

بررسی اثر کلونیدین خوراکی به صورت پیش دارو قبل از بیهوشی بر روی میزان خونریزی حین عمل تمپانوپلاستی

صدیقه ندری^۱، سیروس کاظمی^۲، مهران مرادی^۳، هرمز محمودوند^۴، رضوان احمدی رکن آبادی^۴، امید علی پایی^۵

۱- استادیار، گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۲- استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۳- استادیار، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۵- مربی، گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

یافته / دوره شانزدهم / شماره ۱ / بهار ۹۳ / مسلسل ۵۹

چکیده

دریافت مقاله: ۹۱/۱۲/۱ ، پذیرش مقاله: ۹۳/۱۲/۳۰

*** مقدمه:** خونریزی حین اعمال جراحی یکی از مهمترین عوارض در طی انواع جراحی هاست. جهت کاهش این مشکل تکنیک‌ها و روش‌های مختلفی استفاده شده است. در این مطالعه، اثر پیش داروی کلونیدین خوراکی در ایجاد محدوده عمل تا حد امکان عاری از خون در بیماران تحت عمل تمپانوپلاستی را مورد بررسی قرار دادیم.

*** مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی سه سوکور تصادفی روی ۸۸ بیمار کاندید عمل جراحی تمپانوپلاستی انجام گردید. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۴۴ بیمار ۹۰ دقیقه قبل از رسیدن به اتاق عمل ۳۰۰ میکروگرم کلونیدین و ۴۴ بیمار دارونما دریافت کردند. روش بیهوشی در هر دو گروه یکسان بود. خونریزی حین عمل با استفاده از یک سیستم چهارتایی از ۰ = بدون خونریزی تا III = خونریزی شدید ارزیابی شد. رضایتمندی جراح از محدوده عمل جراحی و تغییرات همودینامیک بررسی و در پرسشنامه ثبت شدند.

*** یافته‌ها:** هیچ اختلاف آماری معناداری بین جنس و سن در دو گروه وجود نداشت. تغییرات همودینامیک در گروهی که کلونیدین دریافت کرده بودند نسبت به گروه شاهد کمتر بود. میزان خونریزی در گروهی که داروی کلونیدین دریافت کرده بودند ۵۴/۶ برابر نسبت به گروه شاهد کمتر و رضایتمندی جراح نیز ۵۴/۶ برابر در گروه کلونیدین بیشتر از گروه شاهد بود. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون T مستقل، تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه نشان داد.

*** بحث و نتیجه‌گیری:** پیش درمانی با کلونیدین میزان خونریزی حین عمل تمپانوپلاستی را کاهش و میزان رضایتمندی جراح را افزایش می دهد.

*** واژه‌های کلیدی:** کلونیدین، تمپانوپلاستی، پیش دارو، خونریزی حین عمل.

آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، بیمارستان شهدای عشایر، گروه جراحی.

پست الکترونیک: drmahmoudvand@gmail.com

مقدمه

تمپانوپلاستی به پیوند زدن پرده صماخ و جراحی روی محتویات گوش میانی برای حذف بیماری و بازسازی زنجیره استخوانچه ای با حفظ گوش میانی گفته می شود (۱). این عمل تحت بیحسی موضعی همراه با آرامبخشی و پایش دقیق بیهوشی یا با استفاده از بیهوشی عمومی انجام می گیرد (۲،۳). در طی جراحی گوش و حلق و بینی، کیفیت بیهوشی بر جراحی و نتایج آن تأثیر دارد (۴). در گستره علوم پزشکی مشکلات فراوانی وجود دارد که بصورت مشترک جراح و متخصص بیهوشی با آن دست به گریبان هستند (۵). یکی از این موارد خونریزی حین عمل جراحی است (۶). در طی جراحی گوش، خونریزی قابل توجه محیط عمل جراحی را محو کرده و انجام جراحی را مشکل می کند (۷).

جهت محدود کردن خونریزی، اقدامات مختلفی روی وضعیت بیمار (۷)، تجویز داروهایی قبل از عمل بعنوان پیش دارو (۶) و تجویز داروهای حین عمل به منظور القای هیپوتانسیون (۸) به کار گرفته می شود.

هیپوتانسیون کنترل شده یکی از روش هایی است که میزان خونریزی حین عمل را کاهش داده و میدان دید جراحی خوبی را فراهم می آورد (۹). داروهای متعددی جهت ایجاد هیپوتانسیون استفاده می شوند، از جمله می توان به سولفات منیزیم (۱۰)، گشادکننده های عروقی (۱۱)، نیتروگلیسرین (۱۲)، هوشبرهای استنشاقی (۱۳)، بتابلوکرها (۸) و رمی فنتانیل (۱۴) اشاره کرد.

آگونیست های آلفا-۲ داروهای کمکی بیهوشی هستند که باعث کاهش آزادسازی محیطی اپی نفرین شده و به عنوان داروهای ضد فشارخون استفاده می شوند. کلونیدین از این دسته داروها بوده و آگونیست انتخابی محسوب می شود (۱۵). کلونیدین در درمان فشارخون بالا، نارسایی احتقانی قلب، ایجاد

آرامبخشی و ترک اعتیاد استفاده می شود (۱۶). همچنین کلونیدین باعث کاهش نیاز به هوشیر می شود (۱۷). کلونیدین باعث کاهش فشار خون شریانی بدون کاهش فشارخون وضعیتی می شود. در ضمن باعث کاهش ضربان قلب و در مجموع کاهش خونریزی حین عمل و کاهش استرس زمان جراحی می شود (۱۸).

در این پژوهش، اثرات کلونیدین به صورت پیش داروی خوراکی، بر روی میزان خونریزی حین عمل در بیماران کاندید عمل جراحی تمپانوپلاستی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی سه سوکور تصادفی طراحی شد. بدین شکل که پژوهشگر، جراح و فرد تحلیل گراز تقسیم بندی بیماران اطلاعی نداشتند و این کار توسط سرپرستار بخش انجام گردید.

کلیه بیماران کاندید انجام عمل تمپانوپلاستی روز قبل از عمل توسط پژوهشگر مورد بررسی و معاینه قرار گرفتند. بیماران با سن ۱۸ تا ۶۰ سال که سابقه بیماری های قلبی، کبدی، کلیوی و اختلال شدید روانی نداشته و تحت درمان با ضد افسردگی های سه حلقه ای یا مهارکننده های آنزیم مونوآمینواکسیداز نبودند، پس از اخذ رضایتنامه کتبی وارد مطالعه شدند. در ضمن بیمارانی که فشارخون سیستول بالای ۱۶۰ میلی مترجیوه و دیاستول بالای ۹۰ میلی مترجیوه داشتند یا تعداد ضربان قلب آنها کمتر از ۵۰ تا در دقیقه بود از مطالعه خارج شدند.

صبح روز عمل بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۹۰ دقیقه قبل از عمل به یک گروه ۳۰۰ میکروگرم کلونیدین و به گروه دیگر دارونما تجویز شد. پس از انتقال بیماران به اتاق عمل، به همه بیماران، میدوازولام ۳ میکروگرم/کیلوگرم و فنتانیل ۱-۲ میکروگرم/کیلوگرم تزریق شد. جهت القای بیهوشی پروپوفول ۱/۵-۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و آتراکوریوم ۰/۵

میلی گرم/کیلوگرم تزریق و پس از رسیدن به عمق کافی بیهوشی، با استفاده از لوله تراشه مناسب، لوله گذاری انجام شد. تهویه مکانیکی با حجم جاری 10 cc/kg و تعداد تنفس 10 بار در دقیقه و نسبت زمان دم به بازدم 1 به 3 برقرار گردید. کفایت تهویه با پالس اکسی متری و ETCO_2 بررسی شد. سپس تخت بیمار در وضعیت 30° درجه سر بالا قرار داده شد. جهت نگهداری بیهوشی پروپوفول $100 \mu\text{g/kg/min}$ استفاده شد. آتراکوریوم 0.2 mg/kg جهت تداوم شلی عضلانی و با فواصل نیم ساعته تزریق شد. فنتانیل نیز به عنوان جز ضد درد با مقادیر $1 \mu\text{g/kg}$ و برحسب نیاز بیمار مخصوصاً در صورت افزایش 20 درصد ضربان قلب از مقادیر پایه و با فواصل حداقل نیم ساعته تکرار شد. حفظ فشارخون متوسط شریانی در محدوده قابل قبول $80-60 \text{ mmHg}$ با استفاده از تغییر مختصر در مقدار انفوزیون پروپوفول در محدوده $150-75 \mu\text{g/kg/min}$ صورت می گرفت. در حین عمل جراحی در صورت پر خون بودن محدوده عمل و نارضایتی جراح، ضمن ثبت آن از داروهای کمکی مثل ایندرال و تری نیتروگلیسرین استفاده شده و در پرسشنامه نوع و مقدار دارو ثبت می شد. در طی عمل علائم همودینامیک در زمانهای قبل و پس از تزریق پیش دارو، پس از القای بیهوشی، پس از لوله گذاری، قبل از شروع جراحی و سپس حین جراحی هر 10 دقیقه ثبت شد. همچنین در پایان عمل جراحی با استفاده از نفوستیگمین $4-8 \mu\text{g/kg}$ و آتروپین $2 \mu\text{g/kg}$ باقیمانده شلی عضلانی برطرف شده و لوله تراشه بیمار خارج گردید. سپس بیمار به اتاق ریکاوری منتقل و پس از کسب شرایط لازم به بخش منتقل شد. در تمام مراحل فوق نیز، علائم همودینامیک ثبت گردید. رضایتمندی جراح از محدوده عمل براساس توافق قبلی و براساس سیستم امتیازدهی 4 نمره ای $0 =$ بدون خونریزی، $1 =$ مختصر (ساکشن به ندرت)، $2 =$ خونریزی زیاد (ساکشن مکرر) و $3 =$ خونریزی بسیار زیاد (شرایط مشکل جراحی و ساکشن مداوم) ارزیابی گردید. متغیرهای مورد نظر در پرسشنامه ای که بدین منظور

طراحی شده بود، ثبت گردید. داده های کمی با آزمون T مستقل اندازه گیری شده و میانگین های بدست آمده با هم مقایسه شدند. داده های کیفی با آزمون مجذور کای مقایسه شده و در نهایت معنی دار بودن یا نبودن آنها بررسی شد.

یافته ها

تعداد بیماران در گروه کلونیدین (گروه مورد) 44 نفر و در گروه دارونما (شاهد) 44 نفر بود. میانگین سن افراد در گروه مورد $9/1 \pm$ سال و در گروه شاهد $10/9 \pm 28$ سال بود که از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند. همچنین توزیع جنسی در هر گروه به نسبت مساوی بود. متغیرهای همودینامیک شامل فشارخون سیستول و دیاستول بر حسب میلی متر جیوه و تعداد ضربان قلب در دقیقه در زمان های مختلف حین ویزیت اولیه، بعد از تجویز پیش دارو، ریکاوری قبل از عمل، پس از القای بیهوشی، لوله گذاری، پایان جراحی و خروج لوله تراشه، ریکاوری پس از عمل و 8 ساعت بعد از عمل در بخش در هر دو گروه مورد و شاهد اندازه گیری شد که به صورت میانگین \pm انحراف معیار در جداول 1 تا 3 به همراه نتیجه آزمون آماری آورده شده است. علائم حیاتی حین ویزیت اولیه در بخش در گروه مورد و شاهد با هم مقایسه شدند که تفاوت آماری معناداری نداشتند. اما علائم حیاتی در ریکاوری قبل از عمل با استفاده از آزمون T مستقل مقایسه شدند که تفاوت آماری معنی داری داشتند ($P < 0.05$).

متغیرهای همودینامیک پس از القای بیهوشی، لوله گذاری و پس از برش جراحی در دو گروه مورد و شاهد با هم مقایسه شده و تفاوت آماری معنی داری با هم داشتند ($P < 0.001$).

میزان خونریزی درجه 0 و 1 تحت عنوان گروه A (خونریزی ندارد) و میزان خونریزی درجه 2 و 3 تحت عنوان گروه B (خونریزی دارد) تقسیم بندی شدند. شانس خونریزی در افرادی که دارو نگرفته بودند (گروه شاهد) بیشتر از افرادی بود که دارو گرفته بودند (جدول 4) ($OR = 54/6$).

جدول ۱. مقایسه میانگین فشارخون سیستولیک در زمانهای

مختلف در گروه مورد و شاهد

زمان اندازه گیری فشارخون سیستولیک	گروه مورد	گروه شاهد	نتیجه آزمون t-PV
حین ویزت اولیه	123/95±11/8	123/44±8/94	0/145
پس از تجویز دارو	101/4±11/7	123/44±8/94	0/000
ریکوری قبل از عمل	101/22±7/45	125/27±7/16	0/329
پس از القای بیهوشی	90/90±4/53	114/16±6/47	0/000
پس از گذاشتن لوله ترشه	97/81±7/26	155/27±14/3	0/068
بعد از برش جراحی	100/68±7/65	124/72±5/48	0/000
پایان عمل جراحی	93/77±5	109/72±2/6	0/000
بعد از خروج لوله ترشه	100/77±7/41	116±3/62	0/000
8 ساعت بعد از عمل	105±7/07	120/11±3/54	0/000

جدول ۲. مقایسه میانگین فشارخون دیاستولیک در زمانهای

مختلف در گروه مورد و شاهد

زمان اندازه گیری فشارخون دیاستولیک	گروه مورد	گروه شاهد	نتیجه آزمون t-PV
حین ویزت اولیه	72/95±9/08	83/83±6/67	0/735
پس از تجویز دارو	66/04±7/35	83/83±6/67	0/000
ریکوری قبل از عمل	62/68±3/39	75/88±3/86	0/000
پس از القای بیهوشی	58/81±3/14	69/83±4/65	0/000
پس از گذاشتن لوله ترشه	63/31±3/884	76/66±3/83	0/000
بعد از برش جراحی	64/45±4/06	75/33±5/06	0/000
پایان عمل جراحی	60/81±2/17	70/27±3/53	0/000
بعد از خروج لوله ترشه	65/86±2/89	75/83±4/61	0/000
8 ساعت بعد از عمل	67/95±4/79	72/66±4/10	0/000

جدول ۳. مقایسه میانگین تعداد ضربان های قلب در زمانهای

مختلف در گروه مورد و شاهد

زمان اندازه گیری ضربان قلب	گروه مورد	گروه شاهد	نتیجه آزمون t-PV
حین ویزت اولیه	80/04±7/07	80±5/54	0/982
پس از تجویز دارو	66/68±7/72	80±4/54	0/000
ریکوری قبل از عمل	63/22±4/19	81/05±5/75	0/000
پس از القای بیهوشی	60/31±4/60	75/88±6/05	0/000
پس از گذاشتن لوله ترشه	65/68±6/95	83/72±5/56	0/000
بعد از برش جراحی	67/90±8/56	85/27±5/59	0/000
پایان عمل جراحی	66/31±5/13	73/61±9/2	0/003
بعد از خروج لوله ترشه	70/45±2/92	79/55±6/97	0/000
8 ساعت بعد از عمل	68/36±6/12	77/05±6/77	0/000

جدول ۴. مقایسه خونریزی در گروه مورد و شاهد

خونریزی	گروه مورد	شاهد
ندارد	21	5
دارد	1	13

بین دو گروه از نظر رضایتمندی جراح با استفاده از آزمون

مجذور کای، تفاوت آماری معنی داری به دست آمد ($P<0/05$).

جدول ۵. مقایسه میزان رضایتمندی جراح از محدوده عمل

جراحی در گروه مورد و شاهد

رضایت	گروه مورد	شاهد
ندارد	21	5
دارد	1	13

در گروه مورد ۳ بیمار جهت کنترل خونریزی نیاز به داروی

کمکی (تری نیتروگلیسیرین) پیدا کردند و در گروه شاهد ۱۳ بیمار

هم به تری نیتروگلیسیرین و هم به ایندراال جهت کاهش میزان

خونریزی نیاز داشتند که از نظر آماری معنی دار بود ($P<0/01$).

بحث و نتیجه گیری

اداره بیهوشی با آمادگی روانی قبل از عمل در بیمار، تجویز دارو

یا داروهای انتخابی برای بدست آوردن پاسخ اختصاصی داروها آغاز

می شود. اهداف تجویز پیش داروی بیهوشی عبارتند از: درمان

اضطراب، ایجاد آرامش، بی دردی، فراموشی، اثرات ضد ترشح بزاق،

افزایش PH معده، تضعیف پاسخ رفلکسی سیستم عصبی سمپاتیک،

تسهیل در القای بیهوشی و بی دردی بعد از عمل (۱۹).

داروهای مورد استفاده بعنوان پیش دارو عبارتند از: مخدرها،

بنزودیازپین ها، آگونیست های گیرنده آلفا-۲، آنتی هیستامین ها،

آنتی کولینرژیک ها، آنتاگونیست های H2 و آنتی اسیدها (۱۹).

بعضی از این داروها مثل هوشبرهای استنشاقی، سدیم نیتروپروساید،

تری نیتروگلیسیرین، بتابلوکرها و مخدرها جهت ایجاد هیپوتانسیون

استفاده می شوند (۲۰). ایجاد هیپوتانسیون می تواند باعث کاهش

خونریزی محدوده عمل و بهبود دید جراح گردد (۵).

گیرنده های آدرنرژیک آلفا-۲ دارای خاصیت آرامبخشی، ضد

اضطراب، خواب آوری و بی دردی می باشند که بیشتر اثرات خود را

با تأثیر بر گیرنده های آلفا-۲ در لوکوس سرئولوس و در طناب نخاعی ایجاد می کنند (۱۹).

کلونیدین از این گروه است که مصرف خوراکی و وریدی دارد (۱۹) و مشتق ایمیدازول است که آگونیست انتخابی گیرنده های آدرنژیکی آلفا-۲ می باشد (۲۰). پس از تجویز خوراکی به سرعت و تقریباً به طور کامل از مجرای معدی روده ای جذب می شود، فراهم زیستی آن ۱۰۰٪ است، اثر دارو ۶۰-۳۰ دقیقه پس از تجویز خوراکی شروع شده و ۳-۱ ساعت بعد غلظت پلاسمایی آن به حداکثر می رسد (۲۱).

کلونیدین با کاهش ضربان قلب و شل شدن عروق ظرفیتی و نیز کاهش مقاومت عروق محیطی باعث کاهش فشارخون می شود که معمولاً با کاهش مقاومت عروق کلیوی و برقراری جریان خون کلیوی همراه است (۲۲). در پژوهش حاضر، کلونیدین خوراکی ۹۰ دقیقه قبل از عمل موجب کاهش خونریزی حین عمل جراحی شد که این یافته با سایر مطالعات در این زمینه همخوانی دارد.

در سال ۲۰۰۱ مارشال و همکاران با استفاده از یک کارآزمایی بالینی تصادفی، اثر کلونیدین را روی خونریزی حین عمل جراحی گوش میانی در ۴۰ بیمار ارزیابی کردند و به این نتیجه رسیدند که میزان خونریزی در گروه کلونیدین نسبت به گروه کنترل کمتر است (۱۵).

در مطالعه ای دیگر که ولفینگ و همکاران روی ۷۷ بیمار انجام دادند، هیدروکسی زین به تنهایی یا همراه کلونیدین به عنوان پیش داروی قبل بیهوشی به بیماران کاندید انجام عمل جراحی گوش تجویز شد. میزان خونریزی در گروه کلونیدین در مقایسه با گروه کنترل به مراتب کمتر بود (۲۳).

در مطالعه جبل عاملی و همکاران نیز کلونیدین خوراکی بصورت پیش دارو در کاهش خونریزی حین عمل آندوسکوپي سینوس مؤثر بود (۲۴).

نتیجه پژوهش حاضر در کاهش میزان خونریزی حین عمل جراحی با مطالعات مارشال و همکاران (۱۵)، ولفینگ و همکاران (۲۳)، جبل عاملی و همکاران (۲۴) همخوانی داشته و علاوه بر کاهش خونریزی حین عمل، رضایتمندی جراح را نیز فراهم می آورد.

در مطالعه ما تغییرات همودینامیک در گروه مورد کمتر از گروه کنترل بود. برنارد و همکاران اثر کلونیدین خوراکی را بعنوان پیش دارو بر روی علائم همودینامیک و پاسخ آدرنژیک بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که کلونیدین قبل از عمل جراحی تغییرات همودینامیک را به حداقل می رساند (۲۵).

در مطالعه ویدلر و همکاران نیز فشارخون سیستولیک به صورت مشخصی بعد از تجویز کلونیدین کاهش یافت (۲۶). در مطالعه ما نیز فشارخون سیستول و دیاستول و نیز تعداد ضربان قلب در گروه کنترل کمتر از گروه شاهد بوده و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود.

در مطالعه سانگ و همکاران تجویز کلونیدین قبل از عمل باعث ثبات بیشتر همودینامیک و کاهش نیاز به ایزوفلوران گردید (۲۷). در مطالعه وودکاک نیز کلونیدین باعث کاهش نیاز به هوشبر ایزوفلوران گردید (۲۸). در مطالعه ما نیز در گروه کلونیدین تغییرات همودینامیک کمتر و نیاز به داروهای کمکی جهت ایجاد هیپوتانسیون کمتر بود و با مطالعات فوق همخوانی داشت.

در مجموع بررسی های ما حاکی از آن است که کلونیدین خوراکی بصورت پیش دارو قبل از بیهوشی می تواند میزان خونریزی حین عمل را کاهش داده و تغییرات همودینامیک را به حداقل برساند و با ایجاد یک محیط بدون خونریزی باعث رضایت جراح شده و میزان نیاز به داروی کاهنده فشارخون را کم کند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی کسانی که در اجرای این طرح با ما همکاری داشتند و همچنین از واحد تحقیقات بالینی بیمارستان شهدای عشایر شهر خرم آباد کمال تشکر را داریم.

References

- Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Otolaryngology, 3rd edition. Philadelphia: Saunders WB, 1991:1311.
- Sarmiento KM, Jr Tomita S. Retroauricular tympanoplasty and tympanomastoidectomy under local anesthesia and sedation. *Acta Otolaryngol.* 2009;129:726 - 728.
- Liang S, Irwin MG. Review of anesthesia for middle ear surgery. *Anesthesiol Clin.* 2010;28:519-528.
- Senthil K, Samuel J, Ramachandarn VV. Is Lidocaine Infiltration Really Necessary in Micro Ear Surgeries performed Under General Anaesthesia? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 64(4): 333-337.
- Sadri B, Nadri S, Poosti B, Mahmoudvand H. Clonidine decreased intraoperative bleeding in rhinoplasty. *Yafteh Quarterly Research Journal of Lorestan University of Medical Sciences.* 2007;9(2): 25-30. (In Persian)
- Hugo VA, Edward DM. Deliberate hypotension. In : miller RD, *Anesthesia* 5th edition. Philadelphia : Churchill livingstone, 2000;1470-1486.
- Feldman MA, Patel A. *Anesthesia for Eye, Ear, Nose and throat surgery* in miller RD, *Anesthesia* 7th edition. Philadelphia : Churchill livingstone, 2010; 2357-2383.
- Degoute CS. Controlled hypotension :A guide to drug choice. 2007;67(7):1053-1076.
- Shams T, El-Bahnasawe NS, Abu-Samra M, El-Masry R. Induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery: A comparative study of dexmedetomidine versus esmolol. *Saudi J Anaesth.* 2013;7(2):175-180.
- Elsharnouby NM, El-Sharnouby MM. Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anesthesia. *Br J Anaesth.* 2006;96:727-731.
- Degoute CS, Dubreuil C, Ray MJ, Guitton J, Manchon M, Bannesson V. Effect of posture, hypotension and locally applied vasoconstriction on the middle ear microcirculation in anaesthetized humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994;69:414-420.
- Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA, Jr Van Norman G, Gunn HC. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 1999;20:96-101.
- Dal D, Celiker V, Ozer E, Başgöl E, Salman MA, Aypar U. Induced hypotension for tympanoplasty: a comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(11):902-906.
- Kaygusuz K, Yildirim A, Kol IO, Gursoy S, Mimaroglu C. Hypotensive anaesthesia with remifentanyl combined with desflurane or isoflurane in tympanoplasty or endoscopic sinus surgery: a randomised, controlled trial. *J Laryngol Otol.* 2008;122(7):691-695.
- Marchal JM, Gomes Luque A, Martos Crespo F, Sanchez De La C, Martinez Lopez MC, Delgado Martine AD. Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anesthesia Scand.* 2001; 45(5):627-663.
- Marshall BE, Longnecker DE. *General anesthetics.* Goodman and Gillmans. The

- pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. Newyourk, MC Graw hill. 1996;342-345.
17. Stoch RM, Garica LV, Reis MP, Miranda O. Intravenous conidine in the induced arterial hypotension technique for tympanoplasty. *Rev Bras Anesthesia*. 2003;53(4):457-466.
18. Raghuwanshi SK, Chakravarty N, Asati DP, Bankwar V. Use of clonidine as an adjuvant to infiltration anaesthesia in tympanoplasty: a randomized double blind study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(1):57-62.
19. Miller RD. *Anesthesia*. 6th edition. Philadelphia, Churchill livingstone, 2005;318-359.
20. Ryu JH, Sohn IS, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery. a comparison between remifentanyl and magnesium sulfate. *Br J Anesthesia*. 2009;103:490-495.
21. Miller RD. Basic principles of pharmacology related to aesthesia. *Anesthesia*. 5th edition. Sanfrancisco. Churchill livingstone, 2000;1258-1302.
22. Bertram G, katzung. Adrenoreceptor activating and other sympathomometric drugs. Basic and clinical pharmacology. 7th edition. Stanford. Appleton and Lange, 1998;478-488.
23. Welfinger P, Manel J, Garric J. Clonidine premedication and isoflurane anesthesia to reduce bleeding in otologic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1992;11(2):125-131.
24. 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.
25. Bernard JM, Bourreli B, Hommeril JL, Pinaud M. Effects of oral clonidine premedication and postoperative IV infusion on hemodynamic and adrenergic responses during recovery from anesthesia. *Acta anesthesia Scand*. 1991;35(1):54-90.
26. Weidler J, Kiefer RT, Rippa A, Weich K, Ruprecht KW. Low dose oral clonidine as premedication before intraocular surgery in retrobulbar anesthesia. *Eur J ophthalmol*. 2000;10(3):248-256.
27. Sung CS, Lin SH, Chang WK, Chow LH, Lee TY. Effect of oral clonidine premedication on perioperative hemodynamic response postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anesthesiol*. 2000; 38(1):23-29.
28. Woodcock TE, Millard RK, Dixon J, Prys-Rebert C. Clonidine premedication for isflurane induced hypotension. Sympathoadrenal response and computer controlled assessment of the vapor requirement. *Br J Anesth*. 1988;60(4):388-394.