



اثر کلونیدین در خونریزی حین عمل جراحی میکروسکوپی گوش میانی

*دکتر آرش جعفریه^۱، دکتر فاطمه حاجی محمدی^۲، دکتر افشار اعتمادی آل آقا^۳،

دکتر آزاده صلواتی پور^۴، دکتر محسن رجعتی حقی^۵

^{۳،۴،۵} استادیار بیهوشی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ پزشک عمومی، ^۵ استادیار گوش، گلو، بینی، عضو مرکز تحقیقات گوش، گلو و بینی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

مقدمه: هدف از این مطالعه بررسی اثر کلونیدین خوراکی در کاهش میزان خونریزی حین عمل جراحی میکروسکوپی گوش میانی است.

روش کار: مطالعه به شکل کارآزمایی بالینی آینده نگر دو سوکور بر روی ۵۱ بیمار کاندید جراحی میکروسکوپی گوش در دامنه‌ی سنی ۶۰-۱۵ سال با ASA (II,I) انجام شد. بیماران به شکل تصادفی به دو گروه تقسیم و یک گروه ۹۰ دقیقه قبل از عمل جراحی ۲۰۰ میکروگرم کلونیدین خوراکی و گروه دیگر دارونما در شرایط دوسوکور دریافت نمود. در طی جراحی خونریزی بر اساس یک درجه بندی ۴ امتیازی سنجیده و ثبت شد. فشار خون سیستمیک و تعداد ضربان قلب در طی جراحی، میزان خونریزی، نیازمندی حین عمل به داروی کاهنده فشار خون، تغییرات قلبی عروقی بعد از لوله گذاری و خونریزی بعد از عمل و نیاز به عمل مجدد نیز بین دو گروه مقایسه شد.

نتایج: در گروه گیرنده‌ی کلونیدین محیط عمل جراحی با خونریزی کمتری در مقایسه با گروه دارونما مواجه بود ($P < 0/05$) و استفاده حین عمل از داروهای کاهنده‌ی فشارخون ($P < 0/05$)، تعداد ضربان و فشارخون در گروه گیرنده‌ی کلونیدین کمتر از گروه دارونما بوده ولی تفاوت آن از نظر آماری مشخص نبوده است. در ضمن بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری از نظر نیاز به جراحی مجدد و خونریزی بعد از عمل وجود نداشته است.

نتیجه گیری: کلونیدین می‌تواند به عنوان یک پیش‌دارو در ایجاد محیط بدون خونریزی و بهبود دید محل عمل جراحی در طی جراحی میکروسکوپی گوش میانی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: جراحی میکروسکوپی، خونریزی، کلونیدین

مقدمه

تشدید اثر ایزوفلوران و کاستن فشارخون بیمار در حین جراحی استفاده شده است، که بعضی اوقات در کنار کاستن فشارخون می‌تواند موجب کاهش شدید فشارخون و بروز عارضه شوند (۱).

داروی کلونیدین که یک آگونیست مرکزی گیرنده‌های آلفا ۲ است (۱) به عنوان داروی کاهنده‌ی فشارخون شناخته شده است و می‌تواند اثر کاهنده‌ی فشارخون گازهای بیهوشی را تشدید بخشد. به علاوه این دارو اثرات خواب‌آور، ضداضطراب و ضد درد نیز دارد (۲). این دارو موجب مهار

خونریزی حین جراحی یکی از عوامل مهم مختل کننده‌ی کار جراح در حین عمل جراحی به خصوص جراحی میکروسکوپی گوش میانی محسوب می‌شود. تاکنون داروها مختلفی از قبیل نیتروگلیسرین، لابتالول و اوراپیدیل به منظور

*مؤلف مسئول: ایران، تهران، خیابان سعدی شمالی، بیمارستان امیراعلم،

گروه بیهوشی

تلفن: ۶۶۷۱۲۵۴۹-۰۲۱

arash_jafarieh@yahoo.com

تایید: ۱۳۸۸/۸/۱۵

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۵/۳۰

قرار می‌گرفتند در یک گروه ۲۰۰ میلی‌گرم کلونیدین خوراکی و در گروه دیگر دارونما ۹۰ دقیقه قبل از عمل توسط پرستاران بخش بر اساس لیست تقسیم‌بندی به بیمار داده می‌شد، بنا بر این متخصص بیهوشی و جراح هیچ کدام اطلاعی از این که بیمار در کدام گروه قرار دارد، نداشتند. در ضمن در این مطالعه تمام بیماران توسط یک جراح تحت عمل قرار گرفتند.

قبل از اینداکشن بیهوشی به بیماران ۱/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل، ۰/۰۳ گرم بر کیلوگرم میدازولام به عنوان پیش‌دارو داده شده و سپس القای بیهوشی با داروی سدونال ۴-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام و از آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای انتوباسیون استفاده شد.

بعد از لوله‌گذاری، بیهوشی با مخلوط ۵۰ درصد اکسیژن، ۵۰ درصد اکسیدنیترو و ایزوفلوران با MAC ۱-۱/۵ ادامه یافته و در حین جراحی آتراکوریوم با دوز ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم در صورت لزوم تجویز می‌شد. برای بیماران سرم رینگر با سرعت ۴-۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در ساعت از طریق پمپ انفوزیون تجویز شده و تمام بیماران تحت تنفس کنترل شده با مشخصات زیر قرار می‌گرفتند.

کیلوگرم/ میلی‌لیتر ۱۰: TV^۱، ۱۰ تا در دقیقه: F، ۳۵-۳۰: ETCO₂، در طی عمل جراحی در صورت بروز خونریزی مختل‌کننده دید جراح و یا در صورت افزایش متوسط فشار شریانی به بیش از ۹۰-۸۰ میلی‌متر جیوه، برنامه‌ی زیر به ترتیب اجرا می‌شود:

قدم اول: تجویز فنتانیل ۱ میکروگرم بر کیلوگرم
قدم دوم: در صورت عدم اثر قدم اول آمپول تری‌نیترو-گلیسرین با دوز ۱۰-۵ میکروگرم بر کیلوگرم
قدم سوم: در صورت عدم اثر قدم دوم، ایندرال با دوز ۰/۲ میلی‌گرم به شکل داخل عروقی تا حداکثر ۰/۶ میلی‌گرم تجویز می‌گردد.

در صورت بروز برادیکاردی آتروپین ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل عروقی تجویز شده در طی عمل جراحی در

فعالیت نوروآدرنژیک مرکزی در هنگام بروز استرس شده و به علاوه موجب کاهش میزان هوشبر در حین عمل جراحی، تخفیف تغییرات قلبی عروقی در موقع لوله‌گذاری و پایداری همودینامیک می‌شود (۱، ۳، ۸).

بر اساس این اثرات مصرف کلونیدین به عنوان پیش‌دارو ممکن است در تشدید اثرات کاهنده‌ی فشارخون هوشبرها و کاستن از خونریزی حین عمل مفید باشد.

این مطالعه به شکل یک مطالعه‌ی تصادفی دوسوکور جهت بررسی اثرات کلونیدین بر روی میزان خونریزی حین عمل، پس از جراحی، تغییرات قلبی عروقی حین لوله‌گذاری، میزان نیاز به هوشبر در حین جراحی و میزان نیاز به عمل مجدد در بیماران کاندید جراحی میکروسکوپی گوش میانی طراحی شد.

روش کار

این مطالعه به شکل کارآزمایی بالینی آینده‌نگر دوسوکور بوده که در بیمارستان امیراعلم دانشگاه علوم پزشکی تهران در بین سال‌های ۸۵ تا ۸۶ انجام شده است. مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مورد تایید قرار گرفته و از تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شده است. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از بیماران با سن ۱۵ تا ۶۰ سال کاندید عمل جراحی میکروسکوپی گوش میانی در طبقه‌بندی ASAI یا ASAI که و فشارخون آن‌ها کمتر از ۱۶۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بوده است.

در صورتی که سابقه‌ای از دیابت، بیماری قلبی عروقی، مصرف هم‌زمان ضدافسردگی سه حلقه‌ای یا مهارکننده‌های آنزیم مونوآمینواکسیداز و یا داروهای بلوک‌کننده‌ی گیرنده‌های بتا در بیماران یافت می‌شد، بیمار از مطالعه حذف می‌گردید. در ضمن بیماران با سابقه‌ی از حساسیت به کلونیدین یا بیماران روانی نیز از مطالعه حذف می‌شدند.

طراحی مطالعه: بیمارانی که شرایط قرار گرفتن در مطالعه را داشتند به طور تصادفی با استفاده از روش Balanced Blocked Random Number در دو گروه

¹Tidal Volume (TV)

علت دیابت و بیماری قلبی، ۳ نفر به علت فشارخون بالا و ۴ نفر به علت مصرف دارو و ۲ نفر به علت ASA III حذف شده و در نهایت ۵۱ نفر در مطالعه شرکت داده شدند. بیماران به شکل تصادفی به دو گروه با مصرف کلونیدین (۲۶ نفر) و مصرف دارونما (۲۵ نفر) تقسیم شده که مشخصات پایه‌ی هر دو گروه با یکدیگر مشابه بوده و در جدول (۱) خلاصه شده است.

جدول ۱- مشخصات بیماران بر اساس میانگین سن، تعداد بیماران

اطلاعات	گروه دارونما (۲۵ نفر)	گروه کلونیدین (۲۶ نفر)
سن (سال)	۳۰/۴±۱۰/۵۸	۳۳/۸±۱۰/۶۸
جنس	۱۵ مرد-۱۰ زن	۱۱ مرد، ۱۵ زن
وزن (کیلوگرم)	۶۸/۶±۱۱/۱۹	۶۹/۴±۱۱/۳۳
زمان بیهوشی (ساعت)	۲/۲±۰/۷۱	۱/۹۹±۰/۷۵

شایع‌ترین عمل جراحی انجام شده ماستوئیدکتومی و تیمپانوماستوئیدکتومی بوده است. بیماران گروه کلونیدین به طور مشخصی در طی عمل جراحی دارای خونریزی کمتر در مراحل یک تا چهار نسبت به گروه دارونما بوده‌اند ($P < 0/05$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه‌ی امتیازدهی خونریزی بین گروه مصرف

کننده‌ی کلونیدین و دارونما (آزمون یومن ویتنی)

گروه	گروه	P
دارونما	کلونیدین	
۳۱/۲	۲۰/۹۸	۰/۰۰۵
۳۱/۷۶	۲۰/۴۶	۰/۰۰۴
۳۰/۳۸	۲۱/۰۰	۰/۰۱۵
۳۱/۰۸	۲۱/۱۲	۰/۰۱۰

در مرحله‌ی یک جراحی ۲۲ بیمارگروه مصرف‌کننده‌ی کلونیدین (۸۴/۶٪) و ۱۴ بیمار گروه مصرف‌کننده (۵۶٪) امتیاز ۰ تا ۱ گرفته‌اند. در مرحله‌ی دوم جراحی ۱۶ بیمار

صورت افت متوسط فشار شریانی به کمتر از ۵۵ تا ۶۰ میلی‌متر جیوه از ۱۰ میلی‌گرم آفدرین و تجویز اضافه‌ی ۴-۳ میلی‌لیتر بر کیلوگرم سرم رینگر استفاده می‌شد. در مورد همه‌ی بیماران در اطاق عمل فشارخون سیستمیک و تعداد ضربان قلب توسط دستگاه اسیلوگراف اتوماتیک اندازه‌گیری و به شکل زیر ثبت می‌گردید.

۱- در زمان ویزیت در درمانگاه بیهوشی، ۲- در هنگام ورود به اطاق عمل، ۳- بعد از لوله‌گذاری، ۴- در طی عمل جراحی هر ۲۰ دقیقه برای ۱۰ بار. خونریزی در طی جراحی بر اساس یک سیستم امتیازدهی ۴ نمره‌ای توسط جراح امتیاز داده می‌شد که به شکل زیر تعریف شده بود:

۰= بدون خونریزی (شرایط عالی جراحی)، ۱= حداقل خونریزی (ساکشن به ندرت)، ۲= خونریزی منتشر (ساکشن تکراری)، ۳= شرایط مشکل جراحی (ساکشن مداوم)، امتیازهای ۰ و ۱ به عنوان شرایط خوب و ۲ و ۳ به عنوان شرایط دشوار جراحی در نظر گرفته می‌شدند. امتیازدهی در ۴ مرحله از عمل جراحی توسط جراح انجام شد.

مرحله‌ی یک برش پوستی، مرحله‌ی دوم بلند کردن فلپ تیمپانومه آتال، مرحله‌ی سوم خارج کردن پاتولوژی گوش میانی، مرحله‌ی چهارم کار گذاشتن گرافت

در پایان بیهوشی بلوک عصبی عضلانی با تجویز ۰/۴ میکروگرم بر کیلوگرم نئوستگمین و ۰/۲ میکروگرم بر کیلوگرم آتروپین برطرف شد و بیماران اکستوبه می‌شدند.

محاسبه‌ی زمان عمل جراحی از زمان اولین تزریق بی‌حس کننده‌ی موضعی تا زمان بستن پوست بوده است. هم‌چنین عوارض کوتاه مدت جراحی از جمله خونریزی ۲۴ ساعت اول و عوارض طولانی مدت برای ۶ ماه پی‌گیری و ثبت می‌شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها: توسط نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ انجام شده است. داده‌های کیفی توسط تست کای اسکویر و آزمون دقیق فیشر مقایسه شده‌اند. متغیرهای کمی توسط Student test یا تست یومن ویتنی مقایسه شده‌اند.

نتایج

از تعداد ۶۶ بیمار تحت جراحی میکروسکوپی گوش، ۶ نفر به

(۳ بیمار در مقابل ۹ بیمار در گروه دارونما). اگر چه تغییرات همودینامیک از قبیل فشارخون سیستولیک و تعداد ضربان قلب بعد از انتوباسیون در گروه مصرف کننده کلونیدین کمتر بوده ولی تفاوت آن‌ها معنی داری نداشته است ($P > 0.05$) (جدول ۳).

همچنین در گروه مصرف کننده کلونیدین متوسط ضربان قلب از گروه دارونما پایین تر بوده است ($70/2$ دقیقه در مقابل 75 دقیقه) اما هیچ کدام از بیماران گروه کلونیدین نیاز به تجویز آتروپین نداشته‌اند. در گروه دارونما تنها یکی از بیماران بعد از جراحی دچار خونریزی شد که با پانسمان فشاری برطرف گردید و در پی گیری ۶ ماهه از کل بیماران ۱۵ درصد بیماران گروه مصرف کننده کلونیدین (۳ نفر) نیاز به جراحی مجدد پیدا کردند که این تعداد در گروه مصرف کننده دارونما ۴ نفر (۱۶٪) بوده است.

گروه مصرف کننده کلونیدین ($61/9$ ٪) و ۷ بیمار گروه مصرف کننده دارونما (۲۸٪) امتیازهای ۰ تا ۱ به خود اختصاص داده‌اند.

در مرحله سوم جراحی ۱۸ بیمار (۷۰/۳٪) گروه مصرف کننده کلونیدین و ۱۱ بیمار گروه مصرف کننده دارونما (۴۶٪) و در مرحله چهارم ۲۵ بیمار گروه مصرف کننده کلونیدین (۹۶/۲٪) و ۱۷ بیمار گروه مصرف کننده دارونما (۶۸٪) دارای شرایط خوب و مطلوب بوده‌اند. در گروه مصرف کننده کلونیدین ۴ نفر نیاز به نیتروگلیسرین جهت کاستن فشارخون در مقایسه با گروه دارونما کاهش داشته ($P = 0.026$) اما در گروه مصرف کننده دارونما ۱۱ بیمار (۴۴٪) نیاز به نیتروگلیسرین پیدا کرده بودند. به همین منوال مصرف ایندرال در طی عمل جراحی به طور مشخص در گروه کلونیدین کمتر بوده است ($P = 0.04$).

جدول ۳- مقایسه‌ی بین ضربان قلب، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در دو گروه

یافته	گروه کلونیدین	گروه دارونما	P
ضربان قلب / دقیقه در درمانگاه	$74/48 \pm 8/21$	$75/7 \pm 8/92$	۰/۶۴
ضربان قلب / دقیقه طی جراحی	$78/47 \pm 9/08$	$83/08 \pm 16$	۰/۲۵
ضربان قلب / دقیقه لوله گذاری	$94/08 \pm 14/5$	$101/16 \pm 14/26$	۰/۰۸۳
فشار سیستولیک به میلی متر جیوه در درمانگاه	$112/5 \pm 10/77$	$113/75 \pm 13/16$	۰/۷۳
فشارخون سیستولیک به میلی متر جیوه طی عمل	$111/92 \pm 13/34$	$119/40 \pm 17/21$	۰/۰۷۷
فشار سیستولیک به میلی متر جیوه بعد از لوله گذاری	$110/40 \pm 18/17$	$124/72 \pm 21/839$	۰/۰۸۹
فشار دیاستولیک به میلی متر جیوه در درمانگاه	$78/86 \pm 10/34$	$73/25 \pm 9/63$	۰/۹۷
فشار دیاستولیک به میلی متر جیوه طی عمل	$79/23 \pm 8/20$	$79/13 \pm 10/93$	۰/۱۵
فشار دیاستولیک به میلی متر جیوه بعد از لوله گذاری	$81/80 \pm 12/23$	$86/20 \pm 13/35$	۰/۲۲

بحث

قبل از عمل به منظور تسریع و تشدید اثرات کاهنده‌ی فشارخون ایزوفلوران استفاده می‌شود (۱۳، ۱۲) گزارش شده است که این دارو موجب خواب آلودگی و آرامش قبل از جراحی نیز می‌شود (۱۴). در ضمن تغییرات قلبی عروقی حین جراحی را کاهش داده و موجب کاهش در خونریزی حین عمل و کاهش نیاز به داروهای هوشبر می‌شود (۱۶-۱۴).

ایجاد هایپوتانسیون در طی عمل جراحی می‌تواند به طور موثر در کاستن از خونریزی محل عمل و بهبود دید جراح کمک کننده باشد (۹، ۱۰). داروهای مختلفی به این منظور استفاده می‌شود که می‌توان از سدیم نیتروپروساید، نیتروگلیسرین، بتالول و هوشبری‌های استنشاقی نام برد (۱۱). کلونیدین به عنوان یک آلفا دو آدرنرژیک، یک مهار کننده‌ی قوی سمپاتو آدرنال است که به شکل خوراکی یا داخل رگی

کمتر از گروه شاهد بوده در حالی که میزان مصرف فنتانیل در دو گروه تفاوتی نداشته است. مشخص شده است که کلونیدین موجب تخفیف پاسخ‌های هایپر دینامیک به لوله گذاری داخل تراشه می‌شود و در مطالعه‌ی ما تفاوت مشخصی بین فشارخون سیستمولیک و ضربان قلب قبل از لوله گذاری داخل تراشه در بین دو گروه نبوده است که این ممکن است به دلیل دوز پایین کلونیدین تجویزی می‌باشد.

در مطالعه Marchal و همکاران لوله گذاری داخل تراشه همراه با افزایش مشخص در فشار خون سیستمولیک و دیاستولیک در مقایسه با فشار پایه در گروه شاهد بوده است اگر چه تغییرات همودینامیک در گروه کلونیدین ثبت نشده است (۲). در مطالعه‌ی ما همانند مطالعه‌ی Marchal و همکاران و Jabalameli و همکاران، میزان خونریزی و میزان مصرف داروی کاهنده‌ی فشارخون سنجیده شده است (۲،۱۲). در این مطالعه از نیتروگلیسرین و ایندرال جهت کاستن فشارخون استفاده کرده ایم. اما در مطالعه مشابه Woodcock فقط مصرف هوشبر بین گروه مصرف کننده‌ی کلونیدین و دارونما مقایسه شده است (۱) و در مطالعه Wel finger فقط میزان خونریزی ارزیابی شده است (۱۷).

نتیجه گیری

کلونیدین می‌تواند به عنوان یک پیش‌دارو در ایجاد محیط بدون خونریزی و بهبود دید محل عمل جراحی در طی جراحی میکروسکوپی گوش میانی مفید باشد.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از سرکار خانم مهناز جدید کار و مرکز توسعه پژوهش بیمارستان امیراعلم که در این طرح ما را یاری نمودند تشکر می‌نماییم. در ضمن متذکر می‌شویم این مطالعه با منافع شخصی نویسندگان مقاله ارتباطی نداشته است.

Welfinger و همکاران در ۷۷ نفر از بیماران تحت جراحی گوش، هیدروکسی زین را به تنهایی یا همراه با کلونیدین به عنوان داروی پیش از عمل استفاده کردند و کاهش میزان خونریزی به نفع گروه کلونیدین در مقابل گروه شاهد بوده است. کلونیدین موجب کاهش نیاز به هوشبرها جهت کاستن از فشار خون نیز می‌شود (۱۷).

در مطالعات دیگر برای رسیدن به فشار متوسط شریانی دلخواه در قدم اول MAC ایزوفلوران افزایش داده شده است سپس از فنتانیل استفاده شده و در آخر از داروی اورپیدیل بهره گرفته شده است (۱،۲،۱۱).

در مطالعه‌ی Woodcock و همکاران، تک دوز خوراکی کلونیدین در بیمارانی که تحت جراحی گوش یا بینی قرار می‌گرفتند به طور مشخصی موجب کاهش نیاز به هوشبر ایزوفلوران جهت ایجاد هایپوتانسیون شده است (۱).

در مطالعه‌ی ما برای کاهش دادن فشارخون حین عمل در قدم اول از فنتانیل داخل رگ استفاده شد، در صورت عدم پاسخ بیمار، از داروی نیتروگلیسرین به شکل انفوزیون به عنوان قدم دوم و در صورت عدم پاسخ به این دو اقدام به عنوان قدم سوم از ایندرال داخل عروقی سود جسته شده است.

در این مطالعه پی برده شد که کلونیدین خوراکی ۹۰ دقیقه قبل از شروع عمل جراحی به شکل موثر موجب کاهش خونریزی در طی عمل می‌شود. این یافته با سایر مطالعات نیز هم‌خوانی دارد. Marchal و همکاران کلونیدین را در ۴۰ بیمار تحت جراحی الکتیو گوش میانی به کار برد و مشخص نمودند که در گروه کلونیدین خونریزی نسبت به گروه شاهد کمتر است (۲).

به طور محسوسی بیماران گروه کلونیدین به تعداد کمتری داروهای کاهنده فشار خون نیاز داشته‌اند و مصرف نیتروگلیسرین و ایندرال در گروه مصرف کننده‌ی کلونیدین به طور مشخص

References

- 1- Woodcock TE, Millard RK, Dixon J, Prys-Robert C. Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension. Sympatho adrenal responses and a computer-controlled assessment of the vapor requirement. *Br J Anaesth* 1988; 60: 388-94.
- 2- Marchal JM, Gomez-luque A, Martos-Crespo F, Sanchez De La Cuesta, Martinez-lopez MC, Delgado-Martinez AD. Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 627-33.
- 3- Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Dorming Wong, Dazza S, Stead SW, et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11-91.
- 4- Engleman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van der Linden P, Bellens B, Van Romphey A, et al. Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 178-87.
- 5- Maze M, Birch B, Vickery RG. Clonidine reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology* 1987; 67: 868-9.
- 6- Kaukinen S, Pyykko K. The potentiating of halothane anesthesia by clonidine. *Acta Anesthesia Scand* 1979; 23: 107-11.
- 7- Lyons FM, Bew S, Sheeran P, Hall GM. Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. *Br J Anaesth* 1997; 78: 134-7.
- 8- Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
- 9- Benowitz NL. Antihypertensive agents. In: Katzung BG. (editor). *Basic and clinical pharmacology*. 8th ed. Philadelphia: Appleton and Lange; 2004: 166-7.
- 10- Moss J, Glick D. The autonomic nervous system. In: Miller RD, Cucchiara F. (editors). *Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 650-1.
- 11- Noam C, Yaniv L, Jacob G, Shmuel S. The use of clonidine in facial plastic surgery. *Plas Reconstr Surg* 2002; 109(3): 1204.
- 12- Jabalameli M, Hashemi M, Soltani H, Hashemi J. Oral clonidine premedication decrease intraoperative bleeding in patient undergoing endoscopic sinus surgery. *J Res Med Sci* 2005; 1: 25-30.
- 13- Stocch RM, Garcia LV, Reis MP, Miranda O. Intravenous clonidine in the induced arterial hypotension technique for tympanoplasty. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53(4): 457-66.
- 14- Wright PM, Carabine UA, McClune S, Orr DA, Moore J. Preanesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 628-32.
- 15- Orko R, Pouttu J, Ghignone M, Rosenberg PH. Effects of clonidine on homodynamic responses to endotracheal intubation and gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 325-9.
- 16- Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on perioperative homodynamic and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 67: 3-10.
- 17- Welfinger P, Manel J, Garric J. Clonidine premedication and isoflurane anesthesia to reduce bleeding in otologic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11(2): 125-31.