

# Propofol İle TİVA Uygulanan Jinekolojik Operasyonlarda Oral Klonidin ve Diazepam Premedikasyonunun Stres Yanıt, Anestezik Gereksinimi ve Hemodinamik Parametrelere Etkileri (\*)

Mehmet OTUZHİR (\*\*), Banu ÇEVİK (\*\*\*), Hüsnü SÜSLÜ (\*\*), İbrahim BÜYÜKKÖMÜRÇÜ (\*\*), Selda GERGİN (\*\*), Zuhale ARIKAN (\*\*\*\*)

## ÖZET

Total abdominal histerektomi operasyonu geçirecek, ASA I-II grubunda, 60 kadın hasta rasgele 3 gruba ayrılarak 60-90 dk. önce Grup I'de 5 mg/kg klonidin, Grup II'de 0.1 mg/kg diazepam, Grup III'de 20 mg famotidin tablet ile oral yoldan premedikasyonları yapıldı. Premedikasyon öncesi ve sonrası anksiyete (10 değerli VAS) skorları kaydedildi. İndüksiyonda tüm hastalara 2 mg/kg fentanil, 60 saniye sonra kooperasyonu ve kirpik refleksi kaybolana kadar propofol ve 0.1 mg/kg vekuronium ile endotrakeal entübasyon sağlandı. Anestezi idamesinde 100 mg/kg/dk propofol ve % 50 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O karışımı kullanıldı. Premedikasyon öncesi, cerrahi insizyonun 30. ve postoperatif 60. dakikada kan glukoz, kortizol ve laktat seviyeleri için kan örnekleri alındı. Hemodinamik parametreler premedikasyon öncesi ve sonrasında itibaren tüm operasyon süresince 5'er dakikalık aralıklarla ölçüldü.

İndüksiyon öncesi VAS skorları premedikasyon öncesi değerlere oranla 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 ( $p<0.05$ ). Anestezik gereksinimi Grup I'de II ve III'e göre ileri derecede anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.01$ ).

Kan glukoz değerlerinde, Grup II ve III'te bazal değerlere oranla anlamlı yükselme kaydedilirken ( $p<0.05$ ), gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Grup içi ve gruplar arası kan laktat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her 3 grupta da postoperatif 60. dakikadaki kan kortizol düzeylerinde premedikasyon öncesi bazal değerlere oranla istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler kaydedildi ( $p<0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda Grup I ve II'deki yükselmeler III'e oranla anlamlı olarak düşük kaydedildi ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak, klonidinin anksiyetenin giderilmesi, anestezi maliyetinin azaltılması, entübasyona hemodinamik yanıtın baskılanması, stres yanıtı olumlu katkısı ve hemodinamik açıdan stabilitenin sağlanması açısından premedikasyonda oral diazepamı iyi bir alternatif olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Klonidin, diazepam, premedikasyon, stres yanıt

## SUMMARY

### The Effect of Oral Clonidine and Diazepam Premedications on Stress Response, Anesthetic Requirements and Haemodynamic Parameters in TIVA with Propofol

60 females patients in ASA I-II groups under going total abdominal hysterectomy, randomized into 3 groups and premedicated orally with 5 mg/kg clonidine, 0.1 mg/kg diazepam and 20 mg famotidine tablets respectively. 10-points visual analogue scale (VAS) was recorded before and after premedication. During anesthesia induction, after 60 sec later of 2 mg/kg fentanyl administration, propofol was given till the lost of eyelash reflex and cooperation in all patients. Endotracheal intubation was provided by 0.1 mg/kg vecuronium. In maintenance of anesthesia, 100 mg/kg propofol and 50 % N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> was used. Blood samples for glucose, cortisol and lactate levels were collected before premedication, 30. min of surgical incision and 60 min of postoperative period. Haemodynamic parameters were recorded before premedication and 5 min intervals after premedication and during surgical period. After premedication, VAS score declines were statistically significant in Group I and II compared to Group III ( $p<0.05$ ) but in Group II, VAS scores were significantly less than group III ( $p<0.001$ ).

Anesthetic requirements were significantly less in group I ( $p<0.01$ ). Blood glucose levels were significantly high related to basal values in Group II and III ( $p<0.05$ ) but the differences were not significant between these three groups ( $p>0.05$ ). Blood cortisol levels were significantly high related to basal levels on 60 min of postoperative period in all groups ( $p<0.05$ ). Rising of blood cortisol levels in Group I and II were significantly less compared to Group III ( $p<0.05$ ). As a result, it's concluded that clonidine could be a good alternative to oral diazepam in premedication because of the reducing anxiety, cost, stress response to endotracheal intubation and surgery beyond the haemodynamic stability.

**Key words:** Clonidine, diazepam, premedication, stress response

Preoperatif dönemde tercih edilecek premedikasyon ajanının hastada anksiyetenin giderilmesi, sedasyon ve hemodinamik açıdan stabilite sağlamasının yanısıra anestezi ve cerrahi girişime bağlı stresin metabolik göstergesi olan kan glukoz, kortizol ve laktat düzeylerini de kontrol altına alabilme özelliği olmalıdır (1,2).

Klonidin, antihipertansif, anksiyolitik, sedatif ve analjezik özelliklere sahip santral etkili bir alfa-2 adrenoseptör agonist ajandır. Ağız ve mide sekresyonlarını azaltması ile birlikte antiemetik özellikleri de premedikasyonda kullanımında avantaj sağlamaktadır. Diazepam, benzodiazepin grubunda, anksiyolitik, sedatif, amnezik ve antikonvülzan etkilere sahip bir ajan olup uzun yıllardır anestezi uygulamalarında premedikasyon amacıyla kullanılmaktadır (3,4).

Bu çalışmada, propofol ile TİVA uygulanan abdominal histerektomi operasyonlarında premedikasyonda kullanılan oral klonidin ve diazepamın hastanın anksiyete skorlarına, anestezi gereksinimine, hemodinamik parametrelere, kan glukoz, kortizol ve laktat düzeylerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

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 hastaların bir gün önce fizik muayeneleri yapılarak, laboratuvar bulguları değerlendirildi ve çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı.

Hastaların sabah ilk olgu olarak operasyona alınmasına dikkat edildi. Premedikasyon odasına alınan hastalara 20 G branül ile her iki kolun antekubital bölgesinden 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. 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 (SpO<sub>2</sub>) değerleri kaydedildi.

Hastalar rasgele 3 gruba ayrıldı ve birinci gruba (Grup I, n=20) 5 mg/kg klonidin tablet, ikinci gruba (Grup II, n=20) 0,1 mg/kg diazepam tablet, üçüncü gruba (Grup III, n=20) 20 mg famotidin tablet oral yoldan verilerek 30. dakikada VAS, KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO<sub>2</sub> değerleri yeniden kaydedildi. Premedikasyonun 60-90 dakikasında hastalar operasyon

odasına alınarak monitörize edildi. Operasyon başlamadan önce VAS, KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO<sub>2</sub> değerleri yeniden değerlendirildi. İndüksiyon öncesi, tüm hastalara 2 mg/kg intravenöz bolus fentanil, 60 saniye sonra verbal yanıt ve kirpik refleksi kaybolana kadar propofol verilerek induksiyona başlandı. 0.1 mg/kg vekuronyum ile 120. saniyenin sonunda, aynı çalışmacı tarafından entübasyon sağlandı, 45 saniye içinde entübe edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Entübasyon öncesi ve sonrası 1. dk, sonrasında beşer dakika aralıklarla KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO<sub>2</sub> değerleri yeniden kaydedildi. Her üç grupta da anestezi idamesine 100 mg/kg/dk propofol ve % 50 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O karışımı ile devam edildi. Gereklikçe 1 mg/kg fentanil ve 0.03 mg/kg vekuronyum bolus yapıldı. TV:8 ml/kg ve Fr:12/dk ile ETCO<sub>2</sub> 35-40 mmHg olacak şekilde volüm kontrollü mekanik ventilasyon sağlandı.

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 mg/kg fentanil İV bolus yapıldı. ETCO<sub>2</sub> 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. Operasyonun sonlanmasıyla 1 mg/kg diklofenak sodyum (im) ve 1.5 mg/kg tramadol HCl (iv) ile postoperatif analjezi sağlandı ve kas gevşeticinin etkisi geri döndürülerek hastalar ekstübe edildi. Ekstübasyondan sonra 60. dakikada kan şekeri, laktat ve kortizol seviyeleri için yeniden kan örnekleri alındı. Tüm kan örnekleri için serum gitmeyen koldaki branül kullanıldı. Kan şekeri ve kan laktat ölçümleri hasta başında yapıldı. Kan kortizol ölçümleri için, kuru tüpe alınan 5 ml kan örneği, Elecsys 2010 analizörü ile "kemilüminometrik enzim immunassay" tekniği ile Roche Diagnostics (no: 1875116) kit kullanılarak yapıldı.

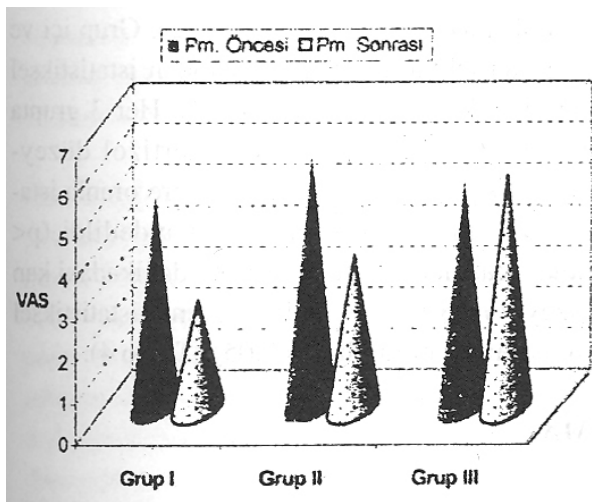
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı. Grup içi parametrik verilerin kendi aralarında karşılaştırılmasında Anova, gruplar arası karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Anksiyete (VAS) skorlarının grup içi değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi (non-parametrik anova), gruplar 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, p>0.05 anlamsız, p<0.05 anlamlı, p<0.01 ileri düzeyde anlamlı, p<0.001 çok ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Grup I ve II'de premedikasyon sonrasındaki anksiyete değişikliklerinde, öncesindeki

değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedilirken ( $p<0.05$ ), Grup III'de VAS skoru artış göstermekle birlikte, istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu. Premedikasyon öncesi VAS skorları arasında gruplar arası anlamlı fark bulunmazken, premedikasyon sonrasında Grup I'de II'ye göre anlamlı ( $p<0.05$ ), III'e göre çok ileri düzeyde anlamlı azalmalar kaydedildi ( $p<0.001$ ). Grup II'deki azalma ise III'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 1).

Propofolün toplam indüksiyon dozu Grup I'de  $1.867\pm 0.25$  mg/kg, Grup II'de  $2.202\pm 0.43$  mg/kg, Grup III'de  $2.127\pm 0.29$  mg/kg bulundu. Kullanılan propofol dozu Grup I'de, II ve III'e göre anlamlı olarak az bulunurken ( $p<0.05$ ), Grup II ve III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Perfüzyonda kullanılan propofol dozları ortalaması Grup I'de  $81.66\pm 11.64$  mg/kg/dk, Grup II'de  $114.17\pm 14.42$  mg/kg/dk, Grup III'de  $110.12\pm 18.22$  mg/kg/dk bulundu. Grup I'de gereken propofol perfüzyon dozu, Grup II ve III'e göre azalma yönünde ileri derecede anlamlıyken ( $p<0.01$ ), Grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hemodinamik stabilizasyon için, Grup I'de toplam 5, Grup II'de 8, Grup III'de 10 kez ek doz propofol yapıldı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup I'de toplam 2, Grup II'de 5, Grup III'te 7 kez ek doz narkotik gerekti, ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 1. Grupların anksiyete düzeyleri.

Gruplar hemodinamik veriler açısından değerlendirildiğinde, KAH, premedikasyon öncesi değerlere oranla, Grup I'de, entübasyon öncesi ve tüm ölçümlerde, istatistiksel olarak anlamlı düşmeler kaydedildi ( $p<0.05$ ). Grup II'de entübasyon sonrası 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60 ve 90. dakikalardaki, ( $p<0.05$ ). Grup III'de ise 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, indüksiyon 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.

Gruplar, kendi içlerindeki SAB değişiklikleri açısından değerlendirildiğinde, Grup I'de, entübasyon öncesi ve sonrasındaki SAB değerleri, bazal değerlere 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.

Grup içi DAB değerlerinde, 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 anlamlı 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.

Grup içi OAB verilerinin 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 ( $p<0.05$ ).

**Tablo 2. 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. dk	122.73±11.32	98.18±19.60	102.18±14.87
Postoperatif 60. dk	130.54±13.66	129.09±16.28*	126.98±20.23*

\* $p<0.05$  grup içi anlamlı fark

**Tablo 3. Grupların kan laktat düzeyleri (mg/dL) (ort±SS).**

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

**Tablo 4. Grupların kan kortizol düzeyleri (mg/dL) (ort±SS).**

	Grup I	Grup II	Grup III
Premedik. öncesi	513.18±81.53	493.88±172.99	522.71±251.35
Cerr. sonrası 30. dk	530.46±103.08	500.56±202.43	639.34±213.01
Postoperatif 60. dk	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 ve gruplar arasında SpO2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Grup I'de cerrahi sonrası 30. ve postoperatif 60. dakikalardaki kan glukoz değerleri bazal değere oranla artış kaydetmekle birlikte istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu. Grup II ve III'de ise cerrahi sonrası 30. dakikadaki glukoz düzeyleri bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı değilken, postoperatif 60. dakikadaki yükselmeler anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Grup içi ve gruplar arası kan laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Her 3 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 ( $p<0.05$ ) (Tablo 4).

## 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 (5).

Diazepam oral, im ve iv kullanımı olan anksiyolitik, antikonvülzan, sedatif ve kas gevşetici özelliklere sahip bir ajandır (6). 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 (7). Kirvela ve ark., oral diazepamın subjektif kriterlerde (halsizlik, korku, anksiyete, ağız kuruluğu) ve özellikle metabolik yanıtların (enerji ihtiyacı, O<sub>2</sub> tüketimi) baskılanmasında premedikasyondaki üstünlüğünü göstermişlerdir (8). 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 (9). İmai ve ark. da, oral klonidin (150 mg/kg) ve diazepam (10 mg) verilen hastalarda premedikasyon sonrası VAS skorlarında anlamlı azalmalar kaydetmişlerdir (10).

Oral klonidin premedikasyonunun propofolün indüksiyon dozunu azalttığı, ancak uyanma zamanını uzattığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (11-14). Propofolün total dozunun klonidin premedikasyonu ile azaltılabileceği, böylece maliyetin düşeceği iddia edilmiştir. Guglielminotti ve ark., 5 mg/kg tek doz klonidin ile total propofol ihtiyacında % 14.5, ek doz propofol ihtiyacında % 52.2 oranında azalma kaydetmişlerdir (13). İmai ve ark., 2.7 mg/kg oral klonidinin propofolün infüzyon hızında azalma ile beraber total ihtiyacı da düşürdüğü sonucuna varmışlardır (10). Çalışmamızda da, klonidin grubunda kullanılan toplam propofol miktarı, diazepam ve kontrol grubuna oranla daha az bulundu ( $p<0.001$ ).

Oral klonidin premedikasyonu ile opioidlerin postoperatif analjezik etkisinin uzadığı ve perioperatif opioid ihtiyacında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (15-17). Farklı dozlarda klonidin premedikasyonu ile diazepam premedikasyonunun fentanil gereksinimini çok farklı etkilemediği gösterilmiştir (10). Ghignone ve ark., anestezi derinliğini EEG ile takip ederek klonidin ile premedike edilen grupta fentanil dozunun ciddi şekilde azaldığını, laringoskopi ve entübasyona hiperdinamik yanı-

tın oldukça iyi baskılandığını kaydetmişlerdir (18). Çalışmamızda, ek doz narkotik gereksinimi klonidin ve diazepam gruplarında kontrol grubuna oranla az olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Nishikawa ve ark., oral klonidin premedikasyonu ile laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtların baskılanabildiğini göstermişlerdir (19). 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 vazokonstriktör ajanlar kullanmadan operasyonların sonlandırıldığını göstermişlerdir (10). Cevheroğlu ve ark., klonidin grubunda indüksiyon sonrası hem sistolik ve diastolik kan basıncı hem de KAH'daki düşüşü plasebo grubuyla kıyaslandığında belirgin olarak anlamlı bulmuşlardır (9). Klonidinin yüksek dozda kullanımı ile (4-4.5 mg/kg) OAB'de daha erken ve belirgin azalmalar olduğu ve müdahale edilme sınırlarına indiği bildirilmiştir. Düşük dozlarda ise (2-2.5 mg/kg) yaşlı hastalarda bile ciddi yan etkilere yol açmadan çok iyi tolere edildiği gösterilmiştir (20). Oral klonidin premedikasyonu ile kranio-tomilerde bile, çivili başlık yerleştirilmesi sırasında görülen ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı yükselmelerinin önlenebileceği iddia edilmiştir (21). Çalışmamızda, klonidin grubunda KAH değerleri bazal değerlere göre entübasyon sonrası ve peroperatif dönemde uzun süre düşük seyretti ( $p<0.05$ ), diazepam grubunda ise entübasyona alınan sempatik yanıtın 15-20. dakikadan sonra stabil olduğu görüldü. SAB, DAB ve OAB değerlerinde klonidin öncesi değerlere göre entübasyon sonrası ve peroperatif dönemde anlamlı düşmeler kaydedildi ( $p<0.05$ ). Laringoskopi ve entübasyona yanıtın klonidin grubunda, diazepam ve kontrol grubuna oranla daha iyi baskılandığı gözlemlendi ( $p<0.01$ ).

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 (22). 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 (23). Monk ve ark., cerrahi uyarıya hemodinamik ve hormonal yanıt açısından

TİVA ile dengeli anestezi arasında fark olmadığı görüşünü savunmuşlardır (24). Alfa-2 agonistlerin preanestetik dönemde kullanımıyla sempatoadrenal akışın azaldığı, cerrahi uyarıya bağlı stres cevabın baskılanabildiği ve adrenal medulladan katekolamin salınımının düzenlendiği bilinmektedir (25). Lyons ve ark., pelvik cerrahi öncesi verdikleri 3 mg/kg iv klonidinin peroperatif kan şekeri değerlerinin kontrol grubuna oranla daha iyi kontrol altına alınabildiğini göstermişlerdir (26).

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 değerine anlamlı şekilde altında olduğunu, kontrol grubu ile aralarındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (26). 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 (27). Çalışmamızdaki kan laktat düzeyleri, her 3 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). Propofolün kortikosteroid sentezini etkilemediği ve ACTH stimülasyonuna normal yanıtı değiştirmedeği bildirilmiştir (5). Demirbilek ve ark., propofol ve sevofloran ile 2 ayrı anestezi yöntemi uyguladıkları hasta gruplarında ACTH ve kortizol düzeylerinde entübasyon ve insizyon sonrası değerlerde değişiklik kaydetmemişlerdir (28).

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 (24). Propofol ile intra-

venöz anestezinin tek başına kortizol sentezinin uyarılmasını baskılayamadığı görüşü Van Hemelrijck ve ark. tarafından da benimsenmiştir (5). Oral klonidin premedikasyonu ile proinflatuar sitokinlerden İL-6, İL-1 ve TNF'ün yanı sıra ACTH ve plazma kortizol seviyelerinde belirgin azalmalar kaydedildiği bildirilmiştir (29). Bizim kan kortizol değerlerimizde her 3 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 ( $p<0.05$ ). Sonuçlarımız literatürde belirtilen görüşlerle paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızdaki dozlarda klonidin, preoperatif anksiyetenin giderilmesi, kullanılan toplam propofol miktarını düşürerek maliyeti azaltması, entübasyona hemodinamik yanıtı baskılaması, stres yanıtına olumlu katkısı 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. Anaesthesia, 2nd ed., Oxford: Blackwell scientific publication, vol 1, p.595, 1996.
2. Lichtor JL, Zacny JP, Miller RD: Psychological preparation and preoperative medication. Anesthesia 4th ed. Newyork: Churchill Livingstone inc; chp 28, 1994.
3. Fee JPH, Mcaughey W: Preoperative preparation, premedication and concurrent drug therapy. Anaesthesia. 2nd ed. Oxford, Blackwell scientific publication; vol 1, 677, 1996.
4. Maze M, Tranquilli, W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. Medical intelligence article. Anesthesiology 74:581, 1991.
5. Van Hemelrijk J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heys W: Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. Anesth Analg 80:573, 1995.
6. Goodchild CS: GABA receptors and benzodiazepines. Br J Anaesth 71:127, 1993.
7. Wikinski S, Lombardo M, Medina JH, et al: Lack of anxiolytic effect of diazepam in pre-anaesthetic medication. Br J Anaesth 72:694, 1994.
8. Kirvela OA, Kanto JH: Clinical and metabolic responses to different types of premedication. Anesth Analg 73:49, 1991.
9. Cevheroğlu D, Özcan B, Bilgin H: Klonidin ve diazepamın preoperatif dönemde sedasyon, anksiyete, amnezi ve hemodinami üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Anestezi 8(1):19, 2000.
10. İmai Y, Mammoto T, Murakami K, et al: The effects of pre-anesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 10:659, 1998.
11. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T: Oral clonidine premedication reduces induction dose and prolong time from propofol-nitrous oxide anesthesia. Can J Anaesth 46(9):894, 1999.
12. Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, et al: Total IV anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements for propofol and the

effect of premedication with clonidine. Br J Anaesth 65(2):157, 1990.

**13. 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 80(6):733, 1998.

**14. Marinangeli F, Cocco C, Ciccozzi A, et al:** Haemodynamic effects of intravenous clonidine on propofol or thiopental induction. Acta Anaesthesiol Scand 44(2):150, 2000.

**15. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T:** Oral clonidine premedication reduces the awakening concentration of isoflurane. Anesth Analg 86:410, 1998.

**16. Uyar M, Mert S, Özyar B, et al:** Oral klonidin ve lorezapam premedikasyonunun sedatif, anksiyolitik, hemodinamik ve amnezik etkilerinin plasebo ile karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 46:166, 1996.

**17. Carabine UA, Wright PMC, Howe JP, et al:** Cardiovascular effects of intravenous clonidine. Anaesthesia 46:634, 1991.

**18. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, et al:** Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. Anesthesiology 64:36, 1986.

**19. Nishikawa T, Taguchi M, Kimura T, et al:** Effects of clonidine premedication upon hemodynamic changes associated with laryngoscopy and tracheal intubation. Masui 40(7):1083, 1991.

**20. Filos KS, Patroni O, Goudas L, et al:** A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. Anesth Analg 77:1185, 1993.

**21. Tim GC, John RC:** Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy. Anesth Analg 86:1001, 1998.

**22. Kayhan Z:** Metabolik/endokrin sistem ve anestezi. Klinik Anestezi. 2. Baskı. Logos yayıncılık, İstanbul 354, 1997.

**23. Gültekin S, Yılmaz N, Alptekin A, et al:** Üst abdominal cerrahi girişim uygulanan hastalarda cerrahi strese endokrin ve metabolik yanıtın baskılanmasında isofloran anestezisinin rolü. Türk Anest Rean Mecmuası 25:106, 1997.

**24. Monk TG, Ding Y, White PF:** Total intravenous anesthesia: Effects of opioid versus hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery. Anesth Analg 75:798, 1992.

**25. Hayashi Y, Maze M:** Alpha-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. Br J Anesth 71:108, 1993.

**26. Lyons FM, Bew S, Sheeran P, et al:** Effects of clonidine on pituitary hormonal response to pelvic surgery. Br J Anaesth 78:134, 1997.

**27. Bozkurt P, Kaya G, Altıntaş F, et al:** Systemic stress response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. Anaesthesia 55(1):5, 2000.

**28. Demirbilek S, Erk G, Reisli R, et al:** Sevofluran ve propofolün stres endokrin yanıtı etkileri. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 27:564, 1999.

**29. 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 90:1441, 2000.