

T.C
ŒIŒLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŒTIRMA HASTANESİ
I.ANESTEZİYOLOĞİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ
Œef: Uz. Dr. Sibel OBA

KLONİDİN'İN SEVOFLURAN ANESTEZİSİ ALTINDA, ORTA
SEREBRAL ARTER AKIM HIZI VE SEREBROVASKÜLER CO₂
YANITI ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Levent ŒAHİN

İstanbul, 2005

GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
ALFA 2 ADRENERJİK AGONİSTLER.....	7
.....	8
G PROTEİNLERİ.....	8
ALFA 2 ADRENERJİK RESEPTÖRLERİN ETKİ MEKANİZMALAR.....	8
ALFA 2 ADRENERJİK AGONİSTLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	8
.....	9
<i>KLONİDİN</i>	9
ALFA 2 AGONİSTLERİN KLİNİK KULLANIMI.....	12
ALFA 2 AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ.....	16
BEYİN KAN AKIMININ DÜZENLENMESİ.....	17
ANESTEZİK AJANLARIN SEREBRAL FİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ.....	18
TRANSKRANİYAL DOPPLER.....	19
MATERİYAL METOD.....	24
ŞİŞLİ ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ETİK KURULUNDAN VE ÇALIŞMAYA KATILACAK HASTALAR BİLGİLENDİRİLEREK İZİN ALINDI. GENEL ANESTEZİ İLE BEYİN CERRAHİ KLİNİĞİNDE, KRANİYAL AMELİYAT OLMAYACAK, ASA I-II GRUBU, YAŞLARI 20-60 ARASINDA DEĞİŞEN 36 HASTA PROSPEKTİF, RASTLANTISAL VE TEK KÖR OLAN ÇALIŞMA KAPSAMINA ALINDI. NÖROLOJİK, RESPIRATUAR, KARDİOVASKÜLER HASTALIĞI, RENAL VE KARACİĞER HASTALIĞI OLANLAR İLE PSİKOTROP İLAÇ KULLANANLAR ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILDI. ÇALIŞMAYA ALINACAK HASTALAR 24 SAAT ÖNCESİNDEN ALKOL, KAFEİN, TÜTÜN ALMAMALARI KONUSUNDA UYARILDILAR.	24
AMELİYAT ODASINA ALINAN TÜM HASTALARIN RUTİN MONİTÖRİZASYONU [EKG, NONİNVAZİV KAN BASINCI, PULSOKSİMETRE VE AXİLLER ISI PROBU; (PM 8060 VİTARA, DRAGER, GERMANY)] YAPILDIKTAN SONRA 20G ANGIOCATH İLE DAMAR YOLU AÇILDI. DİREKT ARTERİYEL KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VE KAN GAZI TAKİBİ İÇİN, DAHA ÖNCESİNDE TOPIKAL ANESTEZİK UYGULANILAN BÖLGEDEN 22G ANGIOCATH İLE RADİYAL ARTER KANÜLASYONU SAĞLANDI. ANESTEZİK GAZLARIN VE CO ₂ 'İN END-TİDAL KONSANTRASYONLARI (ETCO ₂) MULTİGAZ ANALİZÖRÜ (DRAGER JULIAN, GERMANY) KULLANILARAK ÖLÇÜLDÜ. HASTA ISISI İŞLEM BOYUNCA BİR ISI BATTANİYESİ KULLANILARAK 36-37 'C DE KALMASI SAĞLANDI.	24
HASTALAR ÜÇ GRUBA AYRILDI:.....	24
GRUP C (N:12)'DE OLGULARA PREOPERATİF 2 SAAT ÖNCE PREMEDİKASYON OLARAK PERORAL KLONİDİN TABLET (CATEPRASAN®) 75MCG VERİLDİ VE SEVOFLURAN ANESTEZİSİ UYGULANDI.	24
GRUP S (N:12)'TE Kİ OLGULARA PREOPERATİF 2 SAAT ÖNCE PREMEDİKASYON OLARAK PERORAL PLASEBO TABLET VERİLDİ VE SEVOFLURAN ANESTEZİSİ UYGULANDI.	24
GRUP A (N:12)'YA PREMEDİKASYON VE ANESTEZİ UYGULANMAKSIZIN MAPLESON D SOLUNUM SİSTEMİ KULLANILDI. BİR NASOCLİP TAKILMAK SURETİYLE AĞIZ YOLUYLA SOLUTULDU. SOLUNUM DEVRESİNİN EXPİRYUM KISMINA ETCO ₂ MONİTÖRİZASYONU İÇİN BAĞLANTI YAPILDI.	24
.....	26
SONUÇLAR.....	27

TARTIŞMA.....	32
---------------	----

BİZİM ÇALIŞMAMIZDA SEVOFLURAN ANESTEZİSİ UYGULANAN HASTALARDA, HİPOKAPNİ, NORMOKAPNİ VE HİPERKAPNİK KOŞULLARDA VMCA DEĞERLERİ, UYANIK BİREYLERDE Kİ DEĞERLER İLE KARŞILAŞTIRILDIĞINDA DÜŞÜK BULUNURKEN, SEREBROVASKÜLER CO2 YANITININ ETKİLEMEDİĞİ GÖRÜLDÜ. BUNUNLA BERABER SEVOFLURAN ANESTEZİSİ ÖNCESİ ORAL KLONİDİN PREMEDİKASYONU UYGULANAN HASTALARDA VMCA DEĞERİ SEVOFLURAN GRUBUNA GÖRE YALNIZCA HİPERKAPNİDE DÜŞÜK BULUNDU. HİPOKAPNİ VE NORMOKAPNİDE İSE FARKLILIK OLMADIĞI GÖRÜLDÜ. SEREBROVASKÜLER CO2 YANITI KLONİDİN GRUBUNDA ANLAMLI OLARAK DÜŞÜK BULUNDU.....	32
---	-----------

ÖZET.....	36
-----------	----

.....	37
-------	----

KAYNAKLAR.....	37
----------------	----

GİRİŞ

Modern anestezide, hastaların gerek anestezi gerekse cerrahi girişim korkularının ve heyecanlarının giderilmesi premedikasyondaki temel hedeflerdendir. Aynı zamanda premedikasyonla intraoperatif hemodinaminin stabilize edilebileceği gösterilmiştir (1,2). Bugüne kadar pek çok ilaç bu amaçla kullanılmıştır. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan ajanlardan biri de klonidindir.

Klonidin α_2 adrenerjik agonisti olan bir antihipertansif ajandır. Santral analjezik, sedatif ve sempatik inhibitör etkilerinden dolayı rejyonel ve genel anestezide adjuvan olarak kullanılır (3). Klonidin preanestezik medikasyonda oral olarak verilerek gerekli anesteziklerin, idame doz gereksinimlerini azaltır ve hemodinamik stabiliteyi düzenlerler (4,5). Ayrıca serebral arteryal vazokonstriksiyona neden olarak, serebral arter akım hızını azaltırlar (6,7).

Bir α_2 adrenerjik agonisti olan dexmedetomidin klonidinden 10-100 kat daha selektiftir. Dexmedetomidinin sağlıklı insanlarda ve halotan anestezisi uygulanan köpeklerde serebral kan akım hızını azalttığı gösterilmiştir (8,9).

Kedilerdeki pentobarbital anestezisinde klonidinin serebral kan akımını ve serebral kan akımının CO₂'e olan cevabını azalttığı ve serebral sirkülasyonun düzenlenmesinde α_2 adreno reseptörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (10). İnsan çalışmalarında uyanık bireylerde

klonidin serebral kan akımını, orta cerebral arter akım hızını ve serebrovasküler CO₂ yanıtını azaltmıştır (11).

Transkranyal Doppler Ultrasonografi sürekli ve noninvaziv olarak orta serebral arter akım hızını ölçebilecek bir tekniğe sahiptir. Her ne kadar orta serebral arter akım hızı mutlak serebral kan akımını yansıtmasa da, cerebral arter akım hızındaki değişiklikler cerebral kan akımındaki değişikliklerle doğru orantılıdır (12). Bu yüzden CO₂'e yanıt olarak gelişen serebrovasküler değişiklikleri değerlendirmek için transkranyal doppler ultrasonografi geçerliliğini kanıtlamış bir yöntemdir (13).

Çalışmamızda α_2 adrenerjik agonist olan ve premedikasyon olarak kullanılan oral klonidinin, sevofluran anestezisi altında, orta serebral arter akım hızı ve serebrovasküler CO₂ cevabı üzerine olan etkilerini transkranyal doppler ultrasonografi kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Anestezi uygulanacak kişilerin daha yakından tanınması, uygulanacak anestezi yönteminin seçimi ve buna yönelik hazırlıkların başlatılması, anestezi riskinin belirlenmesi, hastanın optimum koşullarda cerrahi girişime alınabilmesi, hastanın fizik ve psikolojik durumunun değerlendirilmesi, farmakolojik ve terapötik öyküsünün alınması gibi preoperatif dönemde yapılan hazırlıklar premedikasyon başlığı altında toplanır (3,4).

Premedikasyonda yapılacak ilk işlerden biri, hastalarda görülebilecek psikolojik bozuklukların ve nedenlerinin saptanması, gereken psikolojik yardımlarda bulunulmasıdır. hastada yanlış tanı alma ve tedavi ediliyor olma endişesi, anesteziye uyanamama korkusu, yabancı bir ortamda bulunma gibi nedenlerle değişik derecelerde anksiyete bulunabilir. Anestezi ve cerrahi de tek başına stres oluşturan endokrin ve metabolik değişikliklere yol açarlar.

Premedikasyonun amaçları şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Anksiyeteyi gidermek
- 2- Sedasyon
- 3- Otonomik sinir sisteminin refleks cevabının önlenmesi.
- 4- Amnezi
- 5- Ağrı eşiğini yükselterek analjezi
- 6- Antisiyolitik etki
- 7- Gastrik sıvı volümünü azaltmak ve pH 'ı artırmak
- 8- Antiemetik etki
- 9- Anestezik ihtiyacının azaltılması
- 10 -Anestezi komplikasyonlarının önlenmesidir (3-5).

Bir cerrahi girişimin hangi tip anestezi ile yapılacağına ,premedikasyonda uygun ilaçların seçimine ve dozajına karar verilirken dikkate alınması gereken etkenler vardır.

Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1- Hastanın yaşı ve ağırlığı
- 2- ASA sınıflandırması
- 3- Anksiyete düzeyi
- 4- Yandaş hastalıklar ve almakta olduğu tedavi
- 5- Daha önce ameliyat olup olmadığı, anestezi alıp almadığı
- 6- Cerrahi girişimin tipi, yeri ve süresi

7- Sistem muayenelerinde saptanan patolojik bulgular, herhangi bir ilaca alerjisi olup olmadığı

8- O günlerdeki arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve hemoglobin değeri

9- Yatan hasta veya poliklinik hastası olup olmadığı

10- Elektif veya acil cerrahi olup olmadığı

11- Hastanın isteği (3-5)

Anesteziyolog böylece hastayı tüm özellikleri ile tanımış olarak cerrahi girişim öncesi verilecek premedikasyon ajanına ve cerrahi girişimin hangi tip anestezi ile yapılacağına karar verir.

Günümüzde pek çok ilaç grubu premedikasyon amacıyla kullanılmaktadır. Alfa 2 adrenerjik reseptör agonistleri de son yıllarda kullanımı ajanlardandır.

ALFA 2 ADRENERJİK AGONİSTLER

1948'de Ahlquist adreno reseptörleri alfa ve beta olmak üzere, iki subgruba ayırmıştır. Bundan 20 yıl sonra Londs ve ekibi de alfa ve beta reseptörleri alfa I, alfa2 ve beta I, beta 2 olmak üzere sub tiplere ayırmışlardır (14).

İlk farmakolojik şemalarda alfa 2 adreno reseptörler, presnaptik lokalizasyonlu olarak düşünülmüştür. 1977'de alfa 2 reseptörlerin fonksiyonu lokalizasyonundan bağımsız olarak düşünülmüş ve alfa 1 ler eksitator, alfa 2 ler ise inhibitör olarak açıklanmıştır. Bu fonksiyonel sınıflandırmanın tam olarak doğru olmadığı görülmüştür. Tüm alfa 2 reseptörler inhibitör olmadığı gibi, vasküler düz kasta alfa 1 reseptörler gibi vazokonstriksiyonu stimüle ettikleri bildirilmiştir. Güncel kaynaklarda, alfa 2 adreno reseptörlerin hem presnaptik hem de postsnaptik yerleşim göstererek farmakolojik etkilerinde kompleks bir profil oluşturdukları rapor edilmektedir (15).

Moleküler biyolojik, otoradyografik veya farmakolojik özellikler temel alınarak alfa 2 izoreseptörler için 3 ayrı sınıflandırma yapılmıştır. Moleküle biyolojik sınıflamada reseptör genlerinin lokalizasyonu temel alınmıştır; alfa 2 C2, alfa2 C4, alfa2 C10 (1,14).

G PROTEİNLERİ

Bu proteinler ayrı ayrı mekanizmalarla transmembran işaretleyici olayının (signaling) ilerlemesine, gelişmesine yardımcı olurlar. Bunu da bir transmembran iyon kanalı veya intraselüler ikinci bir haberci topluluğu ile gerçekleştirirler. 20' den fazla spesifik G proteini vardır. Alfa alt birimlerdeki bu farklılıklara rağmen uyanlar her adrenerjik reseptör tarafından tek bir cevap şeklinde algılanır. Son olarak da alfa 2 adreno reseptörlerle birlikte Gi 1-3 ve G 0'ı içeren en az 4 farklı G proteini vardır.(1,10)

ALFA 2 ADRENERJİK RESEPTÖRLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Tüm alfa 2 adrenerjik reseptörler adenil siklazı inhibe ederek etki gösterirler. cAMP' deki azalma, cAMP'ye bağlı protein kinazın stimülasyonunda azalmaya neden olur ve sonra da hedef düzenleyici proteinin fosforilasyonunda azalma ile sonuçlanır. Ancak bir çok durumda, cAMP'deki bu azalma alfa 2 adreno reseptörlerin etkilerinden tam olarak sorumlu değildir. Potasyumun aktive olmuş kanallardan dışarıya doğru akması uyarılabilir membranları hiperpolarize edebilmekte ve süprese olmuş nöronlarda etkili bir uyarıya neden olabilmektedir.

Alfa 2 adreno reseptör stimülasyonu kalsiyumun sinir terminallerine girişini de süprese ederek nörotransmitterlerin salınımını inhibe edebilmektedir (1,10,15).

ALFA 2 ADRENERJİK AGONİSTLERİN SINIFLANDIRILMASI

Alfa 2 adrenerjik agonistler 3 grupta toplanabilir;

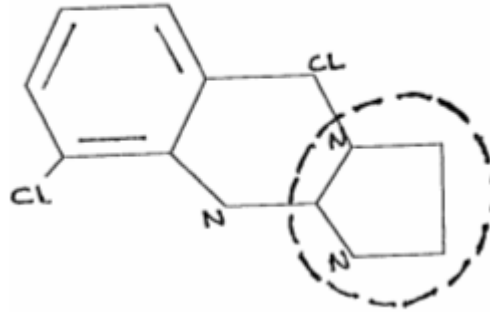
- 1 -Feniletilaminler (alfa metilnorepinefrin)
- 2- İmidazolinler (klonidin, dexmedetomidin)
- 3- Oxaloazepinler (azepexole) (1).

KLONİDİN

Klonidin alfa 2 reseptörler için selektif bir agonisttir ve seçicilik oranı alfa 2 / alfa 1'e göre 200 / 1 dir. Dexmedetomidin ise klonidinden çok daha selektif olup daha güçlü bir alfa 2 reseptör agonistidir. Seçicilik oranı 1600/ 1 dir (1,14,15).

Klonidin'in farmakokinetiği:

Klonidin'in oral yoldan absorpsiyonu hızlı ve tamdır. 50-60 dakikada maksimum plazma seviyesine ulaşır.Klonidin 'in absorpsiyonu transdermal yolla da olabilir, ancak kan düzeyi terapötik seviyeye 2 günden önce ulaşmaz. Klonidin'in eliminasyon yarı ömrü 9 - 12 saattir. Klonidin %50 oranında karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür, % 50'si de böbreklerle değişmeden atılır (10,15). Klonidin'in açık formülü



Klonidin'in açık şekli

Klonidin'in opioidlerle ilişkisi:

Alfa 2 adrenoreseptör ve opiat reseptör agonistleri, benzer farmakolojik etkiler gösterirler. Mü opioid agonistleri (fentanil) ve alfa 2 agonistler (klonidin) farklı nöronal reseptörleri etkilemelerine karşın , analjezi ve sedasyonda benzer terapötik etki gösterirler. Çünkü bu reseptörlerin beyindeki lokalizasyonları benzerdir ve ortak postreseptör mekanizmalara sahiptirler. Bu 2 reseptör G proteinlerini etkileyerek aynı mekanizmayı

harekete geçirirler. G proteinleri, nöronal membranlardaki potasyum kanallarını açarlar. Postsnaptik membrandaki potasyum kanallarının açılması hücre dışına potasyum çıkışına neden olur ve böylece hücre hiperpolarize olur. Bu durumda hücre eksitatuvar uyarılara cevap vermez. Nöron depolarize olur ve sonuç olarak transmitter salınımı olmaz (10,11).

Sonuçta alfa 2 ve Mü opioid reseptörleri ;

1-Beyinde aynı lokalizasyonda, muhtemelen aynı ve benzer nöronlarda yerleşim gösterirler.

2-Aynı "spinal transducer"e bağlanabilirler.

3-bu "spinal transducer" mekanizması da aynı efektör mekanizmaya (potasyum kanalı) bağlıdır (14).

ALFA 2 ADRENORESEPTÖRLERİN ARACILIK ETTİĞİ FİZYOLOJİK OLAYLAR.

Nöroendokrin Sistem: Alfa 2 adrenerjik agonistleri, sempatoadrenal akımı inhibe ederler. Böylece klonidin verilmesi ile dolaşımdaki norepinefrin miktarı azalır ve katekolamin metabolitlerinin idrardaki miktarı azalır (11). klonidin, midazolin yapısından dolayı steroidogenezisi de inhibe edebilir (16). Klonidin ACTH salınımını da inhibe eder, böylece cerrahi stimülasyonla artmış kortizol seviyesi klonidin tedavisi ile azaltılabilmektedir (16). Alfa 2 agonistler, Langerhans adacıklarına direkt etki ile insülin salınmasını inhibe ederler. Klinik olarak, bu etki oldukça kısa sürdüğünden hiperglisemiye yol açmaz. Alfa 2 agonistler büyüme hormonu salınımını da arttırırlar. Bu etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın, büyük olasılıkla hipofiz hücrelerindeki postsinaptik etki ile açıklanmaktadır (8).

Kardiyovasküler Sistem: Vasküler postjunctional alfa 1 ve alfa 2 reseptörler hem atriyal hem de venöz damarlarda yer alırlar ve sinirsel uyarılardan bağımsız olarak vazokonstriktif etki gösterirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile hücre içine kalsiyum girişi gerçekleşir ve sonuçta hücre içi kalsiyum vazokonstriksiyonu sağlar. Alfa 2 agonistler, endotelial kaynaklı gevşetici faktörlerin salgılanmasında rol oynadıkları için alfa 2 adreno reseptörlerle ortaya çıkan vazokonstriktör cevabın *invivo* olarak gösterilmesi oldukça zordur.

Alfa 2 agonistler kalpte;

1-Santral olarak sempatik tonusu azaltırlar (CNS postsinaptik reseptöre etki ile)

2-Sempatik sinir terminalinden noradrenalin salınımını azaltırlar.(prejunctionel sempatik sinir terminali reseptörüne etkiyle).

3-Belirgin olarak koroner kan akımını değiştirirler (vasküler reseptörlere etki ile ve santral olarak sempatik akımın azaltılmasıyla) (9).

Böylece miyokardın oksijen ihtiyacını azaltırlar. Klonidin miyokard infarktüsü ve iskemisi tedavisinde de kullanılmaktadır (9).

Solunum Sistemi: İnsanlarda yapılan çalışmalarda, opioidlerle karşılaştırıldığında klonidin'in minör respiratuar etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca opioidlerle alfa agonistler arasında solunum depresyonları etkisi açısından herhangi bir sinerjizm bulunamamıştır. Klonidin'in hava yolları üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Çalışmalar hem bronkodilatasyon hem de bronkokonstriksiyon oluştuğunu göstermektedir. (17,18).

Renal Sistem: Hayvanlar üzerinde yapılan tüm deneysel çalışmalarda, alfa 2 agonistlerin diürezi arttırdıkları gözlenmiştir. Bu diüretik etki, yapılan çalışmalarda vakadan vakaya mekanizma farklılığı göstermiştir. Örneğin alfa 2 agonistler insanlarda ADH salınımını inhibe ederken sıçanlarda bu etki gözlenmemiştir. ADH'nun renal tübülülere olan etkisi alfa 2 agonistlerce bloke edilir. Alfa 2 agonistlerin glomerüler filtrasyon hızını arttırdığı düşünülmüş fakat bu etkinin mekanizması anlaşılamamıştır. Bu etkinin renin salınımını inhibisyonu ve atrial natriüretik peptidin salınımının kolaylaşması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (1,18).

Gastrointestinal Sistem: Tükrük salınımı alfa 2 agonistler tarafından azaltılmaktadır. Prejunctional alfa 2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu parietal hücrelerden vagal uyarımla gerçekleşen gastrik asit salınımının inhibe olmasına yol açar. Buna rağmen insanlarda gastrik pH'da herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Alfa 2 agonistler ayrıca vagal uyarı ile meydana gelen mide ve ince bağırsak hareketlerini de azaltmaktadır (1,14,19).

Uterus: Alfa 1 reseptörlerin miyometriyumda kontraksiyon, alfa 2 reseptörlerin ise rölaksasyon yaptıkları düşünülmüşse de, alfa 2 reseptörlerin miyometriyumdaki fonksiyonel görevleri tam olarak bilinmemektedir (1).

Hematolojik Sistem: Bir Alfa 1 ve alfa 2 agonisti olan epinefrin, insanda trombosit agregasyonu yapar. Bu etki daha çok alfa 2 reseptörlerle olmaktadır. Çünkü yohimbin ile bu etki bloke edilebilmektedir. Klonidin tek başına trombosit agregasyonu oluşturamaz ,fakat epinefrinin oluşturduğu agregasyonu bloke eder. Diğer sentetik alfa 2 agonistler epinefrine benzer etki oluştururlar. Alfa 2 agonistlerin sistemik kullanımında ikili etki ortaya çıkar;

- 1- direkt trombosit agregasyonunun artışı
- 2- plazma epinefrinini azaltarak trombosit agregasyonunun azaltılması (1).

Santral Sinir Sistemi:Alfa 2 agonistler sedasyon yaparlar. EEG'de uykunun evre 1 ve 2 sini uzattığı ve REM'i azalttığı gösterilmiştir. Klonidin düşük dozda anksiyolitik (alfa 2 etki) yüksek dozda ise anksiyojenik (alfa 1 etki) etkilidirler (bifazik etki). İnsanda panik halinin tedavisinde ilk verildiğinde klonidinin sedatif etkisi görülmektedir, kronik kullanımında sedatif etkisi ortadan kalkar bu da ilaca karşı tolerans gelişmesi nedeniyledir. Alfa 2 agonistler bellek üzerine de etkilidirler, belleği artırıcı etkisi vardır. Alfa 2 agonistlerin güçlü analjezik etkileri vardır, ancak bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1,10).

ALFA 2 AGONİSTLERİN KLİNİK KULLANIMI

Hipertansiyon: Klonidin, arteriyal hipertansiyonda 25 yıldır kullanılmaktadır. Renal ve renovasküler kaynaklı hipertansiyonlarda yanıt oranı % 70 'in üzerinde olmasına karşın yan etkileri oldukça azdır. En ağır yan etkileri ağız kuruluğu ve sedasyondur. Bu yan etkiler ilacın kullanımını azaltmıştır. Kalp hızını düşürmesine karşın, ne semptomatik bradikardi ne de ortostatik hipotansiyon oluşur. En önemli yan etkisi, uzun kullanımlardan sonra ani olarak ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan geri çekilme sendromudur (1,2,6).

Konjestif Kalp Yetmezliği: Alfa 2 agonistler afterload'u azaltır,sempatolitik etkileri kalp yetmezliği tedavisinde faydalıdır. Ancak oral olarak verilen klonidin etkili değildir (6,10).

Angina Pectoris: Klonidin 'in stabil angina pectorisli hastalarda egzersiz toleransını % 68 artırdığı, nitrogliserin ihtiyacını % 45 azalttığı gösterilmiştir (9,14).

Miyokard İnfarktüsü: Araştırmacılar, klonidin'in infarktüs alanını küçülttüğünü düşünmüşler, ancak ilacı aniden kesmenin istenmeyen reaksiyonlara yol açabileceğine dikkati çekmişlerdir (9,14).

Opioid Bağımlılığı: Alfa 2 agonistler ve mü opioid reseptörleri G proteinlerini etkileyerek aynı iyon kanalları (potasyum kanalları) üzerinden etki gösterirler. Hem mü opioid hem de alfa 2 agonistler locus coeruleus ve C1 sahasında (rostral ventrolateral medulla) beraber bulunurlar. Opioid ve alfa 2 agonistler locus coeruleusda birbirinden ayrı bağımsız reseptör bulundurmalarına karşın locus coeruleus hücreleri üzerinde benzer etki mekanizmaları ile depresan etki yaparlar.

Son zamanlarda araştırmacılar klonidin'in, opioid kesilme sendromunun fizyolojik ve psikolojik etkilerini azalttığını göstermişlerdir. Alfa 2 agonistler opioid bağımlılığının akut tedavisinde kullanılır (1,11,20).

Nonopioid ilaç bağımlılığı: Kronik benzodiazepin ve alkol kullanımında ortaya çıkan yoksunluk durumlarında klonidin başarı ile kullanılmaktadır. Klonidin alkol kesilme sendromunda ve bulantı kusmayı önlemede klordiazepoksit'ten daha etkilidir. Daha önceki çalışmalarda klonidin'in anksiyete, irritabilite, gerginlik ve huzursuzluğu azalttığı ve sigarayı bırakanlarda şiddetli sigara içme arzusunu baskıladığı rapor edilmiş ancak daha sonraki çalışmalarda sigarayı bırakanlarda içme isteğini baskılamada ilk bir haftada etkili olduğu uzun süre kullanımda ise etkisiz olduğu gösterilmiştir (1,10).

Diğer Psikiyatrik Hastalıklar: Klonidin anksiyete, panik ve manik ataklarında kullanılır. Potansiyel olarak antimanik ilaçlara bir alternatiftir. Klonidin aynı zamanda çocuklarda hiperaktivite sendromunun tedavisinde de etkilidir (1,2,10).

Santral Sinir Sistemi Hastalıkları:

Bellek hastalıkları ; yaşlanmaya bağlı bellek bozuklukları ve Korsakof psikozunda düşük doz alfa 2 agonistler etkili olarak kullanılır (1).

Spastisite: Multipl sklerozda ortaya çıkan alt ekstremitedeki spastik motor bozukluklarda alfa 2 agonist olan baklofen kadar etkilidir. İntratekal klonidin ile de hiperaktif miksiyon refleksi ve spinal kord hasarına bağlı motor spastisite etkili olarak tedavi edilir (1).

Kronik Ağrı: Klonidin sürekli tedaviye yanıt vermeyen post herpetik nöraljide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAİD) ve opioidlerden daha iyidir. Son zamanlarda transdermal klonidin uygulamasının migren profilaksisindeki yararları gösterilmiştir (1).

Son olarak klonidinin idiyopatik hipotansiyonlu bazı hastalarda yararlı olduğu rapor edilmiştir (1,4).

Klonidin, kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı bulantı kusma durumlarında antiemetik olarak da kullanılabilceği bildirilmiştir (1 ,2).

ALFA 2 ADRENORESEPTÖRLERCE OLUŞTURULAN ANESTEZİK VE ANALJEZİK CEVAPLARDAKİ MEKANİZMALAR.

Alfa 2 agonistler sedasyon yaparlar. Uykunun I ve II. dönemlerinde artışa neden oldukları, EEG çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Muhtemelen hipnotik cevabın locus coreuleus'daki alfa 2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıktığı ve bunun da iyon kanalı boyunca iletimde değişiklik oluşturan G proteini yoluyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adenil siklazın inhibisyonu da hipnotik yanıtın oluşmasında etkili olabilir. Santral etkili alfa 2 agonistler analjezik etkilerini çeşitli seviyelerdeki muhtemel yollar aracılığıyla ortaya çıkarırlar. Bu yollardan yalnızca bir tanesi kesin olarak tanımlanmıştır. Dorsal kök nöron seviyesinde alfa 2 agonistler, ağrı ve acı duyularını ileten nociceptif yolda substant P salınımını inhibe ederler. Analjezik cevap için alfa 2 agonistlerin G proteini ile ilişkisi olduğu açıktır (10,14).

ALFA 2 AGONİSTLERİN ANESTEZİDE KULLANIMI

SİSTEMİK UYGULAMALAR:

Analjezik Kullanımları: Segel ve arkadaşları abdominal cerrahi hastalarında transdermal ve oral olarak uygulanan klonidinin etkilerini araştırmışlardır. Morfin dozunun, klonidin verilen hastalarda belirgin derecede düşük olduğunu gözlemişlerdir (21).

SANTRAL UYGULAMALAR:

Epidural Uygulama: Epidural klonidin uygulanması ile ağrının başarılı olarak tedavi edildiği bir çok çalışmada rapor edilmiştir. Klonidinin sedatif etkisinin kısa olması, hipotansiyon ve bradikardiye yol açabilmesi nedeniyle, postoperatif ağrının tedavisinde tek başına analjezik ajan olarak kullanımı sınırlıdır (22). Bonnet ve arkadaşları (23), klonidinin İM ve epidural kullanımını karşılaştırdıkları bir çalışmada, epidural uygulamanın analjezik etkisinin daha uzun olduğunu rapor etmişlerdir. Opioidlere dirençli ağrı eşiğinin bulunduğu bazı özel vakalarda alfa 2 agonistler etkili bir alternatif olarak sunulmuştur (24). Sufentanil ve fentanil içeren epidural solüsyona klonidin eklenmesinin, analjezik ilavesine olan gereksinimi azalttığı gösterilmiştir (25).

Intratekal uygulama: FDA tarafından onaylanmaması nedeniyle bu konu hakkında yeterli bilgi yoktur (1).

DİĞER KULLANIM ALANLARI:

Göz İçi Basıncı: Klonidin 'in, endotrakeal entübasyon işlemi sırasında artan göz içi basıncını azalttığı da bildirilmektedir (26).

Kas Rijiditesi: Yüksek doz opioid anestezilerinde, hızlı uygulama sonrası gelişen kas sertliği önemli bir problem olabilmektedir. Hayvan deneylerinde alfa 2 agonistlerin bu komplikasyonları önlediği bildirilmiştir (27).

Hipotansiyonun sağlanması: Toivonen ve arkadaşları, oral klonidin uygulanmış hastalarda orta kulak cerrahisi için gerekli hipotansiyonun sağlanması ve sürdürülmesi için gerekli labetalol dozunda belirgin azalma olduğunu rapor etmişlerdir (28).

Antiaritmik etki: Dexmedetomidinin köpeklerde halotan-epinefrin aritmilerini azalttığı gösterilmiştir (29).

Postoperatif Titremenin Önlenmesi: Postoperatif titreme anestezi ve cerrahi sonrasında sıklıkla gözlenir. Oksijen tüketimi ve karbondioksit yapımı bazal seviyenin % 500'ü kadar fazla olur. Hipoksemi veya anemi varsa ve kardiyak output yeterince arttırılmazsa oksijen transportu yeterince sağlanamaz. Sonuçta dokuda anaerobik metabolizma ve laktik asidoz meydana gelir. Isı regülasyon merkezinin santral adrenerjik sistemlerle aktive edildiği bilinmekle birlikte alfa 2 agonistler ısı kaybına bağlı titremeyi, titreme için termoregülatuar eşiği düşürerek önleyebilirler (1,14).

Antisialoik Etki :Preanestezik medikasyonda klonidin kullanımı tükürük salgılanmasında azalmaya neden olarak operasyon öncesi istenen ağız kuruluğunu sağlar (1).

ALFA 2 AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Kardiyovasküler Sistem: Alfa 2 agonistler hem preoperatif kullanımda hemde hipertansiyon tedavisinde sempatotik etkiyle sinüs bradikardisi oluştururlar. Bazen de atriyoventriküler bloğa neden olabilirler. Ancak bu yan etkiler atropin kullanımı ile azaltılabilmektedir (2,15).

Kesilme Sendromu: Uzun süreli kullanımından sonra alfa 2 agonistlerin ani kesilmesi sonucu tehlikeli hipertansiyon, anksiyete, tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize kesilme sendromu ortaya çıkabilir. Kesilme sendromu, klonidinin 0.2 mg/gün dozda en az bir hafta süreyle kullanımından sonra ortaya çıkabilir. Anestezi sırasında ribaund bulgular beklenmez. Bu çekilme sendromu labetolol ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (1,15).

Solunum Sistemi: Diğer sedatif ve hipnotik ilaçlarla birlikte klonidin premedikasyonu solunum depresyonuna yol açabilmektedir. Bu vakalarda destekleyici oksijen tedavisi verilmelidir. Ancak klonidin'in tek başına kullanımı solunum depresyonuna yol açmaz (2, 15).

BEYİN KAN AKIMININ DÜZENLENMESİ

1.Beyin Perfüzyon Basıncı

Beyin perfüzyon basıncı (BPB) ortalama arter basıncı (OAB) ile kafa içi basıncı(KİB) arasındaki farktır. BPB normalde 80-100mmHg arasındadır.ayrıca KİB normalde 10mmHg den az olduğu için BPB primer olarak OAB na bağımlıdır. KİB'nda orta ile şiddetli derecede artışlar (>30mmHg), OAB normal olsa dahi, BPB ve beyin kan akımında (BKA) belirgin bozulmaya neden olur. Perfüzyon basıncının 25mmHg'dan az olması geriye dönüşü olmayan beyin hasarı ile sonuçlanır (30).

2.Otoregülasyon

Kalp ve böbreklerde olduğu gibi, beyin, kan basıncındaki büyük oynamaları, kan akımındaki küçük değişikliklerle tolere eder. Beynin damar yapısı BPB'ndaki değişikliklere hızla (10-60sn) adapte olur ancak OAB'ndaki ani değişiklikler, otoregülasyon sağlam olsa bile BKA'nda geçici değişikliğe sebep olur. BPB'nda düşme serebral vazodilatasyon, yükselme ise vazokonstriksiyona neden olur. Normal kişilerde, ortalama arter basıncı 60-160mmHg olduğu zaman BKA neredeyse sabit kalır. Bu sınırların dışında kan akımı basınca bağımlı hale gelir.150-160mmHg'nın üzerindeki basınçlar, kan beyin bariyerini bozar ve beyin ödemi ve kanama ile sonuçlanabilir. Serebral otoregülasyon hem miyojenik hem de metabolik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Myojenik mekanizma, ortalama arter basıncındaki değişikliklere serebral arteriollerdeki düz kas hücrelerinin intrinsek yanıtını ilgilendirir. Diğer teori ise arterioller tonusun serebral metabolik gereksinim tarafından belirlendiğini savunur. Böylelikle, doku gereksinimi kan akımını geçerse, doku metabolitlerinin salınımı vazodilatasyon ve akımda artışa neden olmaktadır (30,31).

3.Ekstrensek Mekanizmalar

Respiratuar Gaz Basınçları: Beyin kan akımı üzerinde en önemli ekstrensek etkiye sahip olan başta özellikle PaCO₂ olmak üzere respiratuar gaz basınçlarıdır. Beyin kan akımı 20 ile 80mmHg arasındaki basınçlarda direkt olarak PaCO₂ ile orantılıdır. Kan akımı, PaCO₂ 'nda her mmHg değişiklikle yaklaşık 1-2ml/100g/dk değişir. Bu etki, hemen hemen ani olarak gelişmekte ve beyin dokusuve BOS pH'sındaki değişikliklere sekonder olduğu düşünülmektedir. CO₂ dışında kalan iyonlar kan beyin bariyerini geçemedikleri için BKA'nı HCO₃ değil, PaCO₂ 'ndaki ani değişiklikler etkilemektedir. Böylelikle akut metabolik asidozun BKA üzerine etkisi azdır çünkü hidrojen iyonları kan beyin bariyerini geçemez.

Belirgin hiperventilasyon ($\text{PaCO}_2 < 20\text{mmHg}$) oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisini sola kaydırır ve beyin kan akımı değişikliği ile birlikte normal kişide dahi beyin fonksiyonlarında bozukluğu düşündüren EEG değişikliklerine yol açar. Hiperoksi BKA'nda sadece minimal azalmalara (%10) neden olurken, şiddetli hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$) BKA'nı belirgin olarak artırır (32).

Isı: Beyin kan akımı her °C de %5-7 değişir. Hipotermi hem bazal metabolizma hızını hem de BKA'nı azaltırken pireksi ters etki yapar. Oksijen aktivitesi 42 °C nin üzerinde düşmeye başlar ve hücre hasarını yansıtabilir.

Viskozite: Normal durumlarda, kan viskozitesindeki değişiklikler BKA'nı pek değiştirmez. Kan viskozitesinin en önemli belirleyicisi hematokrittir. Hematokritin azalması viskoziteyi azaltarak BKA'nı artırır; ancak hematokritte azalma aynı zamanda O_2 taşıma kapasitesini de azalttığı için O_2 sunumunu bozabilir. Belirgin polistemi durumunda olduğu gibi hematokrit artışı kan viskozitesini artırır ve beyin kan akımını azaltır.

Otonomik Etkiler: İntrakranial damarlar sempatik (vazokonstriktif), parasempatik (vazodilatör) ve nonkolinerjik nonadrenerjik lifler tarafından innerve edilir. Yoğun sempatik uyarı bu damarlarda belirgin vazokonstriksiyona neden olup BKA'nı sınırlar.

Otonomik innervasyonun ayrıca beyin hasarı ve stroku takiben gelişen serebral vazospazmda önemli rolü olabilir (33).

ANESTEZİK AJANLARIN SEREBRAL FİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Genel olarak çoğu genel anestezi elektriksel aktiviteyi azaltarak santral sinir sistemi üzerine olumlu etki yapar. Karbonhidrat metabolizması azalırken, ATP, adenosin difosfat ve fosfokreatin formundaki enerji depoları artar. Spesifik ajanların etkilerinin saptanması aynı anda kullanılan diğer ilaçlar, cerrahi uyarı, intrakranial komplians, kan basıncı ve CO_2 basıncına bağlı olarak güç olur. Örneğin hipokapni ya da önceden verilen tiopental, ketamin ve volatil ajanların neden olduğu BKA ve KİB artışını baskılar (30,31).

İnhalasyon Ajanlarının Etkileri

Beyin Metabolizma Hızı (BMH)

Halotan, enfluran, desfluran ve izofluran beyin metabolizma hızı (BMH)'ını doza bağlı olarak azaltırlar. İzofluran ve enfluran en fazla depresyon yaparken (%50'ye varan azalma),

halotan en az etkiye sahiptir. (%25 azalma). Desfluran ve sevofluranın etkileri ilk iki ajana benzer gözükmemektedir. Hipotermi aksine, EEG izoelektrik olduğu zaman metabolik hızda daha ileri azalma gözlenmemektedir. Dahası, azalma beyininde eşit değildir; izofluran daha çok neokortekste metabolik hızı düşürür. Enfluranın BMH 'nı deprese edici etkisi, EEG'de nöbet aktivitesini başlattığı zaman tersine döner yani BMH nöbet aktivitesi ilke artar (32,33).

Beyin kan akımı & Volüm

Volatil anestezi dozuna bağımlı olarak serebral damarları genişletir ve otonöregülasyonu bozar. Halotanın BKA üzerine etkisi fazladır.;% 1 'den yüksek konsantrasyonlarda serebral otonöregülasyonu hemen hemen ortadan kaldırır. Dahası kan akımındaki artış beyin her yerinde generalize biçimdedir. Eşit minimum alveolar konsantrasyonda (MAC) ve kan basıncında, enfluran ve izofluran BKA'nı sırası ile % 40 ve %20 arttırırken, halotan % 200 'e yakın arttırır. Halotanın tersine, izofluran kan akımını primer olarak subkortikal bölgelerde ve arka beyinde arttırır. Kalitatif ve kantitatif olarak izoflurana en yakın desfluran ve sevofluran olabilir. Ayrıca volatil ajanların BKA üzerine etkileri zaman-bağımlı gözükmemektedir., çünkü sürekli verilmesi (2-5 saat) durumunda kan akımı normale dönmeye başlar (33,34)

Serebral damarların CO₂'e yanıtı genel olarak tüm volatil ajanlarda korunur. Bu nedenle hiperventilasyon (hipokapni) BKA üzerine ilk etkilerini ortadan kaldırabilir yada hafifletebilir. Hiperventilasyonun zamanlaması önemlidir çünkü bu etki, sadece hiperventilasyonun halotan ve enflurandan önce başlanması durumunda gözlenir. Bunun aksine, izofluran ya da sevofluran kullanımı ile eş zamanlı uygulanan hiperventilasyon KİB artışını önleyebilir.

Beyin kan volümündeki artışlar (%10-12) genellikle BKA artışları ile paraleldir; ancak ilişki her zaman lineer değildir. Serebral kan volümünün genişlemesi intrakranial kompliansı azalmış olan hastalarda KİB'nı belirgin olarak yükseltebilir (34,35).

TRANSKRANİAL DOPPLER

Yaklaşık 20 yıllık bir süredir, transkranial doppler ultrasonografi (TCD) Willis poligonundaki major damarların kan akım hızının ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Bu

girişimsel olmayan ve zararsız yöntemle hem ameliyathanede hem de yoğun bakım ünitesinde monitorizasyon yapılabilir. İntrakranial hemodinamiklerin böyle kolaylıkla ve seri bir biçimde ölçülebilmesi hem klinik hem de araştırma uygulamalarında büyük artışa yol açmıştır. Akım hızının akıma eşit olmaması ve bu tekniğin uygulamasının bazen zor ve yapana dayalı olması gerçeğine rağmen, yararının açık olduğu birkaç klinik uygulama ortaya çıkmıştır (36,37).

TCD İle Elde Edilebilen Bilgiler

Serebral damarlarda kan akım hızı ölçümleri, kafatasından yüksek frekanslı ses dalgalarının geçişine olanak tanıyan yerlerin üzerinde tutulan 2-mHz ultrasonografi probu ile yapılmaktadır. En sık kullanılan bölge, kulağın önünde ve zigomatik arkın üst kısmında yer alan temporal squama üstündeki ultrasonik “temporal pencere” adı verilen bölgedir. Kafatasının bu bölgesi genellikle yüksek frekanslı ses dalgalarının geçişine izin verecek şekilde ince ve homojendir, ancak özellikle de yaşlılarda, %10-15’ lere varan başarısızlık oranları görülebilir. Cihaz probdan milimetreler düzeyindeki özel derinlik mesafelerine ses dalgalarının gönderilmesine olanak sağlar. İncelemeyi yapan kişi derinlik ve prob açısını ayarlayarak middle serebral arter dallarının yüzeysel bölümlerinden başlayıp Willis poligonu çevresinde incelemesine devam edebilir. Genellikle ipsilateral anterior serebral arter, kontralateral anterior serebral ve middle serebral arterler ile ipsilateral ve kontralateral posterior serebral arterlerden sinyaller alınır. Proben orbita üzerinde tutulması oftalmik arterin, karotis sifonunun ve bazen de kontralateral anterior serebral arterin incelenmesine olanak tanır. Proben arkada foramen magnum üzerinde tutulması hem vertebral arterlerin hem de basiller arterin izlenmesini sağlar. Bazı hastalarda oksipital kemiğin ince bölümü kalserin arter ve büyük venöz sinüslerin izlenmesine olanak tanır ve prob çene açısında tutularak ekstrakranial karotis arter izlenebilir (36).

TCD ile elde edilen sinyaller devamlı akım hızı ölçümleridir; bunlar belirli manevralar sırasında veya izlenmekte olan patolojik durumlarda seri olarak gözlenebilirler. Çoğu durumda zamana göre ortalaması alınmış hız kullanılır ve bu hem incelenen damardaki kan akımının miktarına hemde damar çapına bağlıdır. Çapın sabit olduğu kabul edilirse, ortalama hız akım ile doğru orantılıdır ve zaman içerisindeki akım değişiminin bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Ancak damar doğrudan görüntülenemediği için, çapın sabit olduğundan hiçbir zaman tam olarak emin olunamaz ve bu durum TCD çalışmaları yorumlanırken her zaman dikkate alınmalıdır.(37) Kraniotomi sırasında yapılan doğrudan damar çapı ölçümleri, dikkatli yapılmış anjiyografik çalışmalar ve ultrasonografi iletim sürelerinin analizi, kan basıncı ve

karbondioksit düzeylerinde orta derecede değişiklik olan koşullarda çap değişimlerine bağlı ortalama hızlarda gözlenecek hatanın yaklaşık %15 olduğunu düşündürmektedir. Ancak küçük damarlarda ya da kan basıncında aşırı değişiklikler olduğunda veya üzerinde fazla çalışılmamış olan manevralarda, çapın sabit olduğundan emin olunamayabilir).

Hız, akıma olduğu kadar çapa da bağlı olduğu için, damardaki stenozun derecesini ölçmek için kullanılabilir. Hem teorik olarak hem de middle serebral arterin anjiyografik çapı ile TCD' de ki hızları karşılaştıran çalışmalara göre, bu hızlar damar kalibresindeki değişimlere oldukça duyarlıdır. Örneğin sabit bir akım olduğu varsayıldığında, çapta %30'luk bir azalma middle serebral arterdeki hızı (60cm/sn) iki katına (120cm/sn) çıkartacaktır. Bunun sonucu olarak, şimdi TCD sinyalleri postanevrizmal vasospazmın erken bir uyarıcısı olarak kullanılmaktadır. Bu duyarlılığın önemli bir tarafı da hızdaki büyük değişikliklerin genellikle çaptaki küçük değişiklikler tarafından oluşturulmasıdır. Bu durum anjioplasti ya da diğer girişimlerin zamanlamasında akılda tutulmalıdır.(37,38)

TCD dalga formunun şeklide hemodinamik bilgiler verir ve hesaplanmış bir değer olan pulsatilite ile kalitatif olarak ölçülür. Oldukça pulsatil bir sinyal genellikle distal hemodinamik rezistansta bir artışı gösterirken, daha künt ve daha az pulsatil bir sinyal ise distal vasodilatasyon ya da proksimal hemodinamik adaptasyon ile uyumludur. Bu nedenle pulsatilite hiperventilasyon ya da intrakranial hipertansiyon durumlarında genellikle yükselir. En yaygın kullanılan pulsatilite indeksi olan Goslin indeksi; (sistolik-diastolik) / ortalama hız formülüyle hesaplanır. Bu endeks damar elastikiyeti, pulsasyon dalgalarının yansımaları ve intrakranial basınç gibi birçok faktörden etkilenir ve dolayısıyla kalitatif bir hesaplama değildir. Pulsatilitenin damarlar arasında veya zamana göre karşılaştırılması klinik uygulamada gene de yararlı olabilir.

Son çalışmalar hem havanın hem de partiküllü embolinin TCD sinyalleri ile fark edilebileceğini göstermiştir. Bu durumda en iyi amplifikasyon azaldığında gözlenen yüksek yoğunlukta belirgin alterasyonlar vardır. İn vitro ve in vivo çalışmalar bu sinyallerin emboliyi temsil ettiğini doğrulamışlardır. Şaşırtıcı bir biçimde, bunlar yapay kalp kapağı bulunan hastalarda, kardiopulmoner bypass ve serebral anjiyografi prosedürleri arasında sık görülmektedir. Her ne kadar 'bir emboli, bir inme' modeli geçerli değilse de, anlamlılıkla ilgili eşik değerler henüz ortaya çıkmaktadır. Örneğin karotis endarterektominin disseksiyon fazında >10 emboli görülmesi nörolojik defisit ve MRI anomalileri riskini artırmaktadır. Kardiyak bypass sırasında >1000 emboli görülmesi %43 postoperatif kognitif defisit riski taşıırken >200 emboli kaydedildiğinde bu risk %8 olmaktadır (36,37).

TCD Ultrasonografinin Tekniği

TCD tekniği gereği uygulamayı yapana bağımlılık gösterir, bu nedenle sonuçların güvenilir olması için oldukça becerili bir uygulama gerektirir. Aynı hastanın tetkiklerinin aynı kişi tarafından yapılması , ya da TCD’i kararlarında kullanacak kişinin bu basit tetkiki kendisinin yapması güvenilirliği artırır. Çünkü Willis poligonunun ardışık incelemesi , hasta yatarken anotomiyi doğrudan görmeden inceleme derinliği ve prob açısında hassas değişiklikler yapmayı gerektirir. Middle serebral arterden tutarlı biçimde sinyal alma becerisi daha kısa süre içerisinde de elde edilebiliyor olmasına rağmen, genel ultrasonografi yapan kişilerin yaklaşık  ay TCD eğitimi alması gerekir. Tam bir inceleme Willis poligonunun erişilebilen bütün bölgelerinin incelenmesini içermelidir ve bu 15dk ile 30 dk arasında zaman alabilir. Ancak aynı hastanın takip eden incelemelerinin yapılması sadece 5 dk lık süre gerektirir ve bu kısa sürede hekim hemodinami açısından hastayı değerlendirme şansını yakalar (37,38).

Ultrasonografi noninvaziv bir yöntem olduğundan patolojik durumun gereklerine göre TCD alışmaları sık ve seri bir biçimde yapılabilir. Eğer istenirse cerrahi girişimden önce ve sonra inceleme yapılabilir ve bu nedenle subaraknoid kanama sonrasında erken vasospazmı belirlemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Birçok prob sisteminde bir baş bandı aparatı da bulunmaktadır. Bu aparat sayesinde prob kafatasına güvenli bir biçimde sabitlenebilir ve belirli bir zaman içerisindeki sinyaller elde edilebilir. Böyle bir izleme yöntemi asetazolamid gibi provakatif ajanlara olan yanıtı ölçmede veya başka provakatif manevraların ya da farmakolojik ajanların etlisini ölçmede, ya da emboli sıklığını değerlendirmede kullanılabilir.

Piyasada bulunan sistemler tarafından çevreye salınan akustik g ultrasonografi dalgalarının güvenliği ile ilgili klavuzlarla uyumludur. Güvenilirlik ile ilgili başka bir lde dalgaların kafatası tarafından belirgin derecede zayıflatılmış olmasıdır

Bilinmesi gereken önemli noktalar; 1.TCD’in akım debisini değil akım hızını ltğ 2. TCD uygulaması kolay ve zararsız bir yöntemdir. Normal MCA akım hızının 60-80 cm/sn olduğu. 3. TCD akım hızı (rn. Vasospazm) ve paterni (rn. Emboli saptanması) hakkında bilgi sağlayarak, intrakranial hemodinami açısından indirekt, ancak kolay tekrarlanabilir bilgi sağlar. 4.TCD yapana bağımlı bilgi sağlar. 5.TCD uygulaması kolay ve zararsız bir yöntemdir.

Serebral Vasospazm ve Stenoz

TCD hızlarının damadaki daralmaya karşı mükemmel duyarlılığı vasospazm gelişen hastalarda TCD çalışmalarının erken bir uyarı sistemi olarak kullanılmasına olanak tanımıştır. 120cm/sn lik bir ortalama hız middle serebral arterdeki normal değerin yaklaşık 2 katıdır ve genellikle bu damarda çok erken ve hafif bir daralmayı gösterir. 180cm/sn nin üzerindeki

hızlar ise daha ciddi spazmı gösterir ve bu durum sıklıkla nörolojik kötüleşme ile birlikte dir. Ancak, hız artışının damardaki daralmanın sadece bir ölçüsü olduğu ve damardaki akımı ya da ilgilidokuya olan akımı doğrudan yansıtmadığı unutulmamalıdır. Anjiyografik daralmanın her zaman nörolojik defisit ile korelasyon göstermediğı gibi, hızdaki artış ta her zaman sonuçla korelasyon göstermez ve sadece damar daralmasının bir göstergesidir (41,42). Birkaç çalışmada TCD çalışmalarının vasospazm için duyarlılığı ve özgüllüğü anjiyografi ile karşılaştırılmıştır. Genellikle duyarlılık özgüllükten daha yüksek olmuştur, çünkü bir hız artışı birçok faktör tarafından oluşturulabilir. Middle serebral arter için duyarlılık ve özgüllük %85 ile %95 arasında değişirken diğer damarlar için bu değerler daha düşük ve daha değişkendir (39,40).

TCD incelemesinde görülen bazı değişiklikler fark edildiklerinde hemen bazı paolojik olayları düşündürmelidir. Seri ölçümlerde pulsatilitede ani bir artış görülmesi hemodinamik resistans artarken ve buna karşı duran vasodilatasyon için otoresülatuar etkinin üstesinden gelindiğinde intrakranial basınçta dramatik bir artışı gösterebilir. Buna hidrosefali gibi intrakranial basıncı artıran herhangi bir neden yol açabilir. Ancak pulsatilitede genel bir artış hiperventilasyon yada belirgin bradikardiye bağı olabilir. Bir arteriovenöz malformasyon ya da bir posttravmatik fistül yüksek akım ve düşük resistansa karşılık gelen yüksek hızlı ve pulsatilitesi düşük bir sinyalle kolaylıkla belirlenebilir. TCD hızları ve kan basıncı arasındaki korelasyon serebral otoresülyasyona işaret eder ve sıkı kan basıncı kontrolünün önemini gösterir. Son olarak, hızdaki genel bir artış hemotokritteki düşmeye bağı olabilir (37,39)

MATERYAL METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan ve çalışmaya katılacak hastalar bilgilendirilerek izin alındı. Genel anestezi ile beyin cerrahi kliniğinde, kranial ameliyat olmayacak, ASA I-II grubu, yaşları 20-60 arasında değişen 36 hasta prospektif, rastlantısal ve tek kör olan çalışma kapsamına alındı. Nörolojik, respiratuar, kardiovasküler hastalığı, renal ve karaciğer hastalığı olanlar ile psikotrop ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınacak hastalar 24 saat öncesinden alkol, kafein, tütün almamaları konusunda uyarıldılar.

Ameliyat odasına alınan tüm hastaların rutin monitörizasyonu [EKG, noninvaziv kan basıncı, pulsoksimetre ve axiller ısı probu; (PM 8060 Vitara, Drager, Germany)] yapıldıktan sonra 20G angiocath ile damar yolu açıldı. Direkt arteriyel kan basıncı ölçümü ve kan gazı takibi için, daha öncesinde topikal anestezi uygulanan bölgeden 22G angiocath ile radial arter kanülasyonu sağlandı. Anestezi gazlarının ve CO₂'in end-tidal konsantrasyonları (ETCO₂) multigaz analizörü (Drager Julian, Germany) kullanılarak ölçüldü. Hasta ısı işlem boyunca bir ısı battaniyesi kullanılarak 36-37 °C de kalması sağlandı.

Hastalar üç gruba ayrıldı:

Grup C (n:12)'de olgulara preoperatif 2 saat önce premedikasyon olarak peroral klonidin tablet (Cateprasan®) 75mcg verildi ve sevofluran anestezisi uygulandı.

Grup S (n:12)'te ki olgulara preoperatif 2 saat önce premedikasyon olarak peroral plasebo tablet verildi ve sevofluran anestezisi uygulandı.

Grup A (n:12)'ya premedikasyon ve anestezi uygulanmaksızın Mapleson D solunum sistemi kullanıldı. Bir nasoclip takılmak suretiyle ağız yoluyla solutuldu. Solunum devresinin expiryum kısmına ETCO₂ monitorizasyonu için bağlantı yapıldı.

Anestezi induksiyonu; sevofluran ve %50 hava %50 O₂ ile, bir F solutma sistemi kullanılarak yüz maskesi yoluyla yapıldı. Trakeal entübasyon iv 0,15mgkg⁻¹ vekuronyum bromid ile sağlandı. Anestezi induksiyonu sırasında hipotansiyondan kaçınmak için 500 cc dengeli elektrolit solüsyonu (İsolyt S) infüze edilip, ölçümler bitene kadar 3mlkg⁻¹ hızında devam edildi. Anestezi idamesi 1,2 MAC sevofluran %50 hava %50 O₂ içerisinde, vekuronyum bromid ve fentanyl ile devam edildi.

Uyanık olan grupta ise hastaların solunum sistemine alışmalarından sonra ölçümlere geçildi ve hastaların normal bir respirasyonla istenilen frekansta soluk alıp vermeleri sağlanarak normokapnik dönemdeki Vmca değerleri ölçüldü. Daha sonra hastalara ETCO₂ basıncı 10mmHg kadar düşecek şekilde bilinçli hiperventilasyon yaptırıldı. Stabil ETCO₂ basıncı platosu oluştuğunda Vm(hipokapni) değerleri ölçüldü. Normokapnik ve hipokapnik dönemde hastalar %100 O₂ ile solutuldu. Sonrasında hastalar 5-10 dk. kadar normal solutulduktan sonra hiperkapni oluşturmak için yeniden solutma tekniği kullanılarak (soda-lime solunum devresinden çıkarıldı) %5 CO₂ -%95O₂ karışımıyla solumaları sağlandı. ETCO₂ basıncı 10mmHg kadar yükseldiğinde Vm(hiperkapni) değerleri ölçüldü. Tüm Vmca ların ölçümleri en az 5 respiratuar siklustan sonra devamlı ETCO₂ takipleriyle aşağılandı, ve her Vmca ölçümüyle eş zamanlı olarak arteriyel kan gazı örneği alındı.

MCA akım hızı ölçümleri cerrahi stimülasyonun etkilerinden kaçınmak için cerrahi başlamadan önce yapıldı. İlk olarak hastanın 1,2 MAC sevofluran ile en az 15 dk. normokapnide kalması sağlandı. Normokapnideki ölçümlerden sonra sırası ile hipokapni ve hiperkapniye geçildi. Geçiş aralarında 5'er dk. normokapnide kalındı. Tüm zamanlarda Vmca ölçümleri en az üç kez kayıt alınarak yapıldı. Tüm ölçümlerde alınan her kayıt esnasında, eş zamanlı olarak arteriyel kanülden kan gazı örneği alındı. Hipokapni ve hiperkapni, tidal volüm sabit tutularak (10mlkg⁻¹) solunum hızı değiştirilmek suretiyle sağlandı.

Middle Serebral Arter (MCA) Akım Hızı Ölçümü: MCA akım hızı bir 2 MHz lik TCD (Multidotp T2 DWL, Uberlingen, Germany) kullanılarak ölçüldü. Doppler probu sağ temporal scalp yüzeyine ve en iyi insonasyon alındığı alana yerleştirildi ve 45mm derinlikte ölçüme başlandı. Bu derinlik artırılarak internal serebral arter bifirkasyonunda MCA ve anterior serebral arter (ACA)'e doğru olan tipik iki yönlü akım paterni görüntülenip, MCA akımı bu şekilde elde edildi. Daha sonra bu derinlik maximum sinyal yoğunluğu noktasına düşürüldü ve prob sabitlenerek her bir fazdaki middle serebral arter ortalama akım hızı (Vmca) [(sistolik hız – diastolik hız)/3 + diastolik hız] değerleri ile Pulsatilité İndeksi (PI) [(peak sistolik hız – peak diastolik hız)/Vm] kaydedildi. Vmca değerleri respiratuar dalgalanmalardan kaçınmak için yalnızca end expiratuar olarak elde edildi.

CO₂ Yanıt Eğrisi: Vmca- PaCO₂ ilişkisini en iyi şekilde belirleyebilmek için her bir grupta hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında elde edilen Vmca değerlerinde ki yüzdelerik değişimler ile , CO₂ yanıt eğrisi oluşturuldu. CO₂ yanıt eğrisi lineer regresyon analizi kullanılarak oluşturuldu ve >0,93 gibi bir korelasyon katsayısı ile Vmca- PaCO₂ arasında yakın bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi, SPSS 10.0 paket program kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama ve standart deviasyon (Ort.+SD) olarak ifade edildi. Bir değişkenin, gruplarda ortak değişken üzerindeki etkisini incelemek üzere varyans analizi olarak ANOVA testi uygulandı. Bu test sonucunda anlamlı çıkan durumlarda, Tukey HSD uygulandı. $P<0.05$ 'den küçük değerler anlamlı kabul edildi. CO₂ yanıt eğrisinin hesaplanmasında da lineer regresyon analizi kullanıldı.

SONUÇLAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık ve boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo I)

TABLO I: Demografik Veriler (Ort \pm SD)

Grup	A	C	S
n	12	12	12
Yaş	39 \pm 7	42 \pm 10	42 \pm 11
Ağırlık	76 \pm 5	75 \pm 9	76 \pm 10
Boy	169 \pm 3	171 \pm 6	168 \pm 10
Cinsiyet(E/K)	6/6	5/7	6/6

$p>0,05$ Grup A, S, C için.

Hematokrit değerleri grup A için Htc:%39 \pm 2, grup C için %40 \pm 1, grup S için 38 \pm 2 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Ölçümler sırasında axiller ısı probu ile elde edilen vücut sıcaklığı değerleri grup A için 36,5 \pm 0,2 $^{\circ}$ C, grup C için 36,7 \pm 0,3 $^{\circ}$ C, grup S için 36,4 \pm 0,1 $^{\circ}$ C olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında gruplar arasında KTA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo II)

Hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında gruplarda ölçülen PaCO₂ verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo II)

Hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında gruplarda ölçülen PI verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo II)

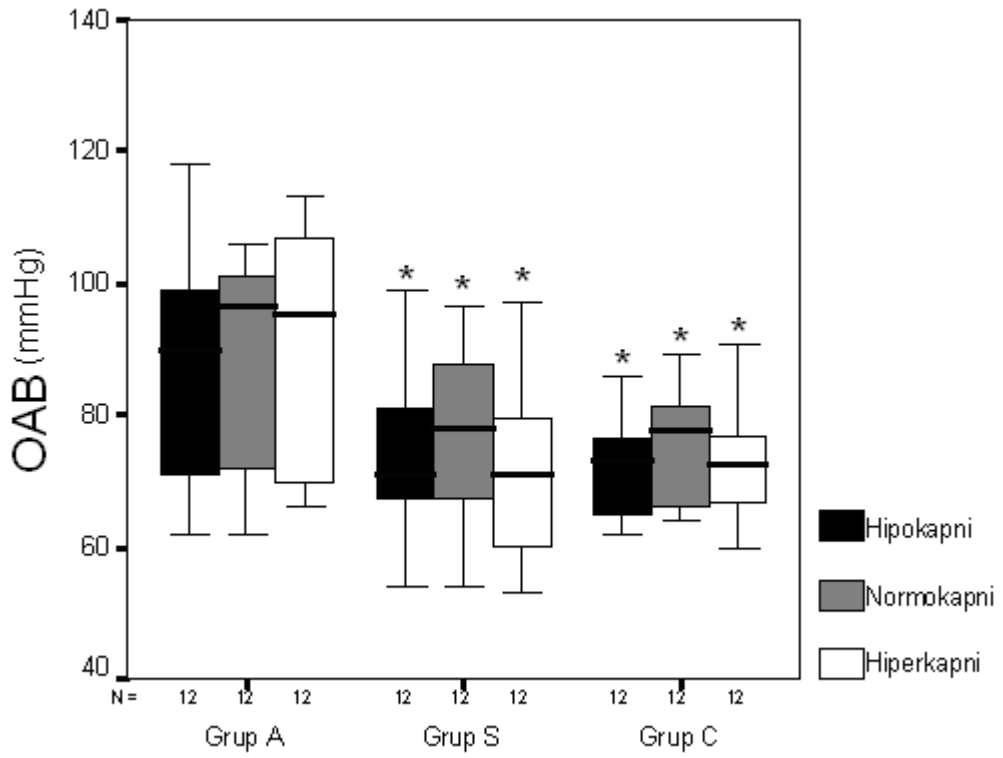
TABLO II: Grupların PaCO₂, Vmca, KTA, OAB ve PI değerleri(Ort ± SD)

		Vmca (ort±sd)	PaCO ₂ (Ort±sd)	KTA (ort±sd)	OAB (ort±sd)	PI (ort±sd)
A grubu	Hipokapni	56±14	30±4	75±9	87 ±16	,98±,36
	Normokap.	76±17	36±2	76±8	88±16	,79± ,20
	Hiperkapni	104±10	46±11	78±8	89±19	,76±,07
C Grubu	Hipokapni	31±6*	32±3	65±13	72±8*	1,14±,26
	Normokap.	39±7*	40±6	67±9	75±8*	,95±,17
	Hiperkapni	46±7*#	47±7	67±16	73±9*	,88±,14
S Grubu	Hipokapni	33±8*	32±5	74±16	74±13*	,94±,25
	Normokap.	44±6*	39±5	74±18	77±14*	,90±,32
	Hiperkapni	64±16*	45±6	69±15	72±14*	,85±,33

*p<0,05 Grup A'ya göre,
#p<0,05 Grup C ve Grup S arasında

Hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında C ve S gruplarında OAB'ı A grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05). Grup C ve S arasında tüm zamanlarda OAB bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).(Tablo II, Grafik I)

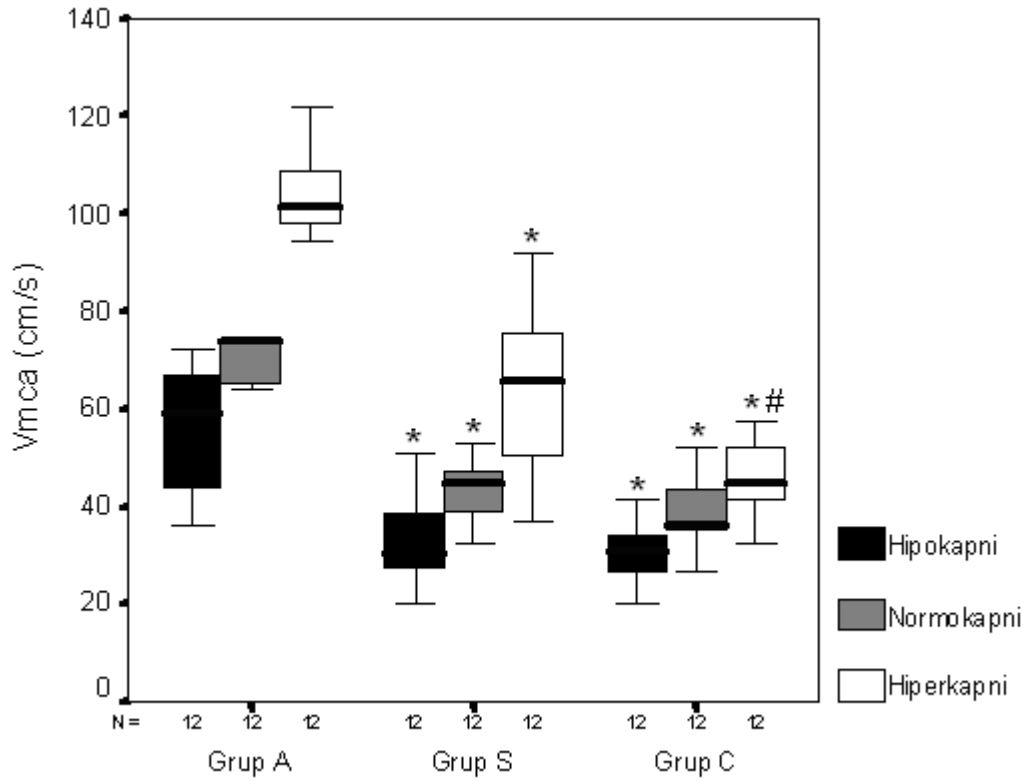
Grafik I:Hipokapni, normokapni, hiperkapni de grumlarda ki OAB değerleri (Ort \pm SD)



*p<0,05 Grup C ve S'de Grup A'ya göre anlamlı düşük

Grup C ve S'de hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında ki Vmca değerleri Grup A ya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,05). Hiperkapni sırasında Vmca değeri Grup C' de Grup S'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05). (Tablo II, Grafik II)

Grafik II: Hipokapni, normokapni, hiperkapni de gruplarda ki Vmca değerleri (Ort \pm SD)



*p<0,05 Grup A'ya göre,
#p<0,05 Grup C ve Grup S arasında

PaCO₂ Yanıt Eğrisi Grup C de, Grup A ve Grup S'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05). Grup A ve S arasında PaCO₂ yanıt eğrisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo III, Grafik III)

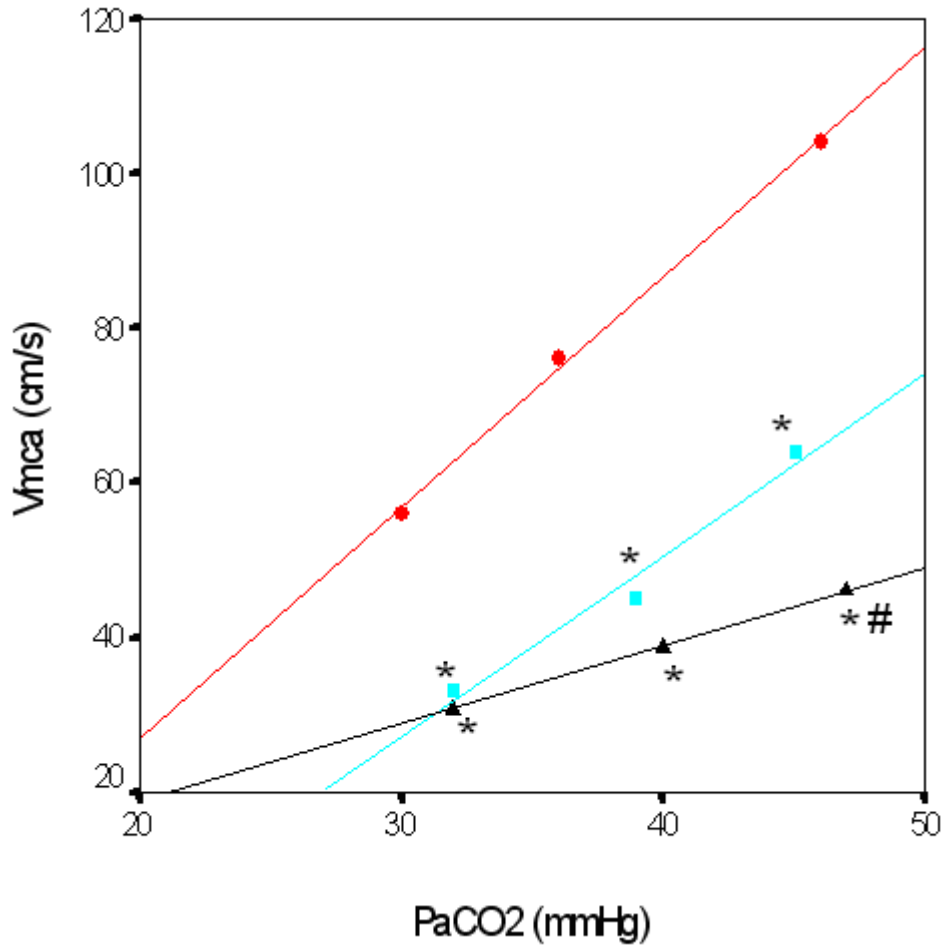
TABLO III :Serebrovasküler PaCO₂ yanıtı

	Eğri(cm/s/mmHg)
Grup A	2,9±0,5
Grup S	2,4±0,5
Grup C	1,0±0,1*#

*p<0,05 grub C ile A arasında anlamlılık
#p<0,05 grub C ile S arasında anlamlılık

Grafik III: PaCO₂ nin her üç durumda Vmca değerleri (Ort ± SD)

●Grup A ■Grup S ▲Grup C



*p<0,05 hipokapni, normokapni ve hiperkapnide Vmca değerleri Grup A ya göre istatistiksel olarak anlamlı.

#p<0,05 hiperkapnide Vmca Grup C'de Grup S'e göre istatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda sevofluran anestezisi uygulanan hastalarda, hipokapni, normokapni ve hiperkapnik koşullarda V_{mca} değerleri, uyanık bireylerde ki değerler ile karşılaştırıldığında düşük bulunurken, serebrovasküler CO_2 yanıtının etkilemediği görüldü. Bununla beraber sevofluran anestezisi öncesi oral klonidin premedikasyonu uygulanan hastalarda V_{mca} değeri sevofluran grubuna göre yalnızca hiperkapnide düşük bulundu. Hipokapni ve normokapnide ise farklılık olmadığı görüldü. Serebrovasküler CO_2 yanıtı klonidin grubunda anlamlı olarak düşük bulundu.

Sevofluran'ın diğer inhalasyon anestezikleri gibi myokardial kontraktiletiyi ve arteryel vazokonstriksiyonu baskılayarak hipotansiyon ve bradikardiye yol açtığı bilinmektedir (41).

Klonidin hem santral hem de periferik sinir uçlarında katekolamin salınımını azaltarak kan basıncı ve kalp atım hızını azaltır. Bu şekilde refleks kan basıncı kontrolünü düzenler (1). Bununla birlikte klonidinle yapılan farklı çalışmalarda, OAB ve kalp hızı üzerine farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Klonidin'in $4\mu g\ kg^{-1}$ 'a kadar OAB ve KTA'nda doz bağımlı azalma yaptığı, bu dozdan sonra vazokonstriksiyon etkisiyle kan basıncı ve kalp hızında artış görüldüğü bildirilmiştir (42,43).

Lee ve ark. (44) yaptıkları çalışmada klonidini $5\mu g\ kg^{-1}$ dozda kullandıklarında, OAB'nın anlamlı olarak düştüğünü, KTA üzerine etkisinin olmadığını göstermişler. Maekawa ve ark. ise klonidinin $2\mu g\ kg^{-1}$ dozunda OAB ve KTA'nı etkilemediğini göstermişler. Carabina ve ark. (45) çalışmalarında; klonidinin hipotansif ve bradikardik etkisinin doz bağımlı olduğunu, bu etkilerin artan dozlarla ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da klonidin $1\mu g\ kg^{-1}$ dozda uygulanmış olup, OAB'ı ve KTA'mında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Klonidinin farklı dozlarda kullanılmış

olması, klonidinin daha yüksek dozlarda hipotansif etkisinin ortaya çıkıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Daha önce yapılan insan (46) ve hayvan (47,48) çalışmalarda halotan, enfluran ve isofluranın doz bağımlı serebral vasodilatör etkileri olduğu bildirilmiştir. Hem isofluran hem de desfluranın 1.5MAC'ta serebrovasküler otonöregülasyonu bozduğu ortaya konulmuştur (49,50).

Sevofluranın 0.5 ve 2.0 MAC arasında kullanımı esnasında serebral otonöregülasyonun hayvan ve insan çalışmalarında korunduğu gözlenmiştir (51,52).

Cho ve ark. (53) 1.2 MAC sevofluran anestezisi ile uyanık hastaları karşılaştırdığında, ETCO₂ 'in her seviyesinde Vmca'nın düştüğünü ve serebral CO₂ vazoreaktivitesinin korunduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, daha önceki çalışmaları destekler şekilde uygulanan 1.2 MAC sevofluran her üç ETCO₂ düzeyinde Vmca'yı düşürmüştü ancak serebrovasküler cevabı etkilememiştir.

Genel olarak inhalasyon anesteziklerinin, serebral damarlar üzerine olan etkisinin, normal çift akım metabolizmasının sonucu olarak indirekt vazokonstriktör ve direkt serebral vazodilatör etkileri arasındaki dengeye bağlı olduğu kabul edilmektedir (54). Böylece serebral kan akımı (CBF) üzerinde ki net etki, ajan verilmeden önceki serebral metabolizmaya bağlıdır. Serebral metabolizma baskılandığında, ajan CBF'ni serebral damarlardaki vasodilatasyonla artırır. İnhalasyon ajanlarının düşük konsantrasyonlarda ki major etkisi, çift akım metabolizmasına sekonder olarak vazokonstriksiyon, daha yüksek dozlarda direkt vazodilatör etki CBF'da artışa ve otonöregülasyonun kaybolmasına neden olur (55).

Bazı çalışmalar α_2 adrenoreseptör agonistleri ile anestezikler arasında etkileşim olduğunu göstermiştir. Fale ve ark. (56) sevoflurane anestezisi esnasında dexmedetomidinin cerebral kan akımını (CBF) azalttığını, serebrovasküler resistansı (CVR) artırdığını göstermişlerdir. Buna karşın pentobarbital anestezisi sırasında dexmedetomidinin aynı etkisi görülmemiştir. Asano ve ark. (57) dexmedetomidinin yine pentobarbital anestezisinde serebral kan akımını etkilemediği halde isoflurane anestezisi esnasında serebral arterlerde vazokonstriksiyona neden olduğunu ve anesteziklerin, α_2 adrenoreseptör agonistlerin serebrovasküler yanıt üzerine olan etkilerini değiştirdiğini ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda klonidin premedikasyonu uygulanan hastalara sevofluran anestezisi uygulandığında, hiperkapni sırasında serebrovasküler CO₂ yanıtının ve serebral kan akımının anlamlı olarak azaldığını gördük. Bunun sevofluran ve klonidinin

etkileşmesiyle mi yoksa klonidinin tek başına oluşturduğu bir etki olup olmadığını anlamak zor. Bunun için klonidin verilen, ancak anestezi almayan bir grup daha çalışmaya dahil etmek gerekirdi.

Lee ve arkadaşları (44) klonidin verilen uyanık bireylerde Vmca'nın hipokapnide %17, normokapnide %23, hiperkapnide %27 düştüğünü ve CO₂ vazoreaktivite eğrisinin 2.2cm/s/mmHg den 1.2cm/s/mmHg ye düştüğünü açıklamışlardır.

Diğer bir çalışmada ise sevofluran anestezisi uygulanan hastalar arasında, klonidinin yalnızca hiperkapni sırasında Vmca'ı düşürdüğü gösterilmiştir (58).

Çalışmamız diğer literatürleri destekler şekilde, 1.2 MAC sevofluran anestezisi altında klonidin alan grupta hiperkapnide Vmca'nın anlamlı olarak düştüğü gözlemlenirken, hipokapni ve normokapnide Vmca'nın etkilenmediği izlendi. Klonidin CO₂ vazoreaktivite eğrisini 2.4cm/s/mmHg den 1.0cm/s/mmHg ye düşürmüştür.

Bununla birlikte α_2 adrenoceptör agonistlerinin serebrovasküler CO₂ yanıtı üzerine etkileri hala tartışmalıdır. Bunları; farklı α_2 adrenoceptör agonistlerine farklı serebrovasküler CO₂ yanıtını doğurabilir (59,60), veya α_2 adrenoceptörlerin spesifite ve selektivitesindeki farklılıklar klonidin ve dexmedetomidinin etkilerinde farklılıklara neden olabilir (61) şeklinde açıklayabiliriz.

Serebrovasküler CO₂ yanıtının klonidin tarafından azaltılmasındaki karmaşık mekanizma çok açık değildir, fakat daha önceki çalışmalar ışığında bazı olası sebepler ortaya koymak mümkündür;

1. Klonidin azalmış bazal Vmca ile CO₂ yanıtını azaltabilir. Bu çalışmada da klonidin Vmca ile birlikte CO₂ yanıt eğrisini de düşürmüştür.

2. CO₂ vazoreaktivite eğrisinde ki düşüşün bir nedeni de muhtemelen klonidine bağlı arteryel basınçta ki düşüşün bir sonucudur (62,63). Düşen OAB'la beraber serebral damarlarda ki CO₂ reaktivitesi düşer ve sonunda kaybolur. Lee ve ark. (44) çalışmalarında klonidin verildikten sonra hem OAB hem de Vmca da ki değişim oranıyla benzer olarak CO₂ yanıtı azalmıştır. OAB'nın preklonidin düzeylerine dönmesinden sonra Vmca'nın değişmemesinden dolayı CO₂ yanıt eğrisi değişmemiştir. Bu nedenle klonidinin etkisinin yalnızca arteryel basınç üzerinden yaptığını söylemekte zordur.

3. Klonidin santral venöz rezistansı (CVR) artırarak CO₂ yanıtını azaltabilir. Yüksek CVR, düşük PaCO₂ nedeniyle CBF değişikliklerine neden olur. Klonidin verilmesinden sonra CVR dahada artarak CO₂ vazoreaktivite eğrisini düşürür. Ackerman ve ark. (64) daha yüksek CVR ile PaCO₂'e bağlı serebral kan akımı değişikliğinin inhibe olduğunu bildirmişlerdir.

Kedi ve domuzlarda α_2 reseptörler uyarıldığında serebral arterlerde vazokonstriksiyon oluşmuştur (65,66). Köpeklerde α_2 agonistler serebral metabolik hızı değiştirmeden direkt vazokonstriktör etki ile beyin kan akımını düşürmüştür (67,68). Dexmedetomidinin serebral arterler üzerindeki vazokonstriktör etkisinin hem serebrovasküler yatağa direkt etkisinden hemde SSS de α adrenerjik aktiviteye bağlı nöronal süpresyona sekonder indirekt etkisinden kaynaklanmaktadır (57). İnvitro çalışmalar, dexmedetomidinin serebral arterler üzerindeki vazokonstriktör etkisinin arteryel α_2 adrenoreseptörler üzerinden direkt stimülasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (69). Bu bulgular ışığında serebrovasküler CO₂ yanıtındaki azalma bir şekilde klonidinin vazakonstriktör etkisine bağlıdır.

4. Klonidin CO₂ cevabını hiperkapniye bağlı locus corelous tetiklemesini inhibe ederek azaltıyor olabilir. Elam ve ark. (70) hiperkapni sırasında artan locus corelous aktivitesinin klonidinle suprese olduğunu göstermiştir. Redy ve ark. (71) locus coreleusun bileteral yaygın lezyonlarının normokapnik cerebral kan akımını etkilemeksizin CO₂ cevap eğrisini düşürdüğünü göstermiştir. Dolayısıyla klonidin hiperkapniye bağımlı olarak oluşan serebrovasküler dilatasyonu, locus coreleus aktivitesini inhibe ederek azaltır.

Bu çalışmada sevofluran anestezisi sırasında OAB otoregularuar cevabı korunmuştur ve klonidinin serebrovasküler otoregülasyonu etkilemediği görülmüştür.

Birçok çalışma göstermiştir ki TCD USG serebral otoregülasyonun değerlendirilmesinde oldukça geçerli ve yararlı bir tekniktir (72,73,74). Bizde çalışmamızda MCA ortalama kan akım hızını ölçmek için TCD tekniği kullandık. Bu teknik CBF değerlerinin mutlak ölçülmesine olanak tanımaz ancak CBF ile akım hızındaki göreceli değişiklikler arasında iyi bir korelasyon vardır (12). Bu korelasyondan ötürü TCD'in CO₂ vazoreaktivitesi ve artmış arteryel basınca Vmca cevabını değerlendirmedeki geçerliliğini kanıtlamıştır (56,73,74). Vmca ile CBF arasında ki sıkı ilişki MCA çapının sabit kalmasına bağlıdır. Direkt intraoperatif gözlemler MCA çapının hafif artmış OAB ile %2,5'luk bir artış gösterdiğini ve bu değişikliğin sonuçlarımıza minimal etkisi olduğunu ortaya koymuştur (75).

Sonuç olarak; sevofluran anestezisinde premedikasyon olarak kullanılan α_2 reseptör agonisti olan klonidinin, hiperkapni sırasında Vmca değerini düşürmesi ve CO₂'e olan serebrovasküler cevabı azaltması nedeniyle kranial cerrahide kullanılmasının uygun olduğu görüşündeyiz.

ÖZET

Bu çalışmada bir premedikasyon ajanı olarak klonidinin, sevofluran anestezisi altında ki hastalarda, transkranyal doppler ultrasonografi kullanarak orta serebral arter akım hızı ve serebrovasküler CO₂ yanıtı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

A Grubunda ki hastalar (n:12) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi, premedikasyon ve anestezi ajanı uygulanmadı.

S Grubunda ki hastalara (n:12) premedikasyon olarak placebo tablet ve sevofluran anestezisi uygulandı.

C Grubunda ki hastalara (n:12) premedikasyon olarak klonidin tablet (Cateprasan®) 75µg ve sevofluran anestezisi uygulandı.

Genel anestezi sevofluran indüksiyonu ile başlanıp, 1.2 MAC sevofluran ile anestezi idamesine devam edildi. A grubunda bulunan uyanık hastalara nasoclip takılarak bir mapleson D solunum sistemi ile solutuldu.

Tüm olguların sırasıyla normokapni, hipokapni ve hiperkapni esnasında transkranyal doppler tekniği ile orta serebral arter akım hızı (Vmca) ölçüldü.

Grup C ve S' de Vmca değerleri, PaCO₂ nin her düzeyinde Grup A'ya göre anlamlı olarak düşük bulundu. Grup C'de ki Vmca değerleri Grup S ile karşılaştırıldığında, yalnızca hiperkapni aşamasında anlamlı olarak düşük bulundu. Hipokapni ve normokapnide aralarında anlamlı fark bulunamadı. CO₂ Yanıt eğrisi Grup C'de grup A ve S'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Bu sonuçlar, oral preanestezi medikasyon olarak uygulanan klonidinin hiperkapni sırasında Vmca'ı düşürürken hipokapni ve normokapnide etkilemediğini, sevofluran anestezisi altında serebrovasküler CO₂ yanıtını düşürdüğünü göstermiştir

KAYNAKLAR

1. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonist: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
2. Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of alpha2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-9
3. Lichtor JL: Psychological preparation and preoperative medication. In: *Anesthesia*, Miller RD(ed), Churchill Livingstone, New York. 1986; 895-929.
4. Lee AJ, Atkinson RS: The pharmacology of drugs used for preoperative and postoperative medication. In: *A synopsis of anaesthesia*, IOP Pub Ltd, Bristol pp. 118-145, 1987.
5. Trevor AJ, Way WL: Sedative-hypnotics . In: *Basic and Clinical Pharmacology*, Katzung BG (ed), fifth edition, Librarie du Liban, printed in Lebanon, pp 306-320, 1992.
6. James IM, Larbi E, Zaimis E: The effect of the acute intravenous administration clonidine (St 155) on cerebral blood flow in man. *Br J Pharmacol* 1970; 39:198-9.
7. Skarby T: Pharmacological properties of prejunctional alpha-adrenoceptors in isolated feline middle cerebral arteries; comparison with the postjunctional alpha-adrenoceptors. *Acta Physiol Scand* 1984; 122:165-74.
8. Massara F, Limone P, Cagliero E, Tagliabue M, Isaia GC, Molinatti GM: Effects of naloxane responses to alpha adrenergic stimulation with clonidine. *Acta Enderinol.* 103:371-375, 1983.

9. Bloor BC, Schmelling WT: Cardiovascular effects of alpha 2 adrenoceptors. *Anaesthetic Pharmacology Review*, 1:246-263, 1993.
10. Maze M; Molekuler Pharmacology of alpha 2 adrenergic receptors. *Anaesthetic Pharmacology Review*, 1:233-238, 1993.
11. Martin PR, Ebert MH, Gordon EK, Weingartner H, Kopin IJ: Effects of clonidine on central and peripheral catecholamine metabolism. *Clin. Pharmacol Ther* 35:322-327,1984.
12. Bishop CC, Powell S, Rutt D, et al. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986;17:913-915.
13. Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, et al. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure-A transcranial doppler ultrasound study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984;4:368-372.
14. Bloor BC: General pharmacology of alpha 2 adrenoceptors. *Anaesthetic Pharmacology Review*, 1:246-263, 1993.
15. Hofmann BB: Adrenoceptor activating drug. In:Basic and clinical pharmacology, Katzung BG (ed), fifth edition, Librairie du Liban, printed in Lebanon, pp 109-124,1992.
16. Lones A, Herrera, Palacios A, Moncada G: Decreased secretion of cortisol and ACTH after clonidine administration in normal adults. *Metabolism* 32:568-570, 1983.
17. Ward DS: Respiratory effects of alpha 2 adrenoceptor agonists. *Anaesthetic Pharmacology Review*, 1:263-268, 1993
18. Bailey PL, Sperry RJ, Johnson GK: Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. *Anesthesiology* 74:43-48, 1991
19. Orko R, Pouttu J, Ghignone M, Rosenberg PH: Effects of clonidine on hemodynamics responses to endotracheal intubation and on gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:328-329, 1987
20. Gold MS, Pottash AC, Extain L: clonidine and opiate withdrawal. *Lancet*, 2:1078-1079, 1980.
21. Segal IS, Jarvis DI, Duncan SR, White PF, Moze M: Clinical efficacy of transdermal clonidine during the perioperative period. *Anesthesiology* 74:220-225,1991
22. Eisenach IJ, Lysac SZ, Visconi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery phase I. *Anesthesiology* 71:640-646,1989.

23. Bonnet F, Bioco O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M: klonidine-induced analgesia in postoperative patients. Epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 72:423-427, 1990
24. Gliyn C, Dawson D, Sanders R: A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non cancer pain. *Pain*, 34:123-128, 1998
25. Rostaing S, Bonnet F, Levron IC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M: Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology*, 75:420-425, 1991
26. 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* 71:178-187, 1983
27. Weigner MB, Segal IS, Moze M: Dexmedetomidine acting through central alpha 2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology*, 71:242-249, 1989
28. Toivonen J, Koukinen S: klonidine premedication. A useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:653-657, 1990
29. Hayashi Y, Sumskawa K, Moze M: dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmia through stimulation of central alpha 2 adrenoceptors in halothane anesthetized dog. *Anesthesiology*, 75:113-171, 1991
30. Albin M: *Textbook of Neuroanesthesia with Neurosurgical and Neuroscience Perspectives*. McGraw-Hill, 1997
31. Cottrell JE, Smith DS: *Anesthesia and Neurosurgery*, 3rd ed. Mosby Year Book, 1994
32. Cucchiara RF, Black S, Michenfelder JD: *Clinical Neuroanesthesia*. Churchill Livingstone, 2nd ed. 1998
33. Schubert A: *Clinical Neuroanesthesia*. Butterworth-Heinemann, 1997
34. Walter FJM, Ingram GS, *The Neuroanesthesia Handbook*. Mosby, 1996.
35. Walter FJM, Ingram GS, Jenkinson JL: *Anesthesia and Intensive Care for the Neurosurgical Patient*. Blackwell, 1994
36. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982; 57: 769-774
37. Markus HS: Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull*. 2000; 56: 378-388

38. Markus HS, Brown MM: Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke*. 1993; 24: 1–5
39. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, Steinmetz H: Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1995; 26: 2184–2186
40. Droste DW, Decker W, Siemens HJ, Kaps M, Schulte-Altendorneburg: Variability in occurrence of embolic signals in long term transcranial Doppler recordings. *Neurol Res*. 1996; 18: 25–30
41. Edward Morgan G: *Clinical Anesthesiology*, 3ed, 145-146,2004
42. Costello TG, Cormack JR: klonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy. *Anest. Analg* 1998;86:1001-4
43. Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van der Linden P, Bellens B, Van Romphey A, de Rood M: Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989;71:178-87
44. Lee H, Caldwell JE, Dodson B, et al: The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:553-558.
45. Carabine U.A, Wright P.M.C, Moore J: Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth* 1991;67:79-83.
46. Eintrei C, Leszniewski W, Carlsson C: Local application of sup 33 Xenon for measurement of regional cerebral blood flow during halothone, enflurane and isoflurane anesthesia in human. *Anesthesiology* 1985; 63:391-4
47. Drummond JC, Todd MM, Scheller MS, Shaprio HM: A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothone and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1986; 65:462-7
48. Miletich DJ, Ivankovich AD, Albrecht RF, Reiman CR, Rosenberg R, Mckissic ED: Absence of autoregulation of cerebral blood flow during halothane and enflurane anesthesia. *Anest. Analg* 1976; 55:100-9
49. Olsen KS, Henriksen L, Owen- Falkenberg A, Dieg-Peterson MAC isoflurane with or without ketanserin on cerebral blood flow autoregulation in man. . *Br J Anaesth* 1994; 72:66-71

50. Strebel S, Lam AM, Matta BF, Mayberg TS, Newell DW. The effect of isoflurane, desflurane and propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in humans. *Anesthesiology* 1995; 83:66-76
51. Hanel F, Blobner M, Werner C, Bogdansky R, Henke J, Kochs E. Effects of sevoflurane versus isoflurane on cerebral blood flow autoregulation in pigs. *Journal of neurosurgical Anesthesiology* 1996; 4: 323 S.
52. Gupta S, Heath K, Matta BF. Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. *Br J Anaesth.* 1997 Oct;79(4):469-72.
53. Cho S, Fujigaki T, Uchiyama Y, et al. Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation: transcranial doppler study. *Anesthesiology* 1996;85:755-760
54. Drummond JC, Todd MM, Scheller MS, Shapiro HM. A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1986; 65:462-467.
55. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM. Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane and desflurane during propofol-induced isoelectric encephalogram in humans. *Anesthesiology* 1995; 83:980-985
56. Fale A, Kirsch JR, Mc Pherson RW. Alpha 2 adrenergic agonist effects on normocapnic and hypercapnic cerebral blood flow in the dog are anesthetic dependent. *Anesth Analg* 1994; 79:892-898.
57. Asano Y, Koehler RC, Kawaguchi T, et al. Pial arteriolar constriction to α_2 adrenergic agonist dexmedetomidine in the rat. *Am J Physiol* 1997 ;272(8pt): H2547-H2556.
58. Maekawa T, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. Effects of clonidine on human Middle cerebral artery flow velocity and cerebrovascular CO_2 response during sevoflurane anesthesia. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* 1999 ;11 (3):173-7.
59. Nichols AJ, Ruffolo RR, Jr. Alpha1/alpha2 subclassification, alpha-adrenoreceptors. In Ruffolo RR Jr., ed. *Molecular Biology, Biochemistry and pharmacology.* New York: Karger;1991:1.
60. Toda N. Alpha adrenergic receptor subtypes in human, monkey and dog cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226:861-868.
61. Peden CJ, Prys-Roberts C. Anaesthesia and analgesia: intravenous anaesthesia. The α_2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. In Prys-Roberts C and Brown BR Jr.,

- eds. *International Practice of Anaesthesia*. Great Britain: the bath Press; 1996:1/19/1-15
62. Schmidt JF, Waldemar G, Paulson OB. Arterial CO₂ tension and cerebral vascular reactivity during the induction of acute hypertension in the awake human. *J Neurosurg Anesthesiol* 1990; 2:92-6
 63. Harper AM, Glass HI. Effects of alterations in the arterial CO₂ tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28:449-52
 64. Ackerman RH, Zilkha E, Bull JW, et al. The relationship of the CO₂ reactivity of cerebral vessels to blood pressure and mean resting blood flow. *Neurology* 1973;23:21-26
 65. Busija DW, Leffler CW. Postjunctional alpha 2-adrenoceptors in pial arteries of anesthetized newborn pigs. *Dev Pharmacol Ther.* 1987;10(1):36-46.
 66. Skarby T: Pharmacological properties of prejunctional alpha-adrenoceptors in isolated feline middle cerebral arteries; comparison with the postjunctional alpha-adrenoceptors. *Acta Physiol Scand* 1984; 122:165-74.
 67. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, Nakakimura K, Drummond JC: Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg* 1990; 70:624-30.
 68. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, Heier MS, Steen PA: Effect of dexmedetomidine, a selective and potent alpha 2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1990; 71:125-9.
 69. Coughlan MG, Lee JG, Bosnjak ZJ, Schmeling WT, Kampine JP, Wartier DC. Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis. *Anesthesiology*. 1992 Nov;77(5):998-1006.
 70. Elam M, Yao T, Thoren P, Svensson TH. Hypercapnia and hypoxia: chemoreceptor-mediated control of locus coeruleus neurons and splanchnic, sympathetic nerves. *Brain Res*. 1981 Oct 19;222(2):373-81.
 71. Reddy svr, Yaksh TL, anderson RE, et al. Effects in cat of locus coeruleus lesions on the response of cerebral blood flow and cardiac output to altered paCO₂. *Brain Res* 1986;365:278-288
 72. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR: Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994; 25:793-7.

73. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM: Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 1994; 25:1985-8.
74. Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW: Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 95; 83:66-76.
75. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W: Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993; 32:737-41.