hemodinamik stabilizasyon için, ek propofol bolus gereken hasta sayıları Tablo 8'de verilmiştir. Grupların ek propofol bolus gereksinimleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, Grup I'de II ve III'e göre daha az hastada bolus gereksinimi olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$). Gruplar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 8: Grupların Ek Doz Propofol Gereksinimleri

	Grup I	Grup II	Grup III
Propofol bolus gereken hasta sayısı	5	8	10
Propofol bolus gerekmeyen hasta sayısı	15	12	10
Toplam	20	20	20

Grupların Ek Doz Narkotik Gereksinimleri

Gruplarda, peroperatif ek doz narkotik uygulanan hasta sayıları Tablo 9'da verilmiştir. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, Grup I'de II ve III'e göre, Grup II'de III'e göre daha az narkotik gereksinimi olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 9: Grupların Ek Doz Narkotik Gereksinimleri

	Grup I	Grup II	Grup III
Ek Doz Narkotik gereken hasta Sayısı	2	5	7
Ek Doz Narkotik gerekmeyen hasta Sayısı	18	15	13
Toplam	20	20	20

HEMODİNAMİK BULGULAR

Gruplar arasında, premedikasyon öncesi kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik O₂ saturasyon (SpO₂) değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu (p>0.05).

Grupların KAH Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 10: Grupların KAH Verileri (atım/dak) (Ort ± SS)

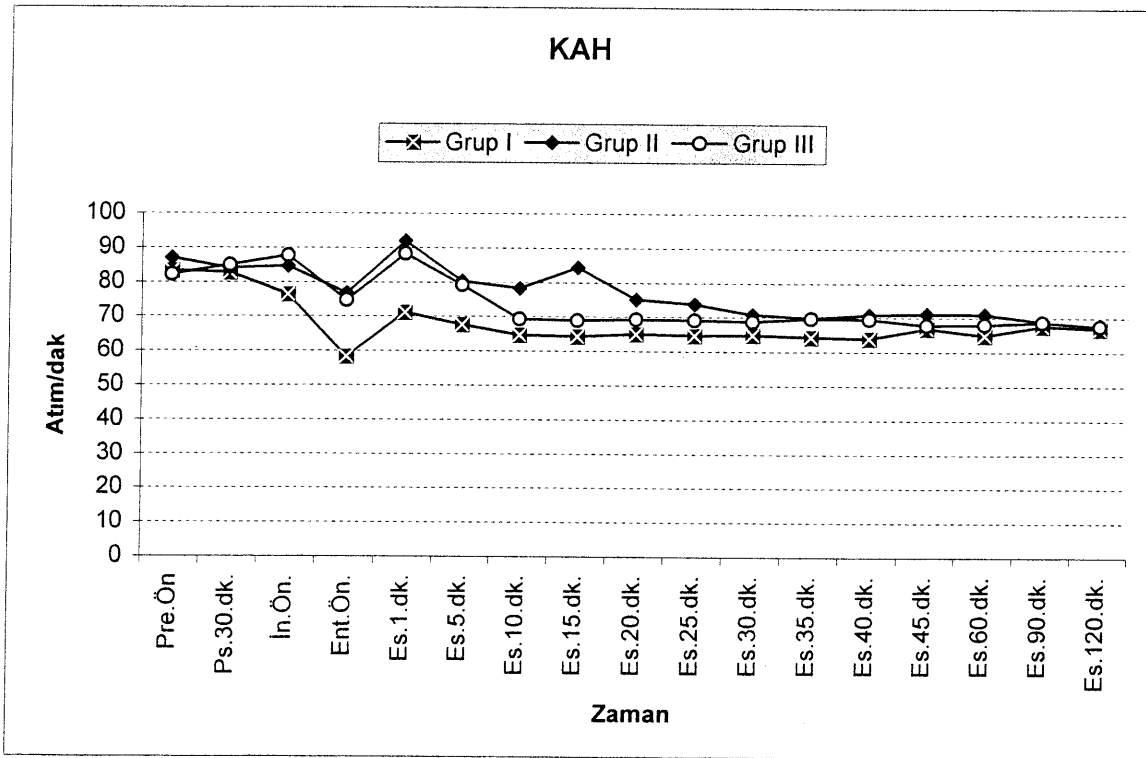
	Grup I	Grup II	GrupIII
Premedikasyon öncesi	83.36 ± 11.40	86.91 ± 12.18	82.18 ± 14.01
Premed. sonrası 30. Dak	82.72 ± 11.55	84.11 ± 13.42	84.91 ± 14.24
İndüksiyon öncesi	76.45 ± 9.16 *	84.63 ± 16.81	87.18 ± 13.23
Entübasyon öncesi	64.27 ± 7.49 ♦ *	76.73 ± 11.19	74.82 ± 13.79
Entübasyon sonrası 1. dak	71.18 ± 10.72 ♦ **	92.00 ± 13.87	88.36 ± 10.86
Entübasyon sonrası 5. dak	67.73 ± 7.55* ♦ ***	80.36 ± 12.97	79.18 ± 14.62
Entübasyon sonrası 10. dak	64.73 ± 7.75 ♦ **	78.27 ± 10.85	69.27 ± 9.46
Entübasyon sonrası 15. dak	64.27 ± 6.65 ♦ **	74.36 ± 8.97	68.91 ± 13.39 ♦
Entübasyon sonrası 20. dak	65.09 ± 7.59 ♦ *	75.09 ± 9.82 ♦	69.27 ± 8.31 ♦
Entübasyon sonrası 25. dak	64.64 ± 5.24 ♦ **	73.73 ± 8.65 ♦	69.09 ± 9.37 ♦
Entübasyon sonrası 30. dak	64.82 ± 8.18 ♦	70.91 ± 9.28 ♦	68.73 ± 10.19 ♦
Entübasyon sonrası 35. dak	64.27 ± 7.98 ♦	69.82 ± 7.66 ♦	69.64 ± 10.39 ♦
Entübasyon sonrası 40. dak	64.01 ± 7.67 ♦ *	70.90 ± 7.27 ♦	69.45 ± 9.68 ♦
Entübasyon sonrası 45. dak	66.91 ± 8.66 ♦	71.09 ± 9.19 ♦	67.91 ± 10.88 ♦
Entübasyon sonrası 60. dak	64.90 ± 7.12 ♦	71.02 ± 7.13 ♦	68.02 ± 10.38 ♦
Entübasyon sonrası 90. dak	67.60 ± 10.24 ♦	69.02 ± 8.49 ♦	68.75 ± 11.87 ♦
Entübasyon sonrası 120. dak	67.02 ± 8.88 ♦		67.75 ± 9.43 ♦

- ♦ p<0.05 Grup içi anlamlı
- * p<0.05 Gruplar arası anlamlı
- ** p<0.01 Gruplar arası ileri derecede anlamlı
- *** p<0.001 Gruplar arası çok ileri derecede anlamlı

Grup içi verilerin karşılaştırılmasında, premedikasyon öncesi değerlere oranla, Grup I'de, entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 90 ve 120.dakikalarda, KAH'da istatistiksel olarak anlamlı düşmeler kaydedildi (p<0.05).

Grup II'de entübasyon sonrası 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60 ve 90. dakikalardaki düşüşler premedikasyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Grup III'de ise premedikasyon öncesi değerlere oranla entübasyon sonrası 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 90 ve 120.dakikalardaki düşmeler istatistiksel olarak anlam ifade ediyordu ($p<0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, induksiyon öncesi KAH değerlerinde Grup I'de III'e göre, entübasyon öncesi ise Grup I'de II ve III'e göre anlamlı düşmeler kaydedildi ($p<0.05$). Entübasyon sonrası 1. dakikada KAH'daki düşme Grup I'de II ve III'e oranla ileri derecede anlamlıydı ($p<0.01$). 5. dakikadaki düşüşler ise Grup I'de II'ye göre anlamlı ($p<0.05$), Grup III'e göreyse çok ileri derecede anlam ifade ediyordu ($p<0.001$). Entübasyondan sonraki 10, 15 ve 25. dakikalardaki KAH düşüşleri Grup I'de II'ye göre ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), 20 ve 40. dakikalardaki düşüşler ise anlamlıydı ($p<0.05$). Grup II ve III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 8: Grupların KAH Dağılımları

Grupların SAB Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 11: Grupların SAB Verileri (mmHg) (Ort ± SS)

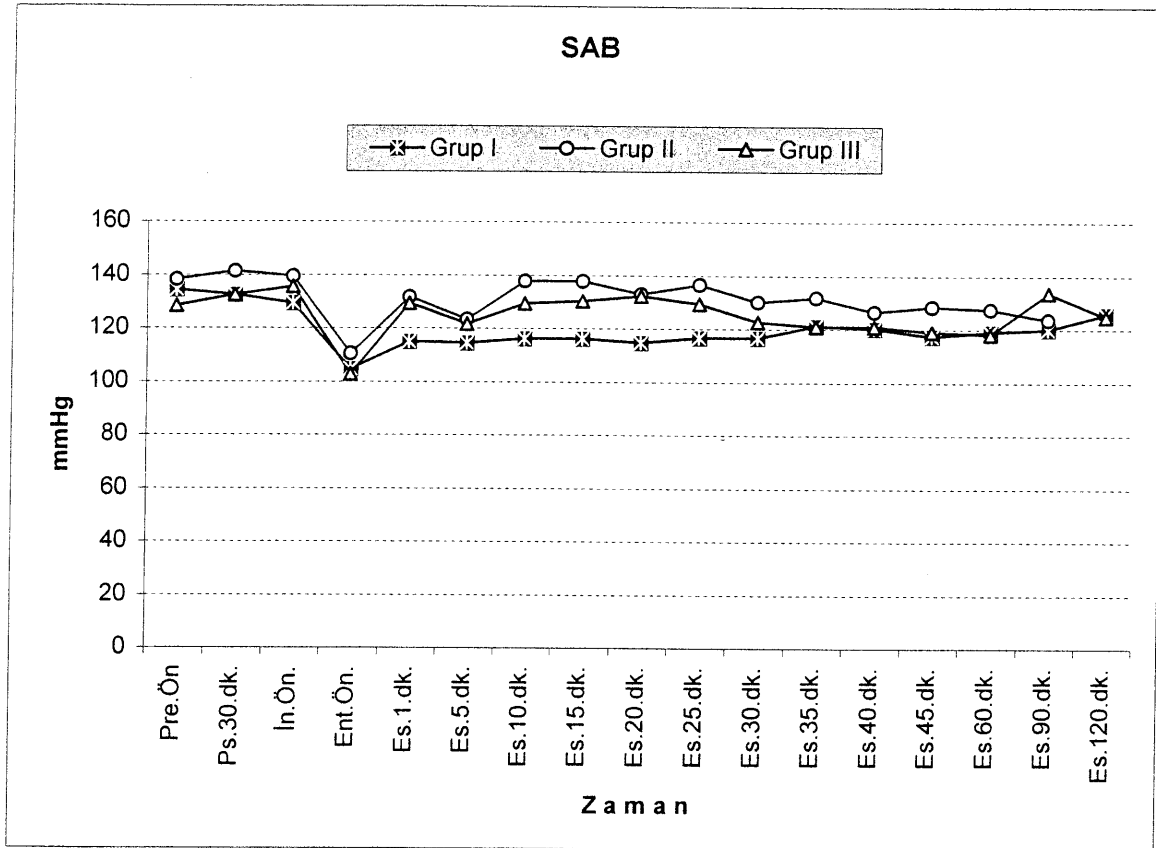
	Grup I	Grup II	GrupIII
Premedikasyon öncesi	134.45 ± 10.13	138.27 ± 16.96	128.36 ± 16.45
Premed. sonrası 30. dak	132.45 ± 8*	141.27 ± 11.41	132.36 ± 18.50*
İndüksiyon öncesi	129.28 ± 9.71	139.45 ± 13.74	135.45 ± 17.91
Entübasyon öncesi	104.64 ± 11.94 ♦	110.36 ± 17.11 ♦	102.81 ± 13.06 ♦
Entübasyon sonrası 1. dak	115.02 ± 14.8 ♦*	131.73 ± 16.78	129.28 ± 16.45
Entübasyon sonrası 5. dak	114.45 ± 9.99 ♦	123.27 ± 16.34	121.72 ± 29.53
Entübasyon sonrası 10. dak	116.18 ± 6.17 ♦***	137.73 ± 14.23	129.27 ± 26.33
Entübasyon sonrası 15. dak	116.18 ± 9.57 ♦	137.64 ± 18.81	130.29 ± 29.25
Entübasyon sonrası 20. dak	116.64 ± 8.79 ♦**	132.91 ± 14.52	132.09 ± 25.55
Entübasyon sonrası 25. dak	116.55 ± 12.68 ♦**	136.45 ± 16.56	129.36 ± 22.26
Entübasyon sonrası 30. dak	116.73 ± 13.91 ♦*	130.09 ± 15.37	122.55 ± 22.84
Entübasyon sonrası 35. dak	121.27 ± 15.43 ♦	131.64 ± 15.16	121.01 ± 22.56
Entübasyon sonrası 40. dak	120.27 ± 14.18 ♦	126.55 ± 14.56	120.91 ± 21.46
Entübasyon sonrası 45. dak	117.27 ± 15.2 ♦	128.36 ± 13.39	119.09 ± 21.47
Entübasyon sonrası 60. dak	119.01 ± 15.39 ♦	127.37 ± 13.95	118.03 ± 17.21
Entübasyon sonrası 90. dak	120.03 ± 14.03 ♦	123.50 ± 7.08	133.75 ± 8.88
Entübasyon sonrası 120. dak	125.67 ± 8.38		124.75 ± 14.59

- ♦ p<0.05 Grup içi anlamlı
- * p<0.05 Gruplar arası anlamlı
- ** p<0.01 Gruplar arası ileri derecede anlamlı
- *** p<0.001 Gruplar arası çok ileri derecede anlamlı

Gruplar, kendi içlerindeki SAB değişiklikleri açısından değerlendirildiğinde, Grup I'de, entübasyon öncesi ve sonrasındaki 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60 ve 90. dakikalardaki SAB değerleri, premedikasyon öncesi SAB değerlerine göre azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Grup II ve Grup III'de ise, entübasyon öncesi SAB değerleri, premedikasyon öncesi değerlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düşme kaydetti (p<0.05).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, premedikasyon sonrası 30.dakikada Grup I ve III'de II' ye göre, entübasyon sonrası 1. dakikada Grup I'de Grup II ve III'e göre azalma

yönünde anlamlı ($p<0.05$), entübasyondan sonraki 10. dakikada ise Grup I'de II'ye göre yine azalma yönünde çok ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Entübasyon sonrası 20 ve 25. dakikalardaki SAB değerlerindeki düşmeler Grup I'de Grup II'ye göre ileri derecede anlam ifade ediyordu ($p<0.01$). Entübasyondan sonraki 30. dakikada, SAB'deki düşme Grup I'de II'ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Şekil 9).



Şekil 9: Grupların SAB Dağılımları

Grupların DAB Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 12: Grupların DAB Verileri (mmHg) (Ort ± SS).

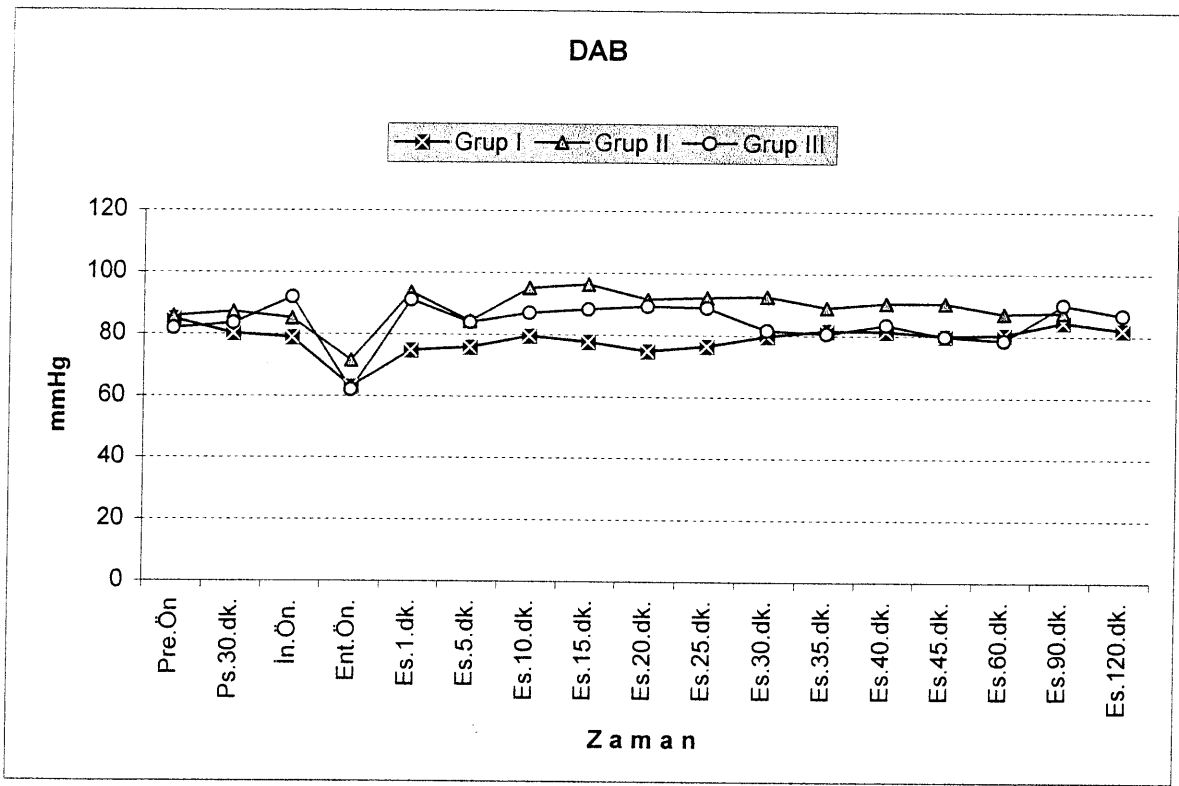
	Grup I	Grup II	GrupIII
Premedikasyon öncesi	84.82 ± 6.45	85.72 ± 9.11	81.81 ± 10.44
Premed. sonrası 30 dak	80.09 ± 5.70 ♦	87.18 ± 8.19	83.36 ± 9.79
İndüksiyon öncesi	79.01 ± 8.79 ♦*	85.18 ± 8.29	91.91 ± 7.45 ♦
Entübasyon öncesi	62.91 ± 8.77 ♦**	71.45 ± 13.68 ♦	62.04 ± 9.88 ♦**
Entübasyon sonrası 1. Dak	74.73 ± 10.46♦*	93.64 ± 15.66	91.09 ± 16.86
Entübasyon sonrası 5. Dak	75.73 ± 7.75 ♦*	84.36 ± 10.39	83.82 ± 17.07
Entübasyon sonrası 10. Dak	79.55 ± 5.58 **	95.09 ± 6.87 ♦	87.01 ± 14.76
Entübasyon sonrası 15. Dak	77.73 ± 9.75 **	96.18 ± 8.61 ♦	88.82 ± 11.51
Entübasyon sonrası 20. Dak	74.82 ± 7.96 **	91.54 ± 6.80	89.27 ± 11.86
Entübasyon sonrası 25. Dak	76.36 ± 7.17♦* ***	92.18 ± 10.04	88.82 ± 13.64
Entübasyon sonrası 30. Dak	79.64 ± 11.18♦ ***	92.54 ± 8.91	81.64 ± 12.81
Entübasyon sonrası 35. Dak	81.64 ± 11.55	89.09 ± 12.65	80.45 ± 12.90
Entübasyon sonrası 40. Dak	81.45 ± 8.61 *	90.45 ± 7.67	83.54 ± 12.75 *
Entübasyon sonrası 45. Dak	80.03 ± 9.84 *	90.45 ± 9.86	79.64 ± 13.42 *
Entübasyon sonrası 60. Dak	80.36 ± 12.25	87.25 ± 9.30	78.57 ± 11.36
Entübasyon sonrası 90. dak	84.40 ± 13.72	87.50 ± 16.26	90.02 ± 5.10
Entübasyon sonrası 120. dak	82.04 ± 10.44 *		86.75 ± 11.95

- ♦ p<0.05 Grup içi anlamlı
- * p<0.05 Gruplar arası anlamlı
- ** p<0.01 Gruplar arası ileri derecede anlamlı
- *** p<0.001Gruplar arası çok ileri derecede anlamlı

Grup içi verilerin karşılaştırılmasında, Grup I'de, premedikasyon sonrası 30. dakikada, indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1, 5, 25 ve 30. dakikalarda, premedikasyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşmeler kaydedildi (p<0.05). Grup II'de entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası 10. ve 15. dakikalarda, Grup III'de ise, premedikasyon öncesi değerlere göre, indüksiyon öncesi artış ve entübasyon öncesi düşüşler istatistiksel olarak anlam ifade ediyordu (p<0.05).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, indüksiyon öncesi DAB değerlerinde Grup I'de III'e göre, entübasyon öncesi Grup I ve III'de Grup II'ye göre, ileri derecede anlamlı (p<0.01), entübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda Grup I'de II'ye göre istatistiksel olarak

anlamli azalmalar kaydedildi ($p<0.05$). Entübasyondan sonra 10.dakikadaki azalmalar, Grup I'de II'ye göre ve entübasyondan sonra 15. ve 20. dakikalarda Grup I'de II ve III'e göre ileri derecede anlamlıydı ($p<0.01$). Entübasyondan sonra 25. dakikada ise Grup I'de III'e göre anlamlı ($p<0.05$), Grup I'de II'ye göre çok ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$). Entübasyondan sonra 30. dakikada Grup I de II'ye göre çok ileri derecede ($p<0.001$), entübasyondan sonra 40 ve 45 dakikalarda Grup I ve III'de Grup II'ye göre ve entübasyondan sonra 120. dakikada Grup I'de III'e göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı azalmalar kaydedildi (Şekil 10).



Şekil 10: Grupların DAB Dağılımları

Grupların OAB Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 13: Grupların OAB Verileri (mmHg) (Ort ± SS)

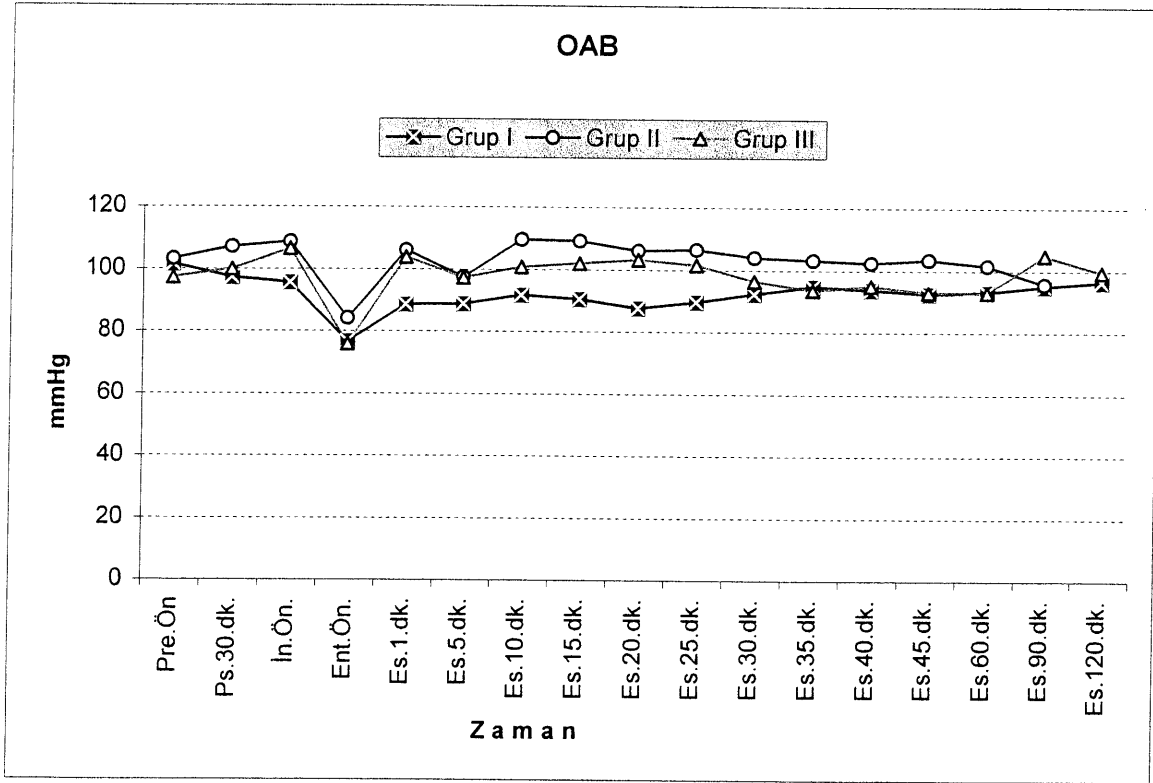
	Grup I	Grup II	GrupIII
Premedikasyon öncesi	101.45 ± 6.99	103.18 ± 11.32	97.27 ± 12.17
Premed. sonrası 30 dak	97.18 ± 5.91 **	107.02 ± 7.82	99.82 ± 12.37
İndüksiyon öncesi	95.45 ± 7.35 **	108.72 ± 9.07	106.36 ± 10.52
Entübasyon öncesi	76.81 ± 8.74 ♦	84.18 ± 14.25 ♦	75.91 ± 10.59 ♦
Entübasyon sonrası 1. dak	88.64 ± 10.66 ♦ * **	106.01 ± 15.28	103.82 ± 15.63
Entübasyon sonrası 5. dak	88.82 ± 7.29 ♦ *	97.45 ± 10.97	97.27 ± 20.44
Entübasyon sonrası 10. dak	91.64 ± 5.39 ♦ **	109.45 ± 7.94	100.72 ± 18.36
Entübasyon sonrası 15. dak	90.45 ± 9.07 ♦ **	109.18 ± 11.72	101.91 ± 17.51
Entübasyon sonrası 20. dak	87.64 ± 7.88 ♦ ** ***	106.02 ± 7.84	103.18 ± 14.73
Entübasyon sonrası 25. dak	89.54 ± 7.77 ♦ * ***	106.45 ± 12.19	101.45 ± 16.91
Entübasyon sonrası 30. dak	92.73 ± 11.47 ♦ *	104.09 ± 10.30	96.36 ± 14.40*
Entübasyon sonrası 35. dak	94.73 ± 12.10	103.18 ± 13.12	93.54 ± 14.91
Entübasyon sonrası 40. dak	93.82 ± 9.41 *	102.36 ± 8.86	94.91 ± 16.36
Entübasyon sonrası 45. dak	92.54 ± 10.84 ♦ *	103.45 ± 9.39	92.90 ± 15.67
Entübasyon sonrası 60. dak	93.18 ± 12.42	101.50 ± 11.35	92.85 ± 11.96
Entübasyon sonrası 90. dak	95.03 ± 12.51	95.51 ± 4.95	104.75 ± 5.19
Entübasyon sonrası 120. dak	96.33 ± 8.50		99.50 ± 12.92

- ♦ p<0.05 Grup içi anlamlı
- * p<0.05 Gruplar arası anlamlı
- ** p<0.01 Gruplar arası ileri derecede anlamlı
- *** p<0.001 Gruplar arası çok ileri derecede anlamlı

Grup içi verilerin karşılaştırılmasında, Grup I'de premedikasyon öncesi değerlere göre, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1, 5, 10, 15, 20, 25 ve 30 ve 45. dakikalarda düşme yönünde anlamlı fark saptandı (p<0.05). Grup II ve III'de ise entübasyon öncesi değerler, premedikasyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, premedikasyon sonrası 30. dakikada Grup I'de II'ye göre, indüksiyon öncesi II ve III'e göre ileri derecede anlamlı (p<0.01), entübasyon sonrası 1. dakikada Grup III'e göre azalma yönünde anlamlı fark saptandı (p<0.05). Entübasyon sonrası 1. dakikada Grup I'de II'ye göre ileri derecede anlamlı (p<0.01), 5.

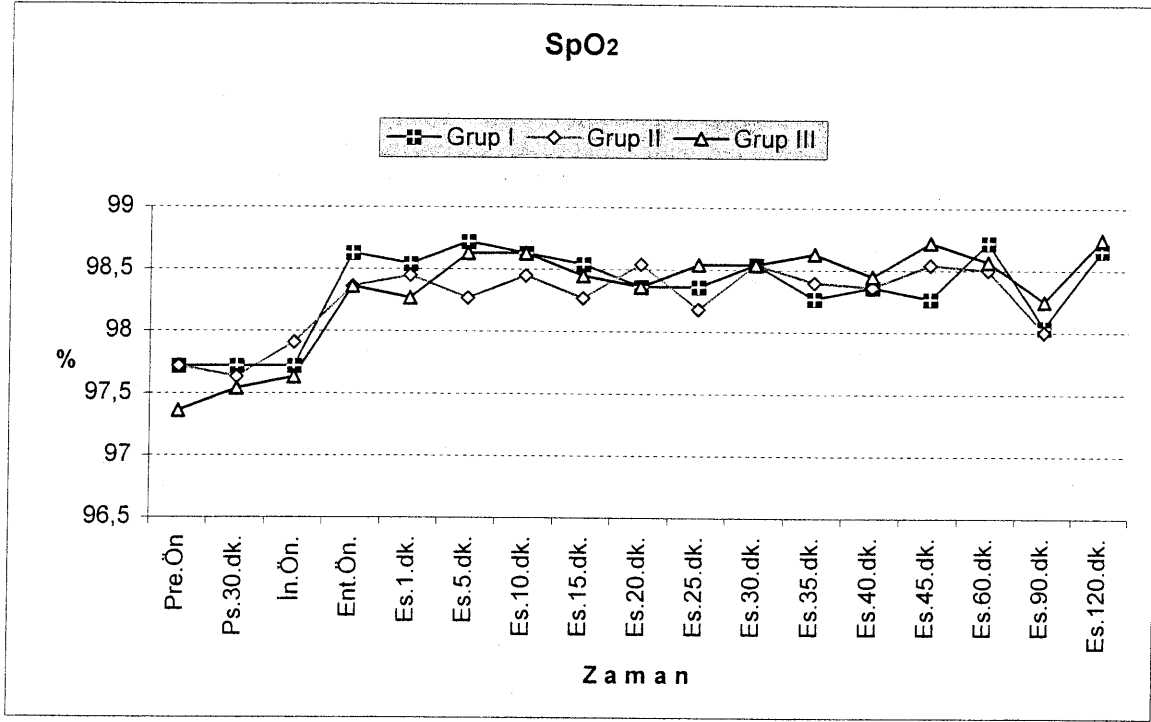
dakikada ise azalma yönünde anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Entübasyon sonrası 10 ve 15. dakikalardaki azalmalar Grup I'de II'ye göre ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), 20. dakikadaki azalmalar Grup I'de II'ye göre çok ileri derecede ($p<0.001$) ve Grup I'de III'e göre ileri derecede anlamlıydı ($p<0.01$). Entübasyon sonrası 25. dakikadaki OAB değerleri Grup I'de III'e göre anlamlıyken ($p<0.05$), Grup II'ye göre bulunan fark çok ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$). Entübasyon sonrası 30. dakikada OAB değerlerindeki azalma Grup I ve III'de II'ye göre anlamlı fark gösteriyordu ($p<0.05$), 40 ve 45. dakikalardaki OAB değişiklikleri ise Grup I'de II'ye göre azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil 11).



Şekil 12: Grupların OAB Dağılımları

Grupların SpO₂ Açısından Değerlendirilmesi

Gruplar SpO₂ değerleri açısından değerlendirildiğinde grup içinde ve gruplar arası SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P>0.05) (Şekil 12).



Şekil 12: Grupların SpO₂ Dağılımları

BiYOKİMYASAL BULGULAR

Grupların Glukoz Değerleri Açısından Karşılaştırılması

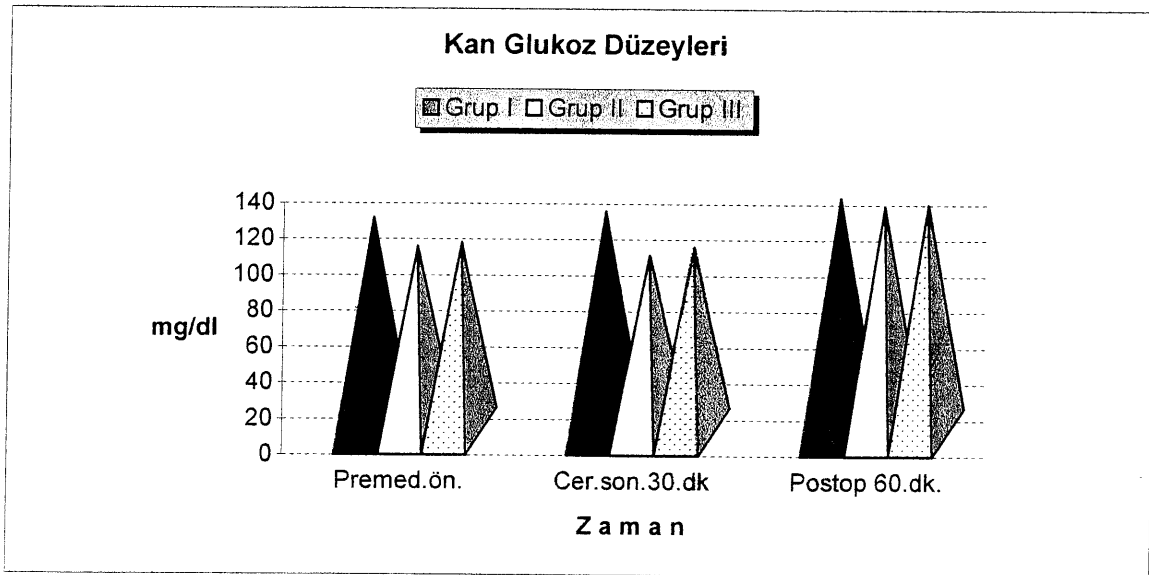
Tablo 14: Grupların Kan Glukoz Düzeyleri (mg/dl) (Ort ± SS).

	Grup I	Grup II	Grup III
Premedikasyon öncesi	119.02 ± 11.91	102.90 ± 11.72	104.91 ± 11.48
Cerrahi sonrası 30. dak	122.73 ± 11.32	98.18 ± 19.60	102.18 ± 14.87
Postoperatif 60. dak	130.54 ± 13.66	126.09 ± 16.28 ♦	126.98 ± 20.23 ♦

♦ p<0.05 Grup içi anlamlı fark

Grup içi değerlerin karşılaştırılmasında, Grup I'de cerrahi sonrası 30. ve postoperatif 60. dakikalardaki kan glukoz değerleri bazal değere oranla artış kaydetmekle birlikte istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu ($p>0.05$). Grup II ve III'de ise cerrahi sonrası 30. dakikadaki glukoz düzeyleri bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0.05$), postoperatif 60. dakikadaki yükselmeler anlamlıydı ($p<0.05$).

Gruplar arasında kan glukoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 13).



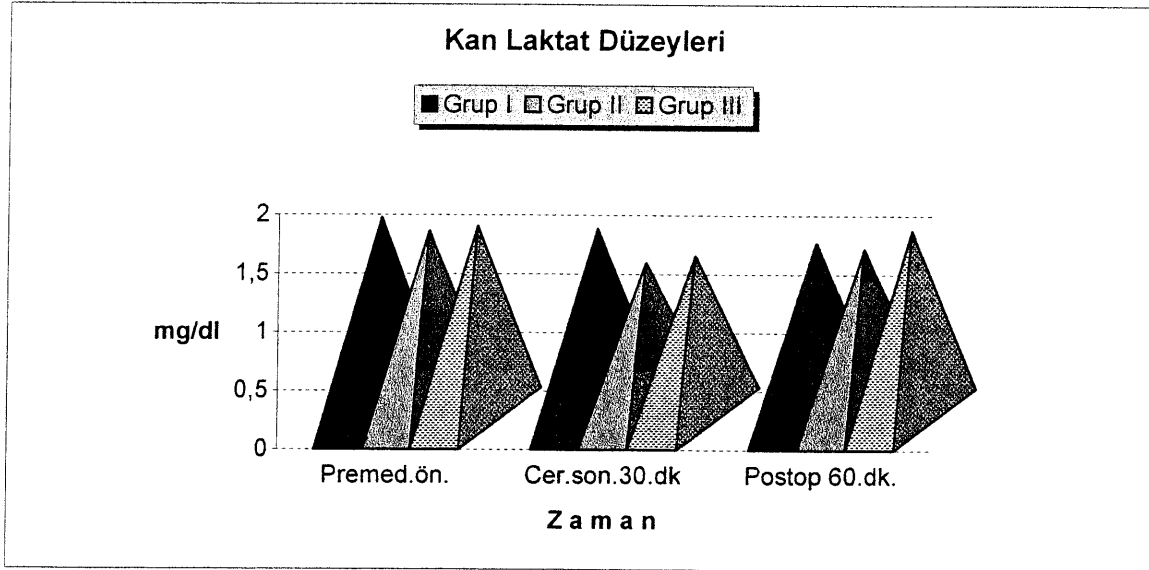
Şekil 13: Grupların Kan Glukoz Düzeylerinin Dağılımları

Grupların Kan Laktat Düzeyleri Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 15: Grupların Kan Laktat Düzeyleri (mg/dl) (Ort \pm SS)

	Grup I	Grup II	Grup III
Premedikasyon öncesi	1.71 \pm 0.43	1.60 \pm 0.48	1.64 \pm 0.64
Cerrahi sonrası 30. dak	1.62 \pm 0.48	1.33 \pm 0.37	1.39 \pm 0.66
Postoperatif 60. dak	1.50 \pm 0.68	1.45 \pm 0.42	1.61 \pm 0.68

Grup içi ve gruplar arası kan laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 14).



Şekil 14: Grupların Kan Laktat Düzeylerinin Dağılımları

Grupların Kortizol Değerleri Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 16: Grupların Kan Kortizol Düzeyleri (nmol/l) (Ort ± SS)

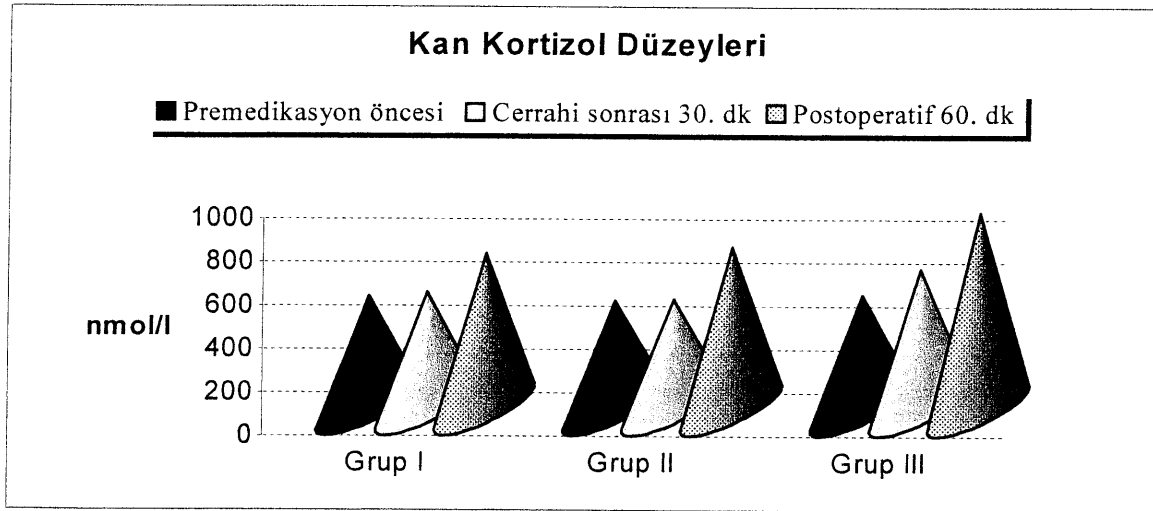
	Grup I	Grup II	Grup III
Premedikasyon öncesi	513.18 ± 81.53	493.88 ± 172.29	522.71 ± 251.35
Cerrahi sonrası 30. dak	530.46 ± 103.08	500.56 ± 202.43	639.34 ± 213.01
Postoperatif 60. dak	708.26 ± 178.16 ♦ *	739.49 ± 204.40 ♦ *	904.48 ± 222.98 ♦

♦ p<0.05 Grup içi anlamlı

* p<0.05 Gruplar arası anlamlı

Grup içi değerlerin karşılaştırılmasında, her üç grupta da postoperatif 60. dakikadaki kan kortizol düzeylerinde, premedikasyon öncesi bazal değere oranla istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler kaydedildi (p<0.05).

Gruplar arasında, postoperatif 60. dakikadaki kan kortizol düzeyi Grup I ve II'de III'e oranla istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05) (Şekil 15).



Şekil 15: Grupların Kan Kortizol Düzeylerinin Dağılımı

TARTIŞMA

Emosyonel stres, anestezi ve cerrahinin neden olduğu birçok uyarı, anestezi uygulamalarında ve cerrahi girişimde endokrin yanıt oluşma nedenleridir, ancak cerrahi stimülasyonun derecesi ve anestezi derinliğindeki farklılıklardan dolayı anestezik ve cerrahi yanıtın yorumu oldukça zordur ⁽³⁷⁾.

Preanestetik medikasyonun amaçlarından biri, preoperatif anksiyolizis ve sedasyonun sağlanması olup bu amaçla kullanılan pekçok ajan bulunmaktadır. Benzodiazepinler en sık kullanılan ajanlar olmakla beraber alfa-2 adrenerjik agonistlerden klonidin de premedikasyon amaçlı kullanılmaktadır ⁽³⁸⁾.

Diazepam oral, intramuskuler ve intravenöz kullanımı olan anksiyolitik, antikonvülzan, sedatif ve kas gevşetici özelliklere sahip bir ajandır ⁽³⁹⁾. Analjezik etkisinin olmamasının yanısıra hipnoz ve amnezik özelliği fazladır. Tek başına kullanımında hemodinamik sistemin oldukça stabil seyretmesine neden olur ancak barorefleks mekanizmasına etkileri zayıftır ⁽⁴⁰⁾. Wikinski ve ark, 10 mg oral diazepam ile premedike edilen hasta grubunda kontrol grubuna oranla hemodinamik, biyokimyasal (stres hormonları) ve VAS skorlarında anlamlı fark saptamamışlardır ⁽⁴¹⁾. Murphy ve ark ise üst hava yolu reflekslerinin baskılandığını iddia etmişlerdir ⁽⁴²⁾. Kirvela ve ark, oral diazepamın subjektif kriterlerde (halsizlik, korku, anksiyete, ağız kuruluğu) ve özellikle metabolik yanıtların (enerji ihtiyacı, O₂ tüketimi) baskılanmasında premedikasyondaki üstünlüğünü göstermişlerdir ⁽⁴³⁾.

Cevheroğlu ve ark, diazepam grubunun plasebo grubuna oranla daha iyi anksiyolitik ve sedatif etkiye sahip olduğu, plazma kortizol düzeylerinin daha düşük olduğu ancak klonidin grubuyla arasında sedasyon skorları açısından anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Amnezi açısından ise diazepamın klonidine göre daha üstün olduğunu saptamışlardır ⁽⁴⁴⁾.

Oral kullanılan klonidinin de belirgin sedasyon yaptığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Wright ve ark, 300 mcg oral klonidinle premedikasyon uyguladıkları ve 2 mg lorezapam ve plasebo gruplarıyla yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında, klonidin ve lorezapam premedikasyonu plaseboya göre daha anlamlı bir sedasyon sağlamışlardır ⁽⁴⁴⁾. Carabine ve ark ise oral temazepam, klonidin ve timolol ile operasyondan 60-90 dakika önce premedike ettikleri 3 hasta grubunda premedikasyon sonrası VAS skorlarında plasebo grubuna oranla belirgin azalma kaydetmişler, ancak gruplar arası farkı anlamlı bulmamışlardır ⁽⁴⁵⁾.

İmai ve ark'da oral klonidin (150 mcg/kg) ve diazepam (10 mg) verilen hastalarda premedikasyon sonrası VAS skorlarında anlamlı azalmalar kaydetmişlerdir ⁽⁴⁶⁾.

Bizim çalışmamızda, oral 5 mcg/kg klonidin ve 0.1 mg/kg diazepam gruplarında premedikasyon öncesine oranla VAS skorlarında anlamlı azalmalar kaydedilirken ($p<0.05$), gruplar arası karşılaştırmalarda klonidin grubu ile diazepam grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Klonidin grubuyla kontrol grubu arasındaki fark ise çok ileri derecede anlam ifade ediyordu ($p<0.001$).

Propofol anestezisi öncesi uygulanan klonidinin propofolün hipnotik etkisini uzatıp potansiyelize ettiği gösterilmiştir ⁽⁴⁷⁾. Oral klonidin premedikasyonunun propofolün indüksiyon dozunu azalttığı, ancak uyanma zamanını uzattığını gösteren çalışmalar yapılmıştır ^(48, 49, 50, 51). Propofolün total dozunun klonidin premedikasyonu ile azaltılabileceği böylece maliyetin düşeceği iddia edilmiştir. Yine aynı çalışmada, diazepam premedikasyonunun propofol miktarının azaltılması yönünde bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır ⁽⁴⁶⁾. Guglielminotti ve ark, 5 mcg/kg tek doz klonidin ile total propofol ihtiyacında %14.5, ek doz propofol ihtiyacında %52.2 oranında azalma kaydetmişlerdir ⁽⁵⁰⁾. İmai ve ark, 2.7 mcg/kg oral klonidinin propofolün infüzyon hızında azalma ile beraber total ihtiyacı da düşürdüğü sonucuna varmışlardır ⁽⁴⁶⁾. Klonidinin thiopental gibi diğer indüksiyon ajanlarının da indüksiyon dozunda azalmaya neden olduğu gösterilirken ^(52, 53), inhalasyon ajanlarına etkisi üzerine de çeşitli yorumlar yapılmıştır. Goyagi ve ark, oral klonidin premedikasyonu ile isofloran anestezisinden uyanmanın geç olduğunu iddia ederken ⁽⁵⁴⁾, Gaumann ve ark, isofloran ihtiyacının azaldığını ⁽⁵⁵⁾, İnomata ve ark ise oral klonidinin sevofloranın MAK değerinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir ⁽⁵⁶⁾.

Çalışmamızda, klonidin grubunda kullanılan toplam propofol miktarı, diazepam ve kontrol grubuna oranla daha az bulundu ($p<0.001$). Diazepam grubundaki toplam propofol dozu ise kontrol grubuna yakındı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ek doz propofol ihtiyacı klinik olarak klonidin ve diazepam gruplarında kontrol grubuna oranla daha az olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu ($p>0.05$).

Propofolün primer olarak hipnotik ajan olması opioid gibi analjezik ajanlarla beraber kullanımını gerektirmektedir. Oral klonidin premedikasyonu ile opioidlerin postoperatif analjezik etkisinin uzadığı ve perioperatif opioid ihtiyacında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir ^(54,57,58). Farklı dozlarda klonidin premedikasyonu ile diazepam premedikasyonunun fentanil gereksinimini çok farklı etkilemediği gösterilmiştir ⁽⁴⁶⁾. Ghignone ve ark, anestezinin derinliğini EEG ile takip ederek klonidin ile premedike edilen grupta fentanil dozunun ciddi şekilde azaldığını, laringoskopi ve entübasyona hiperdinamik

yanıtın oldukça iyi baskılandığını kaydetmişlerdir; bu sonucu, santral sempatik aktivite üzerine opioidlerin ve alfa-adrenerjik agonistlerin sinerjistik inhibitör etkisi ile açıklamışlardır (59). Masuda ve ark ise diazepam ve klonidin premedikasyonlarının narkotik ihtiyacında bir azalmaya yol açmadığı görüşünü savunmuşlardır. Quintin ve ark, kardiyovasküler cerrahide kullandıkları total alfentanil dozunun klonidin grubunda 84 ± 51 mcg/kg, kontrol grubunda ise 144 ± 66 mcg/kg olduğunu ve farkın ileri derecede anlamlı olduğunu bulmuşlardır (2).

Çalışmamızda, ek doz narkotik gereksinimi klonidin ve diazepam gruplarında kontrol grubuna oranla az olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona hemodinamik cevap (hipertansiyon, taşikardi, aritmiler vb) anesteziyologlar için önem taşımaktadır; bu cevabı bloke etmek üzere çeşitli ajanlar (lokal anestezikler, opioidler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ve vazodilatatörler gibi) anestezi öncesi kullanılmış ancak tek başına hiçbir ajan bu amaca yönelik tam çözüm sağlayamamıştır (58). Klonidin sempatik boşalmayı azaltır, AKB ve KAH'nı düşürür, periferik vasküler rezistansı, venöz dönüşü ve miyokard kontraktilesini azaltır (60).

Nishikawa ve ark oral klonidin premedikasyonu ile laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtların baskılanabildiğini göstermişlerdir (61). Benzer bir çalışmada kardiyovasküler yanıtların baskılandığı ve intraoperatif nabız değişikliklerinin klonidin grubunda daha az olduğu iddia edilmiştir (62). İmai ve ark., klonidin grubunda ortalama arter basıncı değerlerinin kontrol grubuna oranla düşük seyrettiğini, entübasyona bağlı sempatik yanıtın baskılandığını, hipotansiyon ya da bradikardi ile karşılaşmadan ve vazokonstrüktör ajanlar kullanmadan operasyonların sonlandırıldığını göstermişlerdir (46). Muzi ve ark, klonidin kan basıncı ve sempatik sinir sistemi aktivitesi üzerine baskılayıcı etkisi olduğunu savunmuşlardır (63). Cevheroğlu ve ark, klonidin grubunda induksiyon sonrası hem sistolik ve diastolik kan basıncı hem de KAH'daki düşüşü plasebo grubuyla kıyaslandığında belirgin olarak anlamlı bulmuşlardır (44).

Ghignone ve ark klonidin premedikasyonunun laringoskopi ve endotrakeal entübasyona kardiyovasküler cevabı baskıladığı görüşünü savunmuşlardır (64). Gauman ve ark, klonidin verilen grupta kontrol grubuna oranla OAB ve KAH değerlerinin düşük seyrettiğini ancak gruplar arası fark olmadığını hatta entübasyona yanıtın klonidin ile yeteri kadar baskılanamadığını iddia etmişlerdir (55). Klonidin yüksek dozda kullanımı ile (4-4.5 mcg/kg) OAB'de daha erken ve belirgin azalmalar olduğu ve müdahale edilme sınırlarına indiği bildirilmiştir (65). Düşük dozlarda ise (2-2.5 mcg/kg) yaşlı hastalarda bile ciddi yan etkilere yol açmadan çok iyi tolere edildiği gösterilmiştir (65). Erbay ve ark, 2 mcg/kg oral klonidin ile

premedikasyon uyguladıkları grupta entübasyon sonrası kan basıncı değerlerini düşük bulmuşlar, intraoperatif dönemde uzun süre anlamlı düzeyde düşük seyrettiğini ancak müdahale gerektirecek sınırlara inmediğinden klinik önemi olmadığını düşünmüşlerdir, KAH ve SpO₂ değerlerinde ise farklılık saptamamışlardır⁽²⁵⁾. Oral klonidin premedikasyonu ile kraniotomilerde bile, çivili başlık yerleştirilmesi sırasında görülen ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı yükselmelerinin önlenilebileceği iddia edilmiştir⁽⁶⁶⁾. Klonidine bağlı KAH azalmalarının atropine yanıtının da yetersiz olduğu bu nedenle yüksek dozlarda daha dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır^(67, 68).

Çalışmamızda, klonidin grubunda KAH değerleri bazal değerlere göre entübasyon sonrası ve peroperatif dönemde uzun süre düşük seyretti ($p<0.05$), diazepam grubunda ise entübasyon sonrası 20. dakikadan sonraki KAH değerleri, premedikasyon öncesi değerlere göre düşük bulundu. Kontrol grubunda entübasyona alınan sempatik yanıtın baskılanmadığı ancak peroperatif 15. dakikadan sonraki KAH değerlerinin stabil olduğu görüldü.

SAB, DAB ve OAB değerlerinde klonidin öncesi değerlere göre entübasyon sonrası ve peroperatif dönemde anlamlı düşmeler kaydedildi ($p<0.05$). Diazepam ve kontrol grubundaki verilere bakıldığında premedikasyon öncesi değerlere göre anlamlı değişiklikler kaydedilmedi ($p>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda klonidin grubundaki düşüşler, diazepam ve kontrol grubuna oranla anlamlı bulundu. Laringoskopi ve entübasyona yanıtın klonidin grubunda, diazepam ve kontrol grubuna oranla daha iyi baskılandığı gözlemlendi ($p<0.01$).

SpO₂ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

Strese karşı ana metabolik yanıt hiperglisemidir, genel anestezinin başlamasından itibaren kan şekerinin 30. dakikada en yüksek düzeye ulaştığı daha sonra düşerek 60. dakikada normale döndüğü belirtilmiştir⁽⁶⁹⁾. Gültekin ve ark, genel anestezi uygulanan hastalarda, kan glukoz konsantrasyonunun insizyondan 5 dakika sonra yapılan ölçümlerinin kontrol değerine göre yüksek olduğu, 30 ve 60. dakikalardaki ölçümlerde hem kontrol hem de 5. dakikadaki değerlerden daha yüksek düzeye ulaştığını saptamışlardır. İnsülin ile glukoz arasında olması gereken negatif korelasyonun ortadan kalktığını, bunun nedeninin inhalasyon ajanlarıyla cerrahi stresin yeteri kadar baskılanamaması olduğunu iddia etmişlerdir⁽⁷⁰⁾. İnhalasyon ajanlarının perioperatif endokrin ve metabolik parametrelere etkilerinin benzer olduğu bununla birlikte cerrahiye stres yanıtı yeteri kadar baskılayamadığı bildirilmiştir⁽⁷¹⁾. Monk ve ark, cerrahi uyarıya hemodinamik ve hormonal yanıt açısından TİVA ile dengeli anestezi arasında fark olmadığı görüşünü savunmuşlardır⁽⁷⁶⁾.

Crozier ve ark ise propofol-alfentanil kombinasyonu ile TİVA uyguladıkları hastalarda plazma glukoz konsantrasyonlarının isofloran-N₂O grubuna oranla daha düşük olduğunu bulmuşlardır⁽⁷²⁾.

Alfa-2 agonistlerin preanestetik dönemde kullanımıyla sempatoadrenal akışın azaldığı, cerrahi uyarıya bağlı stres cevabın baskılanabildiği ve adrenal medulladan katekolamin salınımının düzenlendiği bilinmektedir⁽⁷³⁾. Kulka ve ark, koroner arter bypass cerrahisinde 300 mcg oral klonidin ile 4 mcg/kg iv klonidin premedikasyonunun benzer etkiye sahip olduğunu, 6 mcg/kg dozda kullanımının daha etkili olmadığını göstermişlerdir⁽⁷⁴⁾. Aynı dozda kullanılan oral klonidinin pediatrik hastalarda minimal hemodinamik ve katekolamin değişikliklerine neden olduğu görüşü de bildirilmiştir⁽⁷⁵⁾.

Lyons ve ark, pelvik cerrahi öncesi verdikleri 3 mcg/kg iv klonidinin peroperatif kan şekeri değerlerinin kontrol grubuna oranla daha iyi kontrol altına alınabildiğini göstermişlerdir⁽⁷⁷⁾. Hastanın operasyon odasına alınmasının ve cerrahi stresin, seçilen anestezi yönteminin yaratacağı stresten daha önemli olduğu vurgulanmıştır⁽⁷⁸⁾.

Kan glukoz değerlerimize bakıldığında, cerrahi sonrası 30. dakikadaki değerler, bazal değerlere oranla anlamlı değişiklikler kaydetmemiş, postoperatif 60. dakikada diazepam ve kontrol gruplarındaki anlamlı yükselmelere rağmen ($p < 0.05$) klonidin grubundaki yükselmeler anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında kan glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). 5 mcg/kg oral klonidinin premedikasyon amaçlı kullanımıyla kan glukoz değerlerinin diazepam ve kontrol gruplarına oranla sayısal açıdan daha az yükselmeler kaydettiği görülmüştür.

Cerrahiye bağlı hiperglisemi, hem artan hepatik glukoz yapımının hem de azalan periferik yıkımın bir sonucudur. Başlangıçta hepatik glukojenoliz daha ön plandayken postoperatif dönemde glukoneogenez artan bir önem kazanır. En önemli glukoneojenik prekürsörler laktat ve kaslardan salınan alanin, glutamin gibi amino asitlerdir⁽¹⁾. Lyons ve ark klonidin grubunda 4. saatte kan laktat konsantrasyonunun bazal değerin anlamlı şekilde altında olduğunu, kontrol grubu ile aralarındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir⁽⁷⁷⁾.

Bozkurt ve ark, standart anestezi tekniği ile hem laparotomi hem de laparaskopi uygulanan iki pediatrik hasta grubunda da kan laktat düzeylerinin yüksek seyrettiğini, gruplar arası fark olmadığını bunun cerrahi stresin baskılanamamasının sonucu olduğunu bildirmişlerdir⁽⁷⁹⁾. Kan laktat düzeyi kontrolünün propofol ile TİVA uygulanan hayvanlarda halotan kullanımına oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁰⁾. Crozier ve ark, TİVA uygulanan grupta isofloran kullanılan standart anestezi yöntemine kıyasla kan laktat

düzeylerinde, kan şekeri düzeylerinde olduğu gibi daha düşük sonuçlar elde etmişlerdir ⁽⁷²⁾. Schricker ve ark, propofol ile genel anestezi uygulamalarında kan glukoz ve laktat düzeylerinde anlamlı değişiklikler kaydetmemişlerdir ⁽⁸¹⁾.

Çalışmamızdaki kan laktat düzeyleri, her üç grupta da hem cerrahi sonrası 30. hem de postoperatif 60. dakikada premedikasyon öncesi değerlere göre sayısal azalma kaydetse de veriler grup içi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark göstermemekteydi ($p>0.05$).

Adrenal korteksten kortizol salınımı cerrahinin başlamasını hızla takip eder ve ACTH tarafından uyarılır. Cerrahi girişimin ciddiyetine bağlı olarak yükselme kaydeder ve 4-6 saat içinde maksimuma ulaşır ⁽¹⁰⁾. Kortizol salınımının sirkadian ritmi, sabah 6-8 saatleri arasında maksimuma ulaşmakta ve daha sonra azalma kaydetmektedir. Bu ritim cerrahi ile değişmekte ancak kaybolmamaktadır ⁽¹¹⁾.

Propofolün kortikosteroid sentezini etkilemediği ve ACTH stimülasyonuna normal yanıtı değiştirmediği bildirilmiştir ⁽³⁷⁾. Demirbilek ve ark, propofol ve sevofloran ile iki ayrı anestezi yöntemi uyguladıkları hasta gruplarında ACTH ve kortizol düzeylerinde entübasyon ve insizyon sonrası değerlerde değişiklik kaydetmemişlerdir ⁽⁸²⁾. Crozier ve ark'nın, propofol ve isofluran kullandıkları benzer çalışmalarında, isofluran grubunda cerrahi sonrası kortizol seviyesinde belirgin artış olduğu kaydedilmiş ve postoperatif dönemde de yüksek seyretmiştir. Propofol grubunda ise yükselme daha geç başlamış ve isofluran grubundan daha az bulunmuştur ⁽¹⁸⁾. Gültekin ve ark'da aynı görüş çerçevesinde isofloran ile yapılan dengeli anestezi tekniğinde cerrahi strese endokrin ve metabolik yanıtın önlenemediğini göstererek, isofloran kullanılan hastalarda bu yanıtı baskılamak için ek anestezi ajan ya da tekniklere başvurulması gerektiği görüşünü bildirmişlerdir ⁽⁷⁰⁾. Adams ve ark'da stres hormonlarının kontrol altına alınmasında propofolün isoflorana olan üstünlüklerini göstermişlerdir ⁽⁸³⁾. Halotan kullanılan hastalarda da propofol ile TİVA uygulananlara kıyasla ACTH ve kortizol seviyelerinde anlamlı yükselmeler kaydedilmiştir ⁽⁸⁴⁾.

Monk ve ark TİVA tekniği ile epinefrin, norepinefrin ve ADH gibi stres hormonlarının, insizyon sonrası 5 dakika içinde yükselmeye başladığını, bununla birlikte kortizol artışlarının daha yavaş olduğunu ve bunun kortizol salınımının ACTH'ya bağlı olması nedeniyle olduğu görüşünü bildirmişlerdir ⁽⁷⁶⁾. Propofol ile intravenöz anestezinin tek başına kortizol sentezinin uyarılmasını baskılayamadığı görüşü Van Hemelrijck ve ark tarafından da benimsenmiştir ⁽³⁷⁾. Oral klonidin premedikasyonu ile proinflatuar sitokinlerden İL-6, İL-1 ve TNF'ün yanı sıra ACTH ve plazma kortizol seviyelerinde belirgin azalmalar kaydedildiği bildirilmiştir ⁽⁸⁵⁾. Pelvik cerrahi girişim uygulanan hastalarda, 3

mcg/kg iv klonidinin premedikasyon amaçlı kullanımıyla serum kortizol konsantrasyonunda kontrol grubuna oranla anlamlı değişiklikler kaydedilmemiştir ⁽⁷⁷⁾.

Gaumann ve ark, klonidin premedikasyonu ile nöroanesteziye, kortizol ile beraber epinefrin, norepinefrin ve aldosteron gibi stres hormonlarının kontrol grubuna oranla daha iyi baskılandığını bildirmişlerdir ⁽⁵⁵⁾.

Bizim kan kortizol değerlerimize bakıldığında, her üç grupta da premedikasyon öncesi değerlere göre, postoperatif 60. dakikada anlamlı yükselmeler kaydedilirken ($p<0.05$), gruplar arası karşılaştırmada postoperatif 60. dakikada, klonidin ve diazepam grubunda kortizol düzeyinin kontrol grubuna oranla daha iyi baskılandığı sonucuna varılmıştır ($p<0.05$). Peroperatif dönemde klonidin ve diazepam grubunda kontrol grubuna oranla sayısal olarak daha düşük veriler elde edilmesine rağmen kontrol grubuyla aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sonuçlarımız literatürde belirtilen görüşlerle paralellik göstermektedir.

SONUÇ

Premedikasyonda kullanılan, oral, 5 mcg/kg klonidin veya 0.1 mg/kg diazepam, peroperatif kan glukoz, laktat ve kortizol değerlerini istatistiksel olarak anlam ifade etmese de sayısal olarak daha iyi kontrol altında tutabilmektedir. Postoperatif 1. saatte ise kortizol değerleri klonidin ve diazepam grubunda kontrol grubuna oranla daha iyi baskılanabilmektedir.

Çalışmamızdaki dozlarda klonidin, preoperatif anksiyetenin giderilmesi, indüksiyonda ve peroperatif dönemde TİVA'da kullanılan toplam propofol miktarını azaltarak maliyeti düşürmesi, entübasyona hemodinamik yanıtı daha iyi baskılaması, stres yanıtı olumlu katkısı ve hemodinamik açıdan daha stabil bir peroperatif dönem sağlaması nedeniyle premedikasyonda oral diazepamı iyi bir alternatif olabilir.

Klonidin grubunda kan basıncı değerlerinin hemodinamik açıdan sorun yaratmaksızın daha düşük seyretmesi, özellikle TİVA ile hipotansif anestezi planlanan hastalarda klonidin uygun bir premedikasyon ajanı olabileceği kanaatini oluşturdu.

ÖZET

Bu çalışmada amacımız, santral alfa-2 agonist etkili bir ajan olan klonidin ile oral premedikasyonun, anksiyete, anestezi gereksinimi, entübasyona ve cerrahi uyarıya hemodinamik ve stres yanıt üzerine olan etkilerini incelemek ve premedikasyonda sıkça kullanılan diazepamın oral kullanımıyla karşılaştırmaktır.

Total abdominal histerektomi operasyonu geçirecek, ASA I-II grubunda 60 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak, operasyondan 60-90 dakika önce premedikasyonları yapıldı. Grup I'e 5 mcg/kg klonidin, Grup II'ye 0.1 mg/kg diazepam, Grup III'e plasebo amacıyla 20 mg famotidin tablet oral olarak verildi. Premedikasyon öncesi anksiyete (10 değerli VAS) skorları, SAB, DAB, OAB, kan glukoz, laktat ve kortizol düzeyleri saptandı. İndüksiyon öncesi VAS skorları karşılaştırıldığında Grup I'de II'ye göre anlamlı ($p<0.05$), III'e göre çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$), Grup II'de ise III'e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

İndüksiyonda, 2 mcg/kg fentanil, 60 saniye sonra, kooperasyonu ve kirpik refleksi kaybolana kadar propofol ve 0.1 mg/kg vecuronyum verilmesinden 120 saniye sonra entübasyon sağlandı. Grup I'deki indüksiyon dozu gereksinimi II ve III'e göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Hastalara anestezi idamesinde 100 mcg/kg/dak propofol, %50 N₂O+O₂ verildi. Premedikasyon öncesi AKB değerleri referans kabul edilerek, \pm %20 sınırları içinde tutulacak şekilde perfüzyon dozu ayarlandı. Gruplar perfüzyon dozları açısından karşılaştırıldığında, Grup I'deki perfüzyon dozu II ve III'e göre ileri derecede anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$).

Gruplar hemodinamik parametreler açısından karşılaştırıldığında, Grup I'de laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtın II ve III'e oranla daha iyi baskılandığı saptandı.

Premedikasyon öncesi, cerrahi insizyon sonrası 30 ve postoperatif 60. dakikada ölçülen kan glukoz, kortizol ve laktat düzeylerinin karşılaştırılmasında Grup I ve II'deki veriler özellikle postoperatif stres yanıtın daha iyi kontrol altına alınabildiğini gösterdi.

Sonuç olarak; çalışmamızdaki dozlarda klonidin, preoperatif anksiyetenin giderilmesi, indüksiyonda ve peroperatif dönemde TİVA'da kullanılan toplam propofol miktarını azaltarak maliyeti düşürmesi, entübasyona hemodinamik yanıtı daha iyi baskılaması, stres yanıt üzerine olumlu etkisi ve hemodinamik açıdan daha stabil bir peroperatif dönem sağlaması nedeniyle premedikasyonda oral diazepamı iyi bir alternatif olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Hall GM. Endocrine and metabolic responses to surgery and anaesthesia. İn: Anaesthesia, 2nd ed. Oxford: Blackwell scientific publication; 1996. vol 1, p. 595-10.
2. Lichtor JL, Zacny JP, Miller RD. Psychological preparation and preoperative medication. İn: Anesthesia 4th ed. Newyork: Churchill Livingstone inc; 1994. chp 28.
3. Fee JPH, Mccaughey W. Preoperative preparation, premedication and concurrent drug therapy. Anaesthesia. 2nd ed. Oxford: Blackwell scientific publication; 1996. volume 1, p. 677-5.
4. Maze M, Tranquili, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. Medical intelligence article. Anesthesiology 1991; 74: 581.
5. Elar Z. Preoperatif medikasyon. Klinik Anestezi El Kitabı, 3. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık; 1999. p. 188.
6. Kayhan Z. Premedikasyon. Klinik Anestezi, 2. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık; 1997. p. 26.
7. Aksaray G, Kaptanoğlu C. Yoğun bakım ünitesinde anksiyete ve depresyon. Anestezi 1999; 7(1): 10-7.
8. Leigh JM, Walker J, Janaganathan P. Effect of preoperative anaesthetic visit on anxiety. Br Med J 1977; 15(2): 987-9.
9. Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PR. Effect of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. Anesthesia Analgesia 1984; 63(7): 640-6.
10. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 2000; 85: 109-17.

11. Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-19.
12. Karakaya Sezen Ö. TUR-P yapılan hastalarda peroperatif dönemde remifentanil ve fentanilin hemodinamiğe, nöroendokrin yanıtı, ST segment üzerine etkilerinin karşılaştırılması. İstanbul: 2001, Uzmanlık Tezi.
13. Kayaalp SO. Endokrin sistem farmakolojisi esasları. *Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı. Ankara: Feryal matbaacılık; 1998. cilt 2, p. 1221-22.
14. Black PR, Brooks DC, Bessey PO. Mechanism of insülin resistance following injury. *Ann Surgery* 1982; 196: 420.
15. Champe PC, Harvey RA. Açlık, DM ve Yaralanmada metabolizma. *Biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997. p. 291-11.
16. Bessey PQ, Lowe KA. Early hormonal changes effect the catabolic response to trauma. *Ann Surg* 1993; 218: 476.
17. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 78: 201-19.
18. Crozier TA, Müller JE, Qittkat D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72, : 280.
19. Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı. Ankara: Feryal matbaacılık; 1998. cilt 1, p. 435.
20. Hayashi Y, Kamibayashi T, Maze M, Yamatodani A. Contribution of imidazoline preferring receptors to the modulation of halothan-epinephrine arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 1992; 77(A): 667.
21. Jarvis DA, Duncan SR, Segal IS, Maze M. Ventilatory effects of clonidine alone and in the presence of alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1992; 76: 899-6.

22. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, Hsieh J, Kobayashi D, Hadlock S, Singer F, Bloor B. Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 1992; 76: 573-6.
23. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoseptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108.
24. Asai T, McBeth C, Steward JI, Williams J, Vaughan RS, Power I. Effect of clonidine on gastric emptying of liquids. *Br J Anaesth* 1995; 75: 593-4.
25. Erbay H, Atalay H, Serin S, Tomatır E, Savaş B, Gönüllü M. Postoperatif titremeyi önlemede oral klonidin premedikasyonunun etkisi. *Anestezi* 2000; 8(3): 193-4.
26. Kayaalp SO. Hipnosedatif ilaçlar: genel özellikleri ve benzodiazepinler. *Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı. Ankara: Feryal matbaacılık; 1998. Cilt 2, p. 896.
27. Elar Z. Nonopioid intravenöz anestezikler. *Klinik Anestezi El Kitabı*, 3. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık; 1999. p. 103.
28. Morgan GE, Mikhail MS. Benzodiazepines. İn: *Clinical Anesthesiology*, 2.ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1996. p. 135.
29. Kayhan Z. Benzodiazepinler. *Klinik Anestezi*, 2. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık; 1997. p. 95.
30. Miller RD. Nonbariturate iv anesthetics: Benzodiazepines. İn: *Anaesthesia*, 4 ed. Newyork: Churcil Livingstone inc; 1994. Section 2, chapter 11.
31. Goodchild CS. GABA receptors and benzodiazepines. *Br J Anaesth* 1993; 71: 127.
32. Gamble JA, Gaston JH, Nair SG, Dundee JW. Some pharmacological factors influencing the absorption of diazepam following oral administration. *Br J Anaesth* 1976; 48(12): 1181-5.

33. Miller RD. Nonbarbiturate iv. anesthetics: Propofol. In: Anaesthesia 4 ed. Newyork: Churcill Livingstone inc; 1994. section 2, chapter 11.
34. Biebuyck JF, Gouldson R, Nathanson M, White PF, Smith L. Propofol: an update on its clinical use. Anesthesiology 1994; 81: 1005.
35. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatile anesthetic agents. In: Clinical Anesthesiology, 2.ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1996. p. 128
36. Reilly CS. Intravenous anaesthetic agents: pharmacology. In: Anaesthesia. 2nd ed. Oxford: Blackwell scientific publication; 1996. Volume 1: p.87-103.
37. Van Hemelrijk J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol syntesis. Anesth Analg 1995; 80: 573.
38. Carabine UA, Milligan KR, Moore J. Preanaesthetic medication: comparison of three drug groups. Br J Anaesth 1991; 67: 659.
39. Goodchild CS. GABA receptors and benzodiazepines. Br J Anaesth 1993; 71: 127.
40. Miller RD. Nonbarbiturate iv. anesthetics: Benzodiazepines. In: Anaesthesia, 4 ed. Newyork: Churcill Livingstone inc; 1994. section 2, chapter 11.
41. Wikinski S, Lombardo M, Medina JH, Rubio MC. Lack of anxiolytic effect of diazepam in pre-anaesthetic medication. Br J Anaesth 1994; 72: 694-3.
42. Murphy PJ, Langton J, Barker P, Smith G. Investigation of the effect of oral diazepam on upper airway reactivity. Br J Anaesth 1991; 67: 660.
43. Kirvela OA, Kanto JH. Clinical and metabolic responses to different types of premedication. Anesth Analg 1991; 73: 49.

44. Cevheroğlu D, Özcan B, Bilgin H. Klonidin ve diazepamın preoperatif dönemde sedasyon, anksiyete, amnezi ve hemodinami üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi* 2000; 8(1): 19-5.
45. Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepam, clonidine and timolol. *Anesth Analg* 1991; 73: 633-7.
46. İmai Y, Mammoto T, Murakami K, Kita T, Sakai T, Kagawa K, Kirita T, Sugimura M, Kishi Y. The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 1998; 10: 659-6.
47. Kulka PJ, Tryba M, Szczepanski U, Zenz M. Does clonidine modify the hypnotic effect of propofol? *Anaesthesist* 1993; 42(9): 630-7.
48. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication reduces induction dose and prolong time from propofol-nitrous oxide anesthesia. *Can J Anaesth* 1999; 46(9): 894-6.
49. Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys-Roberts C. Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65(2): 157.
50. Guglielminotti J, Descraques C, Petitmaire S, Almenza L, Grenapin O, Mantz J. Effects of premedication on dose requirements for propofol: comparison of clonidine and hydroxyzine. *Br J Anaesth* 1998; 80(6): 733-6.
51. Marinangeli F, Cocco C, Ciccozzi A, Ciccone A, Donatelli F, Facchetti G, Paladini A. Haemodynamic effects of intravenous clonidine on propofol or thiopental induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(2): 150-6.
52. Leslie K, Mooney PH, Silbert BS. Effect of intravenous clonidine on the dose of thiopental required to induce anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 530-5.

53. Horasanlı E, Reisli R, Dikmen B, Karakelle N, Yiğitbaşı B, Gögüş N. Klonidinin tiyopentan gereksinimi ve entübasyonla gelişen kardiyovasküler yanıtta etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999; 27: 350-5.
54. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication reduces the awakening concentration of isoflurane. *Anesth Analg* 1998; 86: 410-13.
55. Gauman DM, Tassonyi E, Rivest RW, Fathi M, Reverdin A. Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1991; 38: 837.
56. İnomata S, Yaguchi Y, Toyooka H. The effects of clonidine premedication on sevoflurane requirements and anesthetic induction time. *Anesth Analg* 1999; 89: 204-8.
57. Uyar M, Mert S, Özyar B, Bilge S, Uğur G, Gökçe B. Oral klonidin ve lorezapam premedikasyonunun sedatif, anksiyolitik, hemodinamik ve amnezik etkilerinin plasebo ile karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1996; 46: 166.
58. Carabine UA, Wright PMC, Howe JP, Moore J. Cardiovascular effects of intravenous clonidine. *Anaesthesia* 1991; 46: 634-7.
59. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-6.
60. Carabine UA, Wright PMC, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine: a dose response study. *Br J Anaesth* 1991; 67: 79-4.
61. Nishikawa T, Taguchi M, Kimura T, Taguchi N, Sato Y, Dai M. Effects of clonidine premedication upon hemodynamic changes associated with laryngoscopy and tracheal intubation. *Masui* 1991; 40(7): 1083-8.

62. Masuda T, Kondo A, Akazawa T, Kitahata H, Nakahara T. The effects of low dose clonidine on perioperative hemodynamics and anesthetic requirements in elderly patients. *Masui* 1995; 44(5): 668.
63. Muzi M, Goff DR, Campine JP, Roerig DL, Ebert TJ. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology* 1992; 77: 864.
64. Ghignone M, Noe C, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1988; 68: 708-8.
65. Filos KS, Patroni O, Goudas L, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S. A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993; 77: 1185.
66. Tim GC, John RC. Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 1001-4.
67. Nishikawa T, Dohi S. Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 217-5.
68. Kimura T, Tanaka M, Nishikawa T. Effects of oral clonidine on heart rate changes after neostigmine-atropine administration. *Anesthesiology* 1998; 88: 1507-10.
69. Kayhan Z. Metabolik/endokrin sistem ve anestezi. *Klinik Anestezi*; 2. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık; 1997. p. 354.
70. Gültekin S, Yılmaz N, Alptekin A, Kabalak A, Karamustafa İ, Ünal N. Üst abdominal cerrahi girişim uygulanan hastalarda cerrahi strese endokrin ve metabolik yanıtın baskılanmasında isofloran anestezisinin rolü. *Türk Anest Rean Mecmuası* 1997; 25: 106-6.

71. Crozier T, Morawietz A, Drobnik L, Rieke H, Sydow M, Radke J, Kettler D. The influence of isoflurane on peri-operative endocrine and metabolic stress responses. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9(1): 55-7.
72. Crozier T, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Total intravenous anesthesia with methohexital-alfentanil or propofol-alfentanil in hypogastric laparotomy. *Anaesthesist* 1994; 43(9): 594-10.
73. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108.
74. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg* 1995; 80: 263.
75. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Takao Y, Asano M, Obara H. Attenuation of the catecholamine response with oral clonidine in children. *Can J Anaesth* 1995; 42: 869.
76. Monk TG, Ding Y, White PF. Total intravenous anesthesia: Effects of opioid versus hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery. *Anesth Analg* 1992; 75: 798.
77. Lyons FM, Bew S, Sheeran P, Hall GM. Effects of clonidine on pituitary hormonal response to pelvic surgery. *Br J Anaesth* 1997; 78: 134.
78. Allison SP, Tomlin PJ, Chamberlain MJ. Some effect of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth* 1998; 81: 273.
79. Bozkurt P, Kaya G, Altıntaş F, Yeker Y, Hacibekiroğlu M, Emir H, Sarımurat N, Tekant G, Erdoğan E. Systemic stress response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. *Anaesthesia* 2000; 55(1): 5-9.

80. Luna SP, Taylor PM, Wheeler MJ. Cardiorespiratory and metabolic changes in ponies undergoing intravenous or inhalation anaesthesia. *J Vet Pharmacol Ther* 1996; 19(4): 251-8.
81. Schricker T, Kristine K, Franco C. The independent effect of propofol anesthesia on whole body protein metabolism in humans. *Anesthesiology* 1999; 90: 1636-6.
82. Demirbilek S, Erk G, Reisli R, Postacı A, Gögüş N. Sevofluran ve propofolün stres endokrin yanıtta etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999; 27: 564-5.
83. Adams HA, Schmitz CS, Baltes GB. Endocrine stress response, haemodynamic reaction and recovery after total intravenous and inhalation anaesthesia. *Anaesthesist* 1994; 43(11): 730-7.
84. Karabıyık L, Bozkırlı F, Çetin H, Tanboğa G, Kılıç G, Satır H. Effect of TIVA with propofol-alfentanyl on the endocrine stress response. *Br J Anaesth* 1995; 74: 58.
85. Kim MH, Hahn TH. The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2000; 90: 1441-4.