

24888

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİMDALI

TAVŞANLARDA, SÜREKLİ KAUDAL EPİDURAL KATETER
YOLUYLA KRONİK CLONİDİN UYGULAMASININ,
MEDULLA SPİNALİS ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. SEMİH KÜÇÜKGÜÇLÜ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İZMİR - 1992



*Bu tez Doç. Dr. Atalay ARKAN'ın
denetiminde hazırlanmış ve onaylanmıştır.*

İÇİNDEKİLER

I	GİRİŞ	1-2
II	GENEL BİLGİLER	3-18
III	MATERYAL VE METOD	18-23
IV	BULGULAR	24-29
V	TARTIŞMA	29-33
VI	SONUÇ	34
VII	ÖZET	35
VIII	KAYNAKLAR	36-40

GİRİŞ

Lokal anesteziğin aksine intratekal veya epidural uygulanan opioidler medulla spinalis üzerinde reseptörler aracılığı ile selektif analjezi oluşturmaktadır (26, 41). Bu istenilen etkilerinin yanı sıra iki major problem uygulamacıları güç durumda bırakmaktadır. Opioidlerin sistemik etkileri olan solunumsal depresyon ve tolerans gelişmesi (6,13) başlıca uğraşılması gerekli problemlerdir.

Günümüzde ağrı ve fizyolojisindeki hızlı ilerlemeler birçok transmitter ve ağrı yolunun varlığını ortaya çıkarmıştır (16, 24, 26, 41).

Antinöroaktif etkilerini optimize eden ve ilaçların yan etkilerini en aza indiren gelişmeler sayesinde spinal kord yakınına enjekte edilen opioid ve lokal anesteziğe alternatif olmuştur.

Literatürde ketamin (33) ve α_2 reseptör uyarıcı klonidin (12,13,15,21) gibi ajanların morfin toleransı gelişmiş terminal dönemdeki kanser hastalarında ağrı azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiş ve halen experimental olarak somatostatin (35), guanfacine (38), substance-P antagonisti, baklofen (24) ile çalışmalar devam etmektedir.

Antihipertansif olarak uzun yıllar kliniklerde uygulanmış, α_2 reseptör agonisti clonidinin intratekal ve peridural uygulamaları literatürde kısıtlı sayıda kalmıştır. Bu tür uygulamaların sinir yapılar üzerine nörotoksisite yönünden güvenli olarak kullanılabilceğini gösterebilmek için tavşanlarda hayvan modeli olarak üniversitemiz hayvan araştırma enstitüsünde geliştirdiğimiz sürekli sakral kateter tekniği ile bu ilacın medulla spinalis yakınına uygulanması planlandı.

Sürekli kateter tekniği ile tavşanlarda clonidinin medulla spinalis gibi sinir yapıları üzerine tekrarlanan dozlarda nörotoksisite oluşturup oluşturmadığı sorusuna ışık mikroskopu düzeyinde cevap aramak ve sonuçların ağrı tedavisindeki yerini literatür bilgileri ile tartışmak çalışmanın amacı oldu.

Deney hayvanlarında ilaçların sinirsel yapılar üzerine nörotoksik etkilerini araştırmak için ya çok sayıdaki hayvanda klinik dozlar kullanılır veya az sayıdaki hayvanda

yüksek dozlar uygulanır (11). Bu amaç doğrultusunda maymun (11), köpek (34), tavşan (33), rat (24), fare (36), domuz (25), maymun (11), kedi (43) gibi hayvanlar denek olarak seçilmektedir. Araştırmalar in-vivo yapılabildiği gibi in-vitro nervus vagusun preparasyonu ile organ banyosu şeklinde de gerçekleştirilmektedir (4). İn-vivo yapılan çalışmaların sonuçları her zaman daha değerli kabul edilmiştir.

İn-vivo çalışmalar için kedi, köpek, maymun (33) gibi hayvanlar maliyeti yükselttiğinden tercih edilmezler. Rat gibi ucuz temin edilen hayvanlarda ise hem anatomik olarak hem teknik uygulamaların zorluğu, hem de hemodinamik ve solunumsal parametrelerin takibinde güçlükler yaşanır. Bu nedenlerden dolayı tavşanlar genelde en sık seçilen denek hayvanları olmuştur (29).



GENEL BİLGİLER

Doku bütünlüğünün bozulduğunun göstergesi olan ağrı, sinir sisteminin uyarılması ile oluşur. Bu uyarılma sinir sisteminin çeşitli seviyelerinden olabilir (41). 1. Ağrı reseptörlerinin uyarılması ile:

- a) Dolor lokalisatus: Hasar ve ağrı aynı yerdedir.
- b) Dolor translatus: Yansıyan ağrı

2. Periferik sinir kökenli

- a) Nevralji
- b) Nöropati
- c) Fantom ağrısı

3) M.S.S .' den kaynaklanabilir

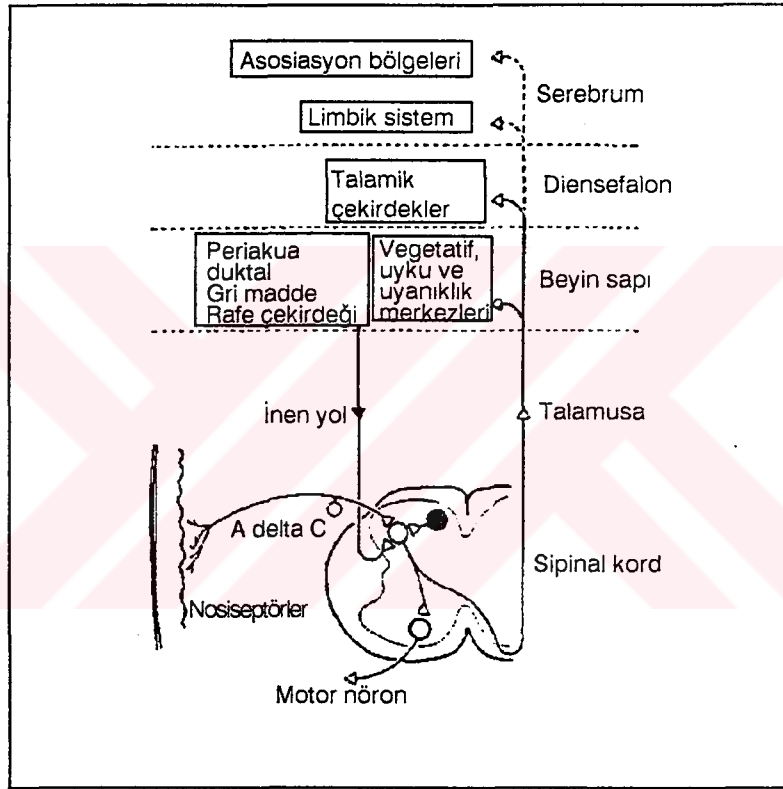
- a) Thalamik ağrı
- b) Psişik ağrı

Nosiseptörler sensorial sinir liflerinin ucunda bulunurlar ve doku hasarının habercisidirler. Tüm vücutta deri, kas ,kapsüllerde periost ve adventisiada bulunurlar.

Nosiseptörleri uyarın maddelere "aljezik maddeler" denir. Bunlar asetil kolin , hidrojen iyonları, potasyum iyonları, prostaglandin ve lökotirienler, serotoninler , kininler ve substance-P maddesidir.

Uyarılan reseptörlerden kalkan impulsar "Ağrı İnfomasyonu" afferent lifler boyunca iletilir (41). İnfomasyonu ileten sensorial afferent lifler A delta ve C lifleridir.Bu lifler medulla spinalis ganglionlarındaki sinir hücrelerinin aksonlarıdır. Bu sinir hücrelerinin dentritleri medulla spinalisin arka köküne gelirler ve buradaki hücreler ile sinapslar yaparlar.Buradan impulsarın çıkış yolları (Şekil 1) 1) ön köke geçerek, buradaki motor nöronları uyararak efferentler yolu ile kaçma refleksini meydana getirir. 2) Yine arka kök ganglionları ile sinapslaşın arka boynuzdaki sinir hücrelerinin uzantıları substantia jelinosaadan gelip orta hattan karşı tarafa geçerek spinotalamik traktus ve spinoretiküler traktusları meydana getirerek yukarı doğru yol alırlar. Trktus

spinoretikularis formasyoretikulariste sonlanır. Formasyoretikularis ağrının vegetatif reaksiyonundan sorumludur. Ağrılı uyarılar sonucu vegetatif reaksiyonlar uyku düzeni bozukluğuna, terlemeye, midriazise neden olur. Traktus spinotalamikusun büyük bir kısmı talamusun nukleus ventralis posterior inferiorunda sonlanır. Talamusun somatik özel ve asosiatif fonksiyonları vardır. Uyarılar talamustan girus postsantralse projekte olurlar.



Şekil 1: Ağrı yolları

AĞRININ KLİNİK SINIFLANDIRILMASI

AKUT AĞRI: Daima nosiseptif nitelikte olup vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon akut ağrı sebepleridir. Tanı ve tedavisi daha kolaydır. Klinik tablonun oluşunda ve tedavinin etkinliğinde psikolojik etmenlerin rolü azdır.

KRONİKAĞRI: Çoğunlukla nosiseptif niteliktedir. Ağrının niteliği başlangıçtaki uyarıcı işlevini bitirdikten sonra kişiyi anormal davranışlara yöneltir. Nedenleri travmanın nedbeleşme ve sinir hasarı gibi geç sonuçları, dejeneratif, otoimmün, metabolik, neoplastik, enfeksiyöz ve psikolojiktir. Klinik tablo daha komplekstir, bu durum tanı ve tedavide güçlük çıkarır. Tedavinin etkinliğinde kişisel ve çevresel birçok etkenin rolü vardır (17)

KANSER AĞRILARI VE OLUŞUMU: Kanser hücrelerinin çoğalması ve volümünün artışı başlıca ağrı nedenidir. Atipik hücrelerin oluşturduğu kitlenin komşu dokulara basısı ve infiltrasyonu ile oluşan başlangıçtaki ağrı akut ağrıdır. Ancak devam etme özelliği gösterdiğinden zamanla kronik ağrıya dönüşür.

Ağrının derecesi, süresi ve özelliği tümörün yerine, büyüklüğüne, patofizyolojik olaylara ve hastanın psiko-sosyal yapısına göre değişir. Kanser ağrıları iki şekilde sınıflandırılır:

A) Kansere bağlı akut ağrılar

- 1) Kanser dolaysız etkisiyle oluşanlar
- 2) Kanser tedavisinden kaynaklanan ağrılar
- 3) Kronik hastalığın zaman zaman yeni organlara invazyonu ile oluşan ağrılar.

B) Kansere bağlı kronik ağrılar

- 1) Kronik ağrı sendromları - direkt tümör invazyonuna bağlıdırlar
 - a) Kemik yapıya invazyon
 - b) Tümörün organlara infiltrasyonu
 - c) Tümörün bir siniri ve sinir pleksuslarını infiltrasyonu
 - d) Kan damarlarına invazyon
- 2) Kanser tedavisine bağlı olanlar
- 3) Paraneoplastik sendromlar

GÜNÜMÜZDE AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

A. Ağrı yollarının kesintiye uğratılması: (17)

1. Geçici yöntemler:

- Bölgesel anestezi yöntemleri
- Epidural ve intratekal ilaç uygulama yöntemleri

2. Uzun süreli yada kalıcı yöntemler:

- Nörolitik yöntemler
- Fizik etkenlerle tahrip
- Termokoagülasyon (=radyofrekans)
- Kriyoanaljezi
- Cerrahi yöntemler

B. Stimülasyon yöntemleri:

- Hiperstimülasyon analjezisi
- Elektrik stimülasyonu
- Santral stimülasyon
- TENS
- Akupunktur

C. İlaç tedavisi:

- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (asetil salisilik asid, metamizol, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, indometasin, piroksicam v.b.)
(26)
- Opioidler (alfentanil, pentazocin, tramadol, morfin, pethidin, pritramid)
- Adjuvanlar (kortikosteroidler, antikonvulzifler, nöroleptikler, antidepressifler, diüretikler, santral etkili kas gevşeticiler)

D. Psikolojik kontrol ve destekleyici tedavi:

- Psikolojik destek
- Relaksasyon
- Davranış terapisi
- Biofeedbek
- Hipnoz

E. Fizyoterapi:

Bu yöntemlerden biri yada birkaçı birlikte ağrının tipine, hastanın yaş, fiziksel özelliklerine ve yandaş hastalıkların bulunup bulunmamasına göre seçilip uygulanmaktadır. Son zamanlarda kateter teknolojisindeki gelişmelerle hastada

daha uzun süreli kalabilen, enfeksiyon riski daha az, kullanımı daha kolay PCA (hasta kontrollü analjezi) sistemleri vardır. Yine çok ince kateterler ile intratekal ilaç kullanımı gündemdedir.

EPİDURAL ANESTEZİ

Medulla spinalis yakınına peridural aralığa lokal anestezi enjeksiyonu sonucu sinirsel iletimde geçici duraklama meydana getirilmesi işlemidir. Spinal anestezide olduğu gibi spinal sinir köklerinin rol aldığı bir bölgesel anestezidir. Her ne kadar her iki yöntem arasında anatomik ve uygulanan lokal anesteziğin etki yerleri yönünden benzerlikler varsada pratik uygulama ve bloğun kliniği yönünden farklılıklar vardır. Peridural anestezi ile sinir dokusunun çeşitli iletim fonksiyonları ayırt edilebilir ve bölgesel olarak sempatik duyu ve motor blokaj yapılabilir . Bu nedenle epidural anestezi sadece cerrahi girişimde anestezi amacı için değil aynı zamanda doğum ağrılarının azaltılmasında, akut yada kronik ağrıların tedavilerinde, sempatik sinir liflerinin blokajı ile spastik damar hastalıklarında, periferde doku perfizyonunu düzelterek yara iyileşmesini hızlandırma ve komplikasyonları azaltma gibi etkilerinden dolayı çok amaçlı kullanılabilir. Peridural aralığa kateter uygulamalarında bu yöntemin uzun süreli olarak etkili olmasına olanak vermiştir.

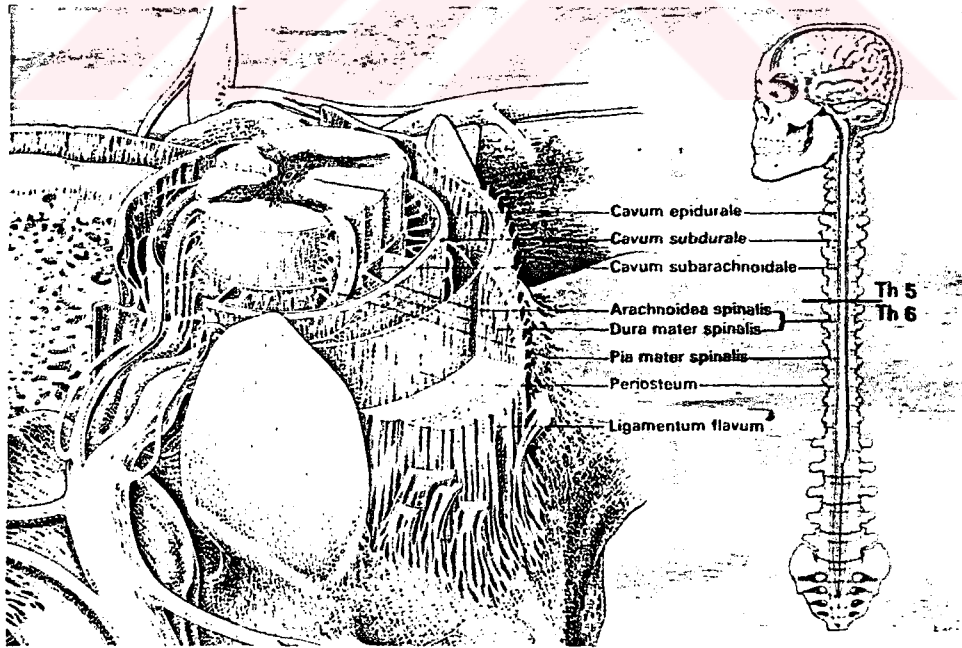
TARİHÇE:

Peridural blok gerçekten 20. yy'ın büyük bir buluşudur. Kesin olarak bilinmemekle beraber ilk kez epidural veya subaraknoidal bloğu 1885'de New-York'lu nörolog Leonard Korning tarafından yapıldığı belirtilmektedir. Bu araştırmacı kokaini sipinöz çıkıntılar arasından enjekte ederek hem köpekte hemde bir hastasında alt ekstremitelerde blok oluşturmuştur. Sicard ve Cathelin birbirlerinden habersiz olarak sakral grişimle epidural blok yapılabileceğini 1901'de ilk kez bildirmişlerdir. Pages ise 1921'de lumbal grişimle blok tekniğini yazan ilk araştırmacı olmuştur. On yıl sonra İtalya da Dogliotti bu yöntemin gelişmesini ve popüler olmasını sağlamıştır. Dogliotti epidural aralığın bulunmasında en sık kullanılan "los of resistance" tekniğini geliştirmiştir. Doğum sancılarını azaltmak ve durdurmak için lumbal peridural blok 1938 de ilk kez Graffagnino ve Seyler tarafından uygulanmıştır. 1945 yılında Touhy kendi adı ile anılan ponksiyon iğnesini bularak subaraknoid aralığa bu iğne içerisinden kateter yerleştirmiştir. 1949'da da Curbelo bu teknikle sürekli lumbal peridural blok yapılabileceğini

yayınlanmıştır. 1950'lerin başlarında lidokainin ortaya çıkışı peridural blok kullanımındaki coşkuyu arttırmıştır. 1960'ların başlarında yeni bir lokal anestezi olan bupivakainin uzun süreli etkisini demonstre eden çalışmalar ve peridural kateter uygulaması ile sürekli bupivakain verilebilmesi obstetrik ve cerrahi girişimler sırasında veya sonrasında ağrı gidermede kullanıldığı zaman çok ilgi çekmiştir. İnsanlarda lokal anesteziğin toksik kan konsantrasyonlarının karşılaştırılması çalışmaları ve epidural enjeksiyonların farmakokinetik etkilerinin araştırılması epidural anestezinin klinik uygulamasında lokal anesteziğin toksik dozlarının değerlendirilmesine izin vermiştir.

EPIDURAL ARALIĞIN İNSANLARDA ANATOMİSİ

Epidural aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen potansiyel bir aralık olup, dura ve vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır.



Resim 1: Medulla spinalis ve yapılarının enine kesiti

Üst sınırını foramen magnum hizasında periostla kaynaşan dura oluşturur. Alt sınırı sakrokoksigeal membran yapar. Ön yüzünü vertebraların arka yüzeyini kaplayan posterior longitudinal ligament ve diskler, arka yüzünü laminaların ön yüzü, onları örten ligamentler ve ligamentum flavum oluşturur. Pedikül ve intervertebral foramenlerle yan yüzler sınırlanmıştır. Epidural aralığın toplam volümü 120 ml kadardır (17). Bir çok kişide dorsomedian fibröz doku uzantıları vardır. Paravertebral aralık ile direk, beyin omurilik sıvısı ile indirekt ilişki içindedir.

Buradaki venler internal vertebral venöz pleksusun bir parçası olup, epidural aralığın anterolateralinde yer alır. Bu venlerin kapakları yoktur. İntrakranial, torasik ve abdominal venlerle doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle epidural enjeksiyonlar sırasında verilecek ilaç yada hava direkt olarak kalbe veya beyine gidebilir. Kranium içinde epidural alan yoktur. Meningeal dura ve endosteal dura birbiri ile yapışıktır. Ancak venöz sinüslerle birbirlerinden ayrılırlar. Foramen magnumda bu iki oluşumdan önceki spinal dura, sonraki ise spinal kanalın periostu olur böylece her ne kadar lokal anesteziğin serebral duranın meningeal ve endosteal yaprakları arasına giremez ise de BOS içinde spinal duradan rahatlıkla beyin bazaline doğru diffüze olabilir. Epidural aralığın genişliği bölgelere göre değişiklik gösterebilir. Arka lumbal bölgede çapı en geniş (5-6 mm) torakal seviyede 3-4 mm, servikal seviyede ise 3 mm çapındadır. Aralık yanlara doğru daralmakta foramina intervertebralelere doğru tekrar genişlemektedir.

EPİDURAL ARALIĞIN İÇERİĞİ:

Peridural aralıkta bağ dokusu, yağ, arter ve ven pleksusları, lenf damarları ve spinal sinirlerin kökleri bulunur. Ön ve arka sinir kökleri peridural aralık içerisinde dura, araknoid ve piamater ile sarılıdır. Bu kılıflar lokal anesteziğin sinir kökleri içine girmesini önleyerek blokajın başlama süresini geciktirir. Ön ve arka sinirlerin kökleri intervertebral delikte segmenter spinal siniri oluşturacak şekilde birleşirler. C₈, L₅ ve S₁'in sinir kökleri diğer köklere göre daha kalındır ve bu nedenle lokal anesteziğin ajanlarına daha dirençlidirler (30).

EPİDURAL ARALIĞIN FİZYOLOJİSİ

Epidural aralıkta, insanların %90'ında sub-atmosferik (negatif) bir basınç vardır. Bu negatif basınç intervertebral foraminaller aracılığı ile intratorasik negatif basıncın bu bölgeye yansması sonucu meydana gelir (17). Dolayısı ile torasik bölgede daha fazladır. Lomber bölgede azalır ve sakrokoksigal bölgeye yaklaştıkça daha da azalır yada kaybolur. Epidural basınç torakal bölgede -2.5, -3 cmH₂O iken lumbal bölgede -0.5, -1 cmH₂O dur. Sakral bölgede ise sıfırdır.

Epidural aralığa giren iğnenin künt ucunun durayı öne doğru itmesi sonucu bu enjeksiyon yerindeki negatif basınç artefakt olarak artabilir. KOAH, amfizem, v.cava obstruksiyonu, öksürme, ıkınma, gebeliğin geç dönemlerinde ve valsava manevrası esnasında intraplevral negatif basınç dolayısı ile de epidural negatif basınç azalmaktadır. Örneğin doğum eylemi esnasında uterus kontraksiyonlarında epidural basınç +10, +20 cmH₂O basıncına kadar çıkabilir. BOS basıncının düşmesi ya da BOS'nın meydana gelmesindeki aksaklıklar, vücudun öne fleksiyonu ve oturur pozisyonda ise negatif basınç artar.

LOKAL ANESTEZİKLERİN EPİDURAL ARALIKTAKİ ETKİ MEKANİZMASI

1. Sistemik etki : Epidural aralığa yayılan ilacın bir kısmı vasküler absorpsiyon yolu ile sistemik dolaşıma karışır. Epidural aralığa verilen ilacın kana geçişi, verilmesini takibeden ilk birkaç dakika içinde başlar ve maksimum kan seviyesine 20-25 dakika içinde ulaşır. Sistemik etkinin belirgin olarak hissedilebilmesi için ilacın fazla verilmiş olması gerekir.

2. Lokal etki: Yeterli miktarda lokal anestezi ajanı epidural aralığa enjekte edildiğinde belirli bir süre sonra sempatik, sensoriyel ve motor blok gelişir.

Verilen ilaçlar üç şekilde etkili olur:

a- Duradan diffüzyon: Epidural alandaki solüsyonlar diffüzyonla BOS içine girmektedirler. Buradan da spinal korda diffüze olarak spinal anestezideki gibi etki gösterirler.

- b- İntervertebral foramenlerde: Spinal sinirlerin koruyucu dural kılıflarının olmadığı bu bölge en önemli etki yeridir. Epidural aralığa verilen solüsyonlar sinirlerin içine burada kolaylıkla diffüze olabilmektedirler.
- c- Paravertebral bölgede: Epidural aralığa verilen solüsyonlar intervertebral foramenlerden geçerek spinal sinirleri vertebral alandaki temasları neticesinde etkileyebilirler.

Klinik olarak epidural uygulanan lokal anesteziklerin davranışlarını aşağıdaki faktörler etkiler (30).

1. Lokal anestezikleri volümü, konsantrasyonu ve dozu.
2. Enjeksiyonun yeri ve sinir köklerinin kalınlığı.
3. Enjeksiyon hızı.
4. Hastanın pozisyonu.
5. Hastanın boy ve kilosu.
6. Hastanın yaşı.
7. Diabet ve arterioskleroz.
8. Gebelik

SÜREKLİ PERİDURAL ANESTEZİ

Sürekli peridural anestezi tekniği ile anestezi süresi ve yaygınlığı yönetilebilir duruma gelmiştir. Bu nedenle özellikle uzun süreli operasyonlarda, postoperatif ağrı tedavisi ve doğum anesteziğinde uygulama alanı bulmuştur. Bu amaç için peridural aralığın ponksiyonundan sonra uygun kalınlıkta bir kateter peridural iğnenin içinden 2-3 cm. peridural aralığa ilerletilir ve işlem tamamlandıktan sonra cilde tespit edilir. Gerekli ilaç enjeksiyonları kateterin ucuna takılan bir bakteri flitresinden de geçirilerek kateter üzerinden yapılır. İlaç enjeksiyonlarından önce kateter aspire edilmeli ve negatif bir sonuç var ise 3-4 ml test doz yapılmalıdır. Daha sonra 5 dk beklenilmeli ve bu sırada hastanın kalp hızı, kan basıncı, duyu ve motor fonksiyonları kontrol edilmedir. Spinal effekt yok ise ikinci bir aspirasyondan sonra kalan ilaç yavaşça yapılmalıdır.

KAUDAL ANESTEZİ

Kaudal anestezi epidural anestezi formlarından biridir. Burada ponksiyon ve ilaç enjeksiyonu hiatus sakralisten yapılmaktadır. Herhangi bir engel olmadığından enjekte edilen ajan volümüne göre yalnız sakral kanalda sınırlı kalmayarak epidural aralığın daha yukarı seviyelerine kadar çıkar. Buna göre de düşük seviyeli yada yüksek seviyeli kaudal anesteziden söz edilebilir. Çok büyük volümlerde total

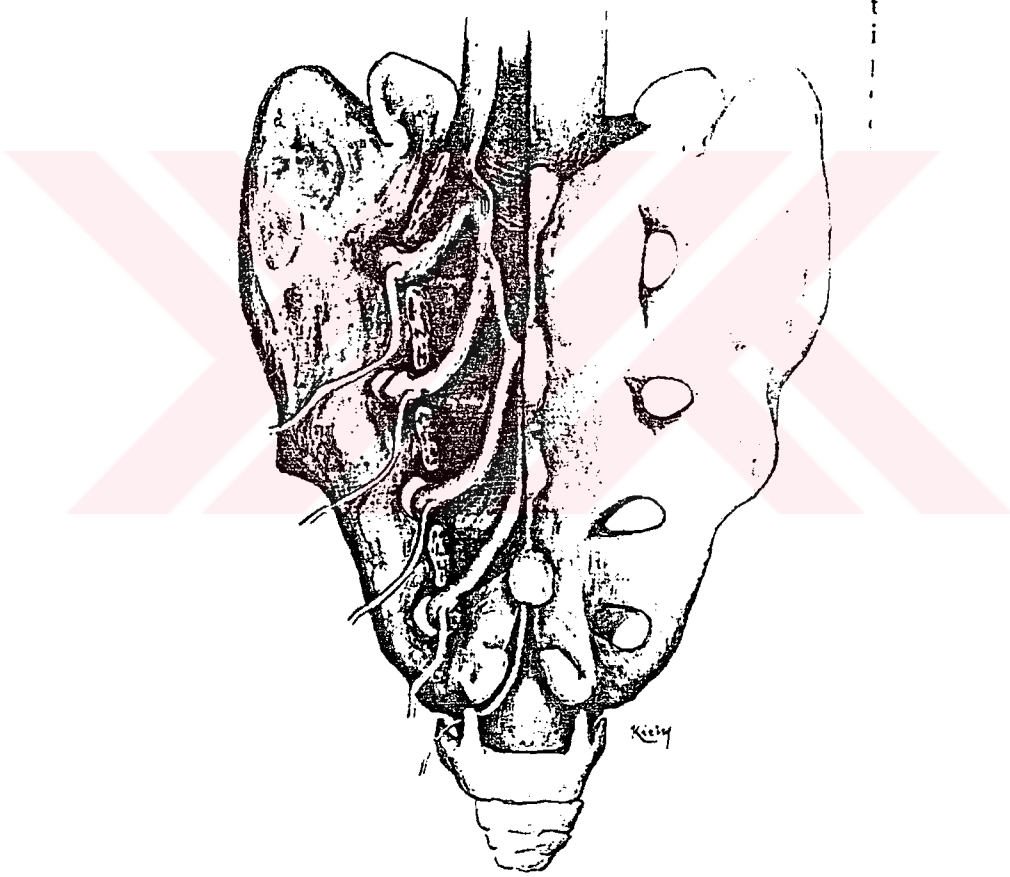


Fig. 9-2. The sacral canal. The following features are important to caudal blockade. The dura terminates at the lower border of S2 but may extend to S3. Dural sleeves accompany the sacral nerve roots to the sacral foramina and may be pierced by an exploring or injecting needle. Pivoting movements of the needle point within the sacral canal may damage the fifth sacral or coccygeal nerves and must be avoided. All needle movements within the sacral canal should be performed in its long axis. A line joining the posterior superior iliac spines serves as the surface marking for the termination of the dural sac.

epidural anestezi bile gelişebilir.

Sakral kanala terapötik amaçlı epidural enjeksiyon yapma düşüncesi 1901 yılında ürolog Cathelin (8) ve cerrah Sichard'a (40) aittir. Sürekli kaudal anestezi daha çok doğumsal amaçla önem kazandı ve Lemmon (31), Hingson ve Edward (27) tarafından kliniğe sokuldu.

KAUDAL ANATOMİ

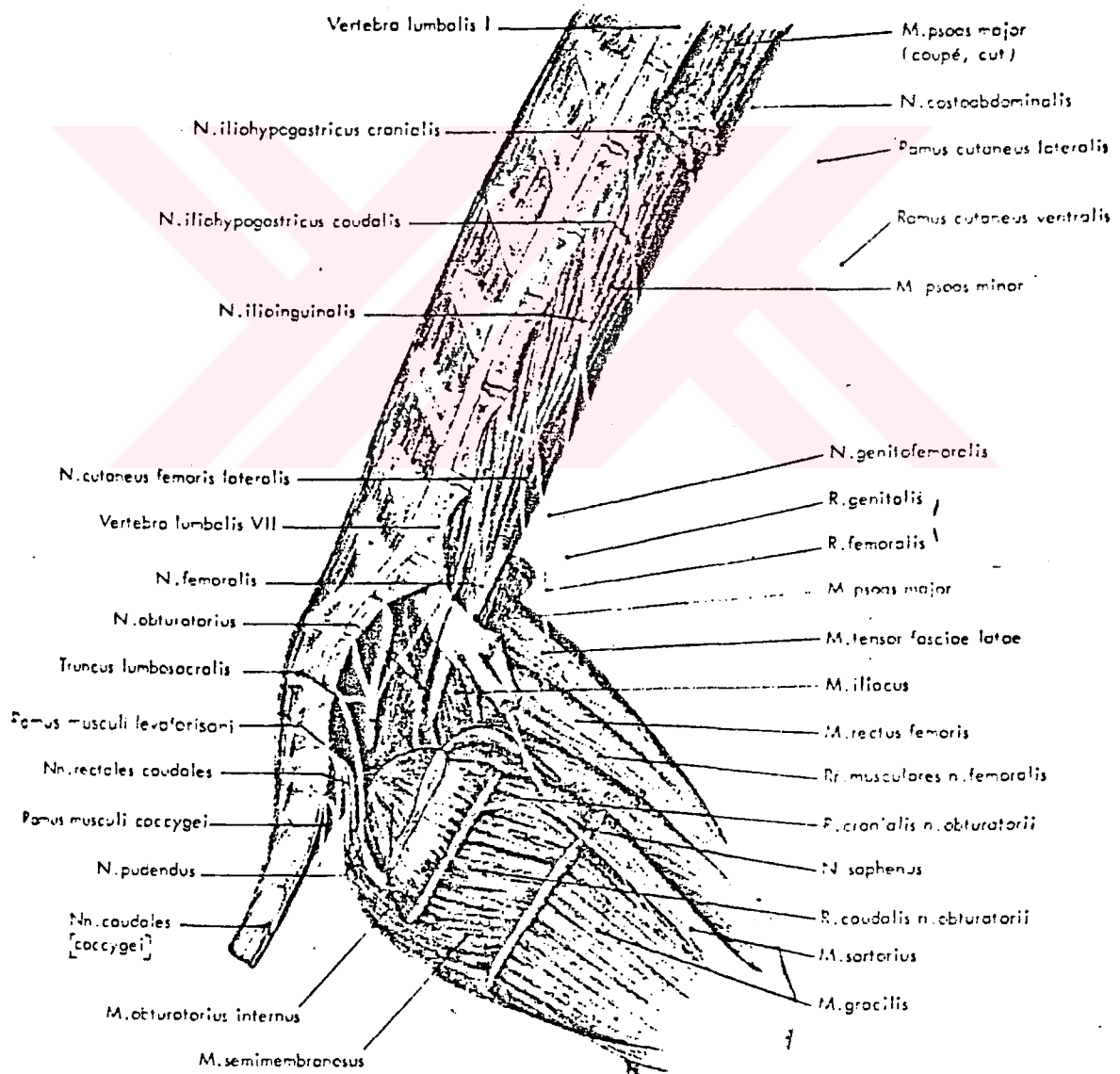
Sakral kanal spinal kanalın devamıdır ve sakral vertebraların birleşmesiyle oluşmuştur. Kaudal açıklık elastik ve kuvvetli bir membran ile kapanmıştır. İç yüzü periost ile kaplanmıştır. İçerisinde yağ dokusu, bağ dokusu, ven pleksusu ve sinir uzantıları bulunur. Trotter'in incelemelerine göre dura 1. sakral vertebranın ortası ile 3. sakral vertebranın ortası seviyesinde yer alır. Duranın koni şeklinde sonlanan ucu ile hiatus sakralis arasındaki uzaklık 1.9-7.5 cm arasında değişmektedir. Sakral kanalın sagittal kesiti 2-3 mm'dir. Birinci sakral vertebraya doğru 5 mm'ye ulaşır. Kanalın iç hacmi 12-65 ml arasında değişmektedir.

Kaudal anestezi ya tek doz yada kateter ile kronik uygulama şeklinde yapılabilir. İlk defa 1931 'de Abrivel tarafından bulunan sonrada Manalan Adam ile arkadaşları tarafından geliştirilen kateterli kaudal anestezi yönteminin en büyük avantajı hastaya istenilen her türlü pozisyonun verilmesiydi. Kateter tekniği ile yapılan sürekli kaudal anestezi özellikle doğum anestezisinde iyi bir yer yaptı. Kateterli tekniklerde daha düşük volümde anestezik ajan verilir (15-20ml), etkisi beklenir sonra anesteziyi istenilen seviyeye çıkarabilmek için ek dozlar verilebilir.

TAVŞANLARDA SPİNAL VE PERİDURAL ANATOMİ

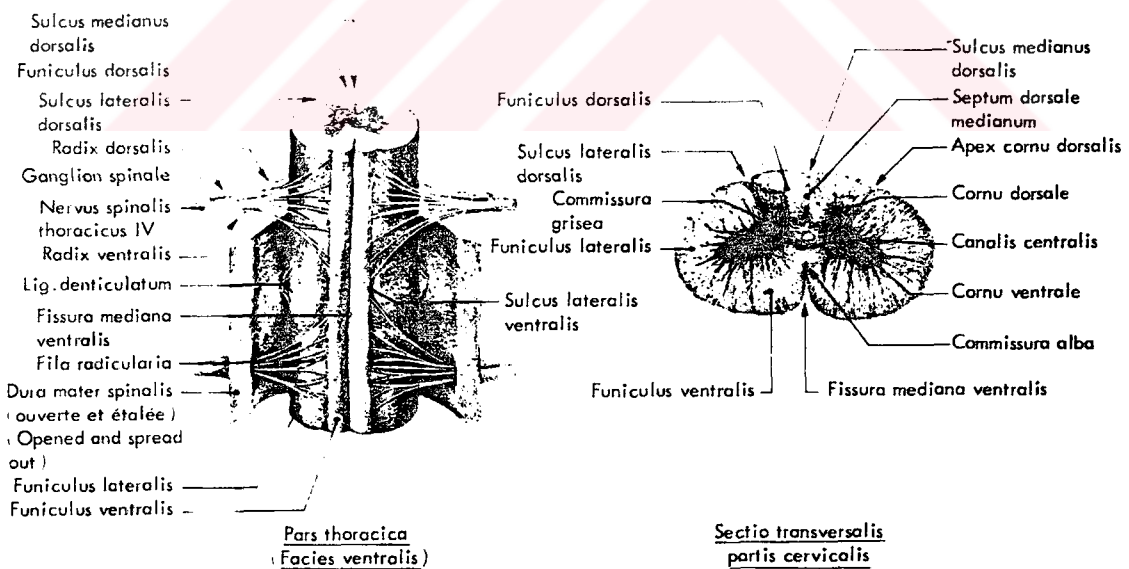
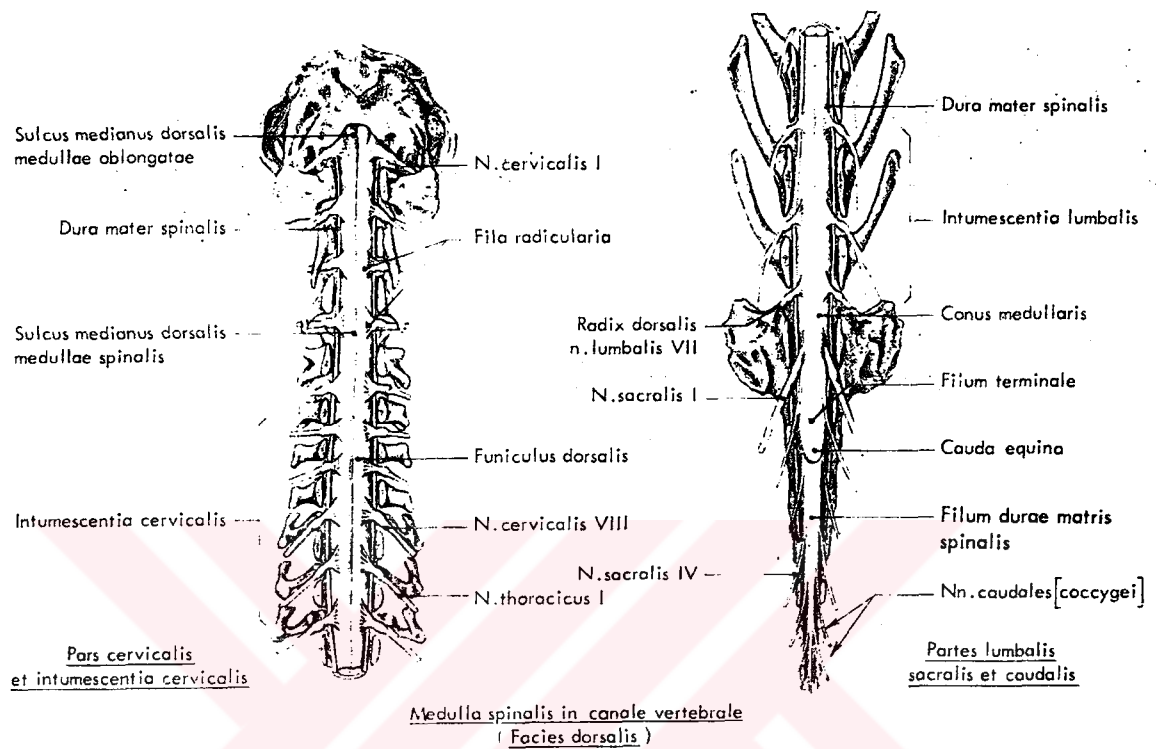
Columna vertebralis 7 servikal, 12 torakal, 7 lomber, 5 sakral ve 13 coccygeal vertebradan oluşur. Tipik bir vertebra öndeki gövde ve arkadaki arkustan oluşur. Arkusu oluşturan lamina yanlarda processus transversum ve arkada procesus spinozum çıkıntıları ile ilişkilidir. Spinoz çıkıntılarının doğrultuları özellikle lomber bölgede insandakinden farklı olarak kraniale doğru açılıdır. Bunun için tavşanlarda lomber spinal anestezi uygulamaları için iğnenin doğrultusu kaudale doğru yönlendirilmelidir. Medulla spinalis insandakine benzer şekilde pia mater, araknoid ve duramaterden oluşur. Duramater spinalis intrakranial duranın iç meningeal yaprağı

olarak devam eder. Foramen magnumdan başlayıp, spinal kordun etrafını sarıp, sakral ikinci vertebra hizasında sonlanır. İçindeki spinal kord ise L₇ vertebra hizasında conus medullaris yapar. Dural sak ve içindekileri çepeçevre çevreleyen epidural aralık ise foramen magnumdaki kemik periostundan başlayıp, koksigeal kemikler arasında sonlanır. Ön duvarını vertebraların posterior longitudinal ligamanı ve intervertebral diskler, arka yüzünü ligamentum flavum yanlarını ise laminaların iç yüzünü döşeyen periost oluşturur. İçerisini insandakine benzer şekilde yağ dokusu, damarlar ve spinal sinirler doldurur (3).



Resim 3 : Tavşan, medulla spinalis ve vertebralarının anatomisi.

PLANCHE 140



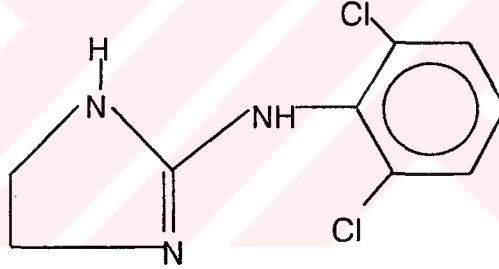
MEDULLA SPINALIS.
Moelle épinière.
Spinal cord.

Resim 4: Medulla spinalis

CLONİDİN (= Catapresan)

Selektif alfa-2 adrenerjikler primer olarak sistemik hipertansiyonun tedavisinde kullanılırlar (19). Antihipertansif etkileri şaşırtıcıdır. Postsinaptik alfa-2 reseptör içeren birçok kan damarları uyarılınca vazokonstrüksiyon olur. Başlangıçta clonidin nazal bir vazokonstrüktör olarak gelişmiştir. Clonidinin kan basıncını düşürücü etkisini santral sinir sisteminin kardiyovasküler kontrol merkezlerinde alfa-2 adrenerjik reseptörlerinin uyarılmasının sonucu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Böylece santral merkezlerden sempatik sinir sistemini aktive edecek uyarılar baskılanmış olur.

Bir imidazolin türevi olan clonidin (Şekil 2) 1960'ın ilk dönemlerinde sentezlenmiş ve alfa adrenerjik reseptörlerin üzerine agonist etki ile vazokonstrüksiyon yaptığı bulunmuştur. İlacın topikal nazal bir dekonjestan olarak kullanımı sırasında hipotansiyon, sedasyon ve bradikardiye sebep olduğu tesadüfen bulunmuştur.



Şekil 2: Clonidinin yapısal formülü

Farmakolojik etkiler:

Clonidinin en önemli farmakolojik etkileri kan basıncını ve kalp hızını değiştirmesidir. Clonidinin İV infüzyonu vasküler düz kaslardaki alfa-2 reseptörleri aktive ettiği için kan basıncında ani bir yükselme yapar (19). Clonidinin bu reseptörlere affinitesi yüksektir.

Clonidinin parenteral verilmesini izleyen hipertansif cevaplar; ilaç oral verildiğinde genellikle görülmez. Aksine İV verilmesinden sonra, sempatik sinir sistemine santral çıkan impulsların azalması sonucu oluşan daha uzun bir hipotansiyonun ortaya çıktığı geçici bir vasokonstrüksiyon izlenir. Clonidinin kan basıncını düşürücü mekanizmaları tam anlaşılamamıştır. Büyük olasılıkla bu etki alttaki beyin bölümlerinin örneğin,

nucleus tractus solitariustaki alfa-2 reseptörlerinin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar (19). Bu santral etki küçük miktarlarda ilacın vertebral arterlere infüzyonu ile veya direkt olarak sisterna magna enjeksiyonu yoluyla gösterilmiştir (23).

Farmakokinetiği:

Clonidin oral alındıktan sonra iyi absorbe edilir ve biyoyararlanım %100 dür. Bir oral doz alımdan sonra plazma peak konsantrasyonu ve maksimal hipotansif etkisi 1-3saat sonra gözlenir. Eliminasyon yarı ömrü 6-24 saat arasında değişir, ortalama 12 saattir (19). Verilen bir dozun yaklaşık yarısı değişmeden idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde ilacın yarılanma süresi artabilir. Clonidinin plazma konsantrasyonu ile farmakolojik etkileri arasındaki korelasyon iyidir. Transdermal devamlı uygulaması oral verilmesine bir alternatiftir. İlaç bir hafta süreyle devamlı salınır ve yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşması için 3-4 gün gerekmektedir.

Yan etkiler:

Clonidinin major yan etkileri ağız kuruluğu ve sedasyondur. Bunlar hastaların en azından %50'sinde olabilir ve ilacın kesilmesini gerektirebilir. Bununla beraber bu yan etkilerin gücü tedaviden birkaç hafta sonra azalabilir, seksüel bozukluk da ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda belirgin bradikardi olur, bu ve diğer yan etkiler clonidinin dozu ile ilişkilidir. Yan etkiler clonidinin transdermal verilmesi ile dahada azalabilir (19). Transdermal kullanımında hastaların yaklaşık %15-20'sinde kontakt dermatit saptanmıştır. Bazı hipertansif hastalarda clonidin ile uzun süreli tedavinin kesilmesini izleyen çekilme reaksiyonları izlenmiştir (19).

Terapötik kullanımları:

- 1) Mayor terapötik kullanımı hipertansiyondur.
- 2) GİS hücrelerindeki alfa-2 adrenerjik reseptörlerin uyarımı ile NaCL ve sıvı emilimini artırır. Bikarbonat sekresyonunu inhibe eder (19). Bu özelliği otonom nöropatili diabetiklerdeki diarede niçin etkili olduğunu gösterir.
- 3) Narkotiklerin çekilme reaksiyonları, alkol ve tütün bağımlılığı tedavisinde (19).
- 4) Özelliği olan bazı seçilmiş hastaların anestezisinde kullanılmıştır. Anestezik gereksimini azalttığı ve hemodinamik stabiliteyi arttırdığı için (26).

- 5) Clonidinin bolüs verilmesi hipertansiyonun ayırıcı tanısında ve feokromastoma şüphesinde kullanılabilir. Küçük bir doz clonidinden sonra primer hipertansiyonlu hastalarda plazma norepinefrin düzeyi belirgin olarak düşerken, feokromastomalılarda değişmez.
- 6) Premedikasyon
- 7) Analjezik olarak: Clonidin oral, İ.V ,epidural ve intratekal verilmesi ile analjezi yapmaktadır (5 ,19, 22, 24, 44).

Clonidin gibi alfa 2 adranoreseptör agonisti olan guanetidininde analjezik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların spinal kordda dorsal boynuzda, postsinaptik olarak lokalize olan α_2 adreno reseptörleri (24) aktive ederek ağrı sinyallerinin geçişini düşürüp analjezi yaptığına inanılmaktadır (11). Eisenach ve arkadaşları, (12) koyunlarda clonidine bağlı antinosisepsiyonu bir α_2 adrenerjik reseptör blokörü olan idozoksan ile antagonize etmişlerdir . Bu etkisini lokal anestezi ve morfinin tersine derin duyu ve motor blok yapmaksızın göstermektedir. Clonidin spinal korddaki presinaptik ve postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek subtrans-P'nin salınımını ve dorsal nöron uyarılmasını inhibe eder (12). Bazı hastalarda epidural uygulanan morfinden daaha iyi analjezi sağladığı bildirilmiştir(21).Hayvanlarda akut ağrı için morfin kadar efektif olduğu belirtilmiştir (21). Postoperatif ağrı tedavisi için epidural uygulanan clonidinin efektif olduğu (21). Ancak torakotomi gibi postoperatif şiddetli ağrılı durumlarda yetersiz kaldığı bildirilmiştir (23). Özellikle Spinal kord yaralanması ile ilişkili olan deafferantasyon ağrısında morfinden daha etkili olduğu iddia edilmiştir (21). Clonidinin analjezik etkilerinin supraspinal etki ile de olabileceği ileri sürülmüştür (25). Yaptığı analjezik etki naloksan tarafından geri döndürülemez (26).Analjezik olarak tek başına kullanılabildiği gibi opiyat analjezisini arttırıcı kombinasyonlar önerilmektedir (42).

MATERYAL ve METOD

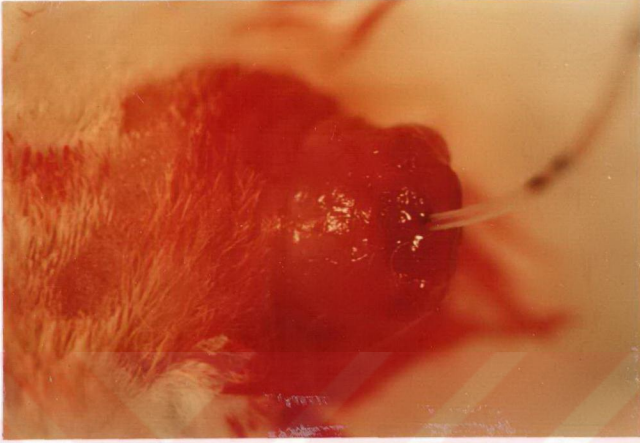
Yaklaşık ağırlıkları 1.5-2 kg arasında 18 adet erkek, erişkin Yeni Zelanda tavşanı araştırma planına alındılar. Çalışmadan bir gün önce uygun ortamda hayvanların beslenme, su gibi gereksinimleri karşılandı. Ortama alışmalarından tam bir gün sonra kateter yerleştirilmesi işlemine geçildi.

İşlem sırasında araştırmacılarından biri hayvanı prone pozisyonunda kulaklarından tuttu ve hareketsiz durmasını sağladı (1). Diğer araştırmacı ise kuyruk bölgesindeki kılları traş etti. Kuyruğun ampute edileceği yer anusten 1 cm. distalde olacak şekilde belirlendikten sonra sterilizasyon kurallarına dikkat edilerek kesi bölgesi %10'luk Povidone-İodine ile temizlendi. Daha sonra kesi bölgesine %1'lik 0.5 ml lidokain solüsyonu cilt altına çepeçevre infiltre edildi. Üç dakika sonra arka bacaklarda herhangi bir motor kayıp olup olmadığı Pin prik testi ile araştırıldı. Motor kayıp olmadığı tespit edildikten sonra kuyruk, tarif edilen yerden eklem aralığı hissedilerek vertikal olarak steril şartlarda bir makas yardımı ile ampüte edildi. Kesi bölgesinde hemostaz sağlandı. Çıplak göz ile görülen hiatus sakralis'ten sakral kanal içinde G18 peridural kateter (Portex[®] kapalı uçlu, üç tane yan gözlü, OD= 0,9 mm)kranial yöne doğru 5cm ilerletildi. (Fotoğraf 1) 10 dakika beklenip kateterin sinir yapıları üzerinde mekanik bir hasarı olup olmadığı gözlemlendi. Nörolojik bir hasarın olmadığı saptandıktan sonra bir enjektör ile kateter içinin aspirasyonunda kan yada BOS gelmediği belirlenince; kateterin lokalizasyonu için Eisenach ve arkadaşlarının araştırmalarındaki gibi (11), 1 ml %1'lik lidokain solüsyonu kateter içine verildi. Seviye veren his kaybı ve alt ekstremitelerdeki motor kayıp (Her iki arka bacağını sürüyerek hareket etmesi) sakral anestezi için klinik bulgu kabul edildi. Motor paralizi oluşma ve geri dönüş zamanı kayıt edildi.

Denek hayvanlarında kateterin kaudal kanalda sürekli kalmasını sağlamak için serbest ucu sırtta cilt altında bir tünelde ilerletilip enseye yakın yerden cilt dışına çıkartıldı. Kateterin kuyruktan çıkış yeri sütür ile cilt altına tespit edildi ve kuyruk güdüğü cildi torba şeklinde büzülüp dikildi. Kateterin enseden çıkan serbest ucuna bakteri filtresi takılıp tespit edildi.

Çalışma planına alınan denekler körlemesine altışarlı üç gruba ayrıldı. (Tablo 1) Kateter uygulamasından tam bir gün sonra **birinci grup** denek hayvanlarına 3µg/kg clonidin (Catapresan[®], Boehringer İngelheim KG, bir ampul= 1 ml= 0.150 mg) 0.6ml serum fizyolojik içinde çözümlenerek verildi ve 0.4ml serum fizyolojik ile kateter yıkandı. **İkinci gruba** clonidin toksik dozda (15µg/kg) (11,12,15,26) yine aynı volümde verildi. **Üçüncü gruba** (kontrol grubu) yalnızca 1ml serum fizyolojik verildi (14).

Enjeksiyonların hergün aynı saatte ve enjeksiyon süresinin yaklaşık 10 sn sürecek şekilde olmasına özen gösterildi. Her enjeksiyon öncesi ve sonrası nörolojik bulgular, kateter giriş yerinde enfeksiyon varlığı, ve kateterin yerinde olup olmadığı gözlemlendi.



Fotoğraf 1: Kateterin kaudal kanalda ilerletilmesi

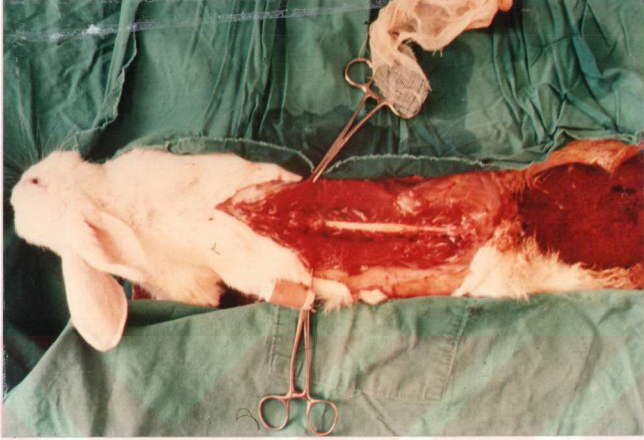
Yedi kez ardarda hergün yapılan enjeksiyon uygulamaların bitiminden tam bir gün sonra her tavşana 1ml %1lidokain kateterden verildi. Motor ve his blokunun oluşup oluşmadığına tekrar bakıldı. His ve motor bloğun oluştuğu kesin olarak gözlemlendikten sonra ketamin genel anestezisi altında vertebral laminektomi yapılarak;

1. Kateter ve ucunun lokalizasyonuna bakıldı.

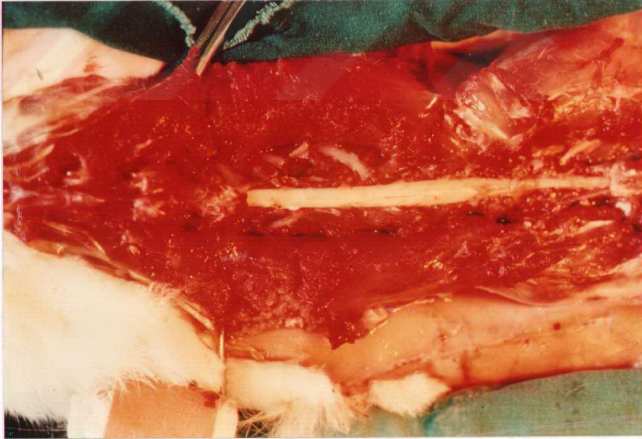
2. Servikal, torakal ve lomber medulla spinalis bölümlerinden histopatolojik incelemeler için örnekler alındı. Alınan doku örnekleri hemen %10'luk formalin solüsyonuna konup en az beş gün tespit edildi. Sonra örneklerden 5-8 mikron kalınlığında preparatlar hazırlandı, hemotoksilen eosin ve Weil'in myelin tabakası boyası (39) ile boyanıp kullanılan dozlardan haberi olmayan bir patolog tarafından gri ve beyaz madde, piamater, araknoid membran ve spinal kök çıkışları ışık mikroskopu ile incelenip gerekli preparatlardan mikro fotoğraflar çekildi.

	Ağırlık	L. Anesteziğe bağlı motor kayıp	katetere bağlı motor kayıp	Ep. lidokaine bağlı motor kayıp oluşma süresi (sn)	Motor kayıbın geri dönüş süresi (dk)	Enjeksiyon günleri							Notlar (Enf, diskonneksiyon, solunum aresti, sedasyon, motor kayıp vb.)	
						1	2	3	4	5	6	7		
1 2 3 4 5 6	0,6 ml clonidin (3,µg/kg) + 0,4 ml SF	2000g	-	-	10	17	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		1500g	-	-	11	22	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		1250g	-	-	8	20	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		1250g	-	-	25	20	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		1000g	-	-	45	30	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		2000g	-	-	20	30	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
1 2 3 4 5 6	0,6 ml clonidin (1,5 µg/kg) + 0,4 ml SF	1750g	-	-	10	20	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		2000g	-	-	11	25	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		1800g	-	-	10	24	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		2000g	-	-	10	24	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		1900g	-	-	10	31	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
		1900g	-	-	20	30	+	+	+	+	+	+	+	Sed. +, Enf -, Mot. kay. -
1 2 3 4 5 6	1 ml Serum fizyolojik	2100g	-	-	15	27	+	+	+	+	+	+	+	Sed. -, Enf -, Mot. kay. -
		1900g	-	-	13	17	+	+	+	+	+	+	+	Sed. -, Enf -, Mot. kay. -
		1550g	-	-	12	29	+	+	+	+	+	+	+	Sed. -, Enf -, Mot. kay. -
		2000g	-	-	14	24	+	+	+	+	+	+	+	Sed. -, Enf -, Mot. kay. -
		2100g	-	-	10	29	+	+	+	+	+	+	+	Sed. -, Enf -, Mot. kay. -
		2000g	-	-	18	35	+	+	+	+	+	+	+	Sed. -, Enf -, Mot. kay. -

Tablo 1: Deneklerin biyometrik, kateterizasyon ve enjeksiyonlarla ilgili özellikleri.

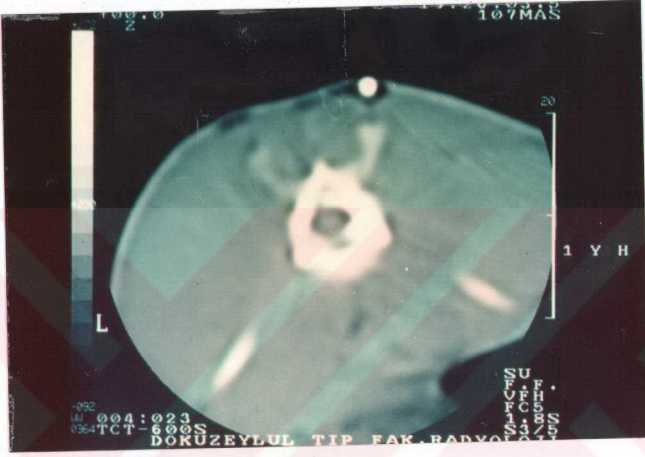


Fotoğraf 2: Laminektomiler sonrası medulla spinalis.



Fotoğraf 3: Medulla spinalis ve kateterin ucu.

Aynı yöntemle sakral yoldan kateter yerleştirilen ve çalışma dışı tutulan iki denek hayvanına 1 ml radyo opak madde kateter içinden verilip, ilkinde direkt postero-anterior ve lateral grafi, diğerine bilgisayarlı tomografi çekildi. Kateter ve ucunun epidural aralıkta olduğu radyologlar tarafından rapor edildi.



Fotoğraf 4: Bigisayarlı tomografik kesit.



Fotoğraf 5: Direk yan grafi.

BULGULAR

Çalışma planına alınan 18 denek hayvanında uygulanan katetere bağlı hiçbir nörolojik defisit oluşmadı. Katetere verilen %1'lik lidokain ortalama 15.6 ± 9.68 sn içinde arka bacaklarda motor blok meydana getirdi. Tüm deneklerde his bloğu ile motor blok oluştu. His bloğu ve motor blok oluşma zamanı arasında fark saptanmadı. His ve motor blok birlikte ortalama 27.16 ± 6.6 dakika devam etti, tüm hayvanlarda motor aktivite tam olarak geri döndü.

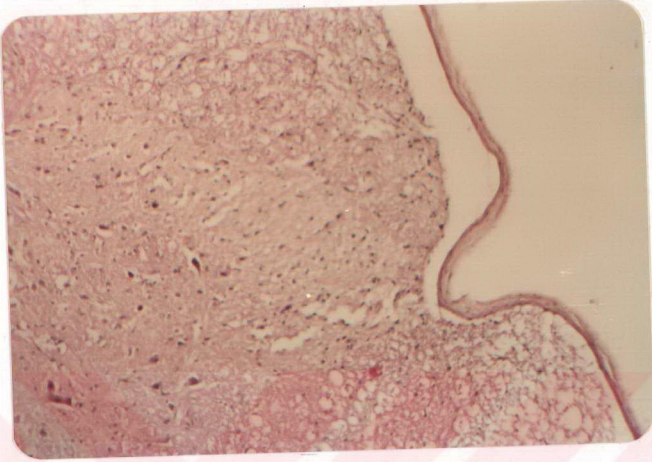
Yapılan günlük kontrollerde hiçbir tavşanda nörolojik zedelenme gözlemlenmedi. Birinci ve ikinci grupta clonidin enjeksiyonunu takiben tavşanlarda bir süre devam eden ve reversibl olan sedasyon hali dikkat çekici bulundu. Tavşanların beslenme alışkanlığında bir farklılık izlenmedi. Kateterin diskonneksiyonu yada tıkanması gibi komplikasyonlar yaşanmadı.

Otopsi öncesi uygulanan lidokainden sonra tüm hayvanlarda motor blok oluştu.

Hiç bir denekte enfeksiyon bulgularına (lokal ısı artması, yara yerinde kızarıklık, pü) rastlanılmadı.

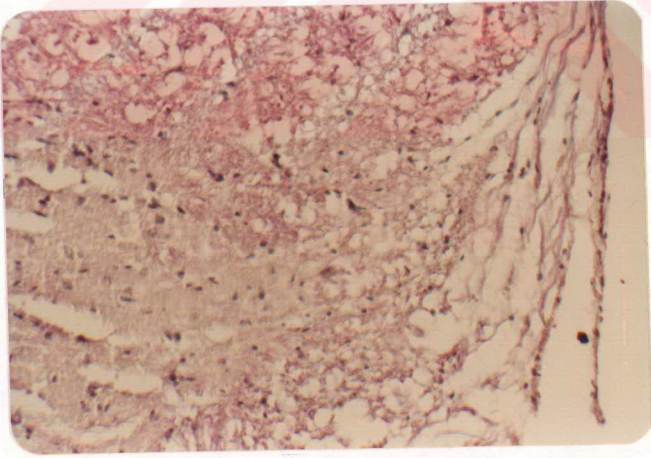
Otopside alınan örneklerin histopatolojik incelenmesi sonucunda:

1. gruba ait denek hayvanlarında medulla spinalis kesitlerinde normal histolojik yapı korunmuştur. Piamater ve araknoid zarlarda kayda değer reaksiyonların oluşmadığı ayrıca kesite giren kök çıkışı ve girişleri ile ganglion hücrelerinin doğal yapıda olduğu rapor edildi (Fotoğraf 6,7,8).
2. grup denek hayvanlarında servikal, torakal, lomber bölgeden hazırlanan kesitlerde gri ve beyaz maddede değişiklik izlenmemektedir. Glial hücre reaksiyonu, nekroz, hemoraji yoktur. Piamater ve araknoidde de yangısal reaksiyon ve konjesyon yoktur. Spinal kök çıkışları izlenebilmektedir (Fotoğraf 9,10,11,12).
3. grup: Medulla spinalisten hazırlanan tüm kesitlerde gri ve beyaz madde, piamater ve araknoid, spinal kök çıkışları normal yapıdadır (Fotoğraf 13,14).



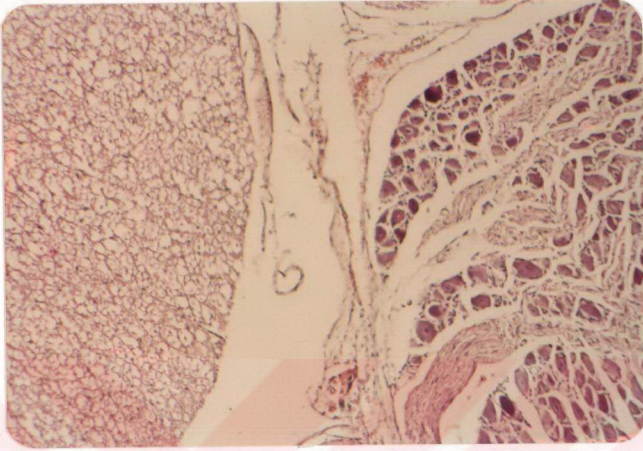
(H.E X 100)

Fotograf 8: Terapötik grup (lomber): Ortada gri madde, üst ve altta beyaz madde izlenmektedir, sağda araknoide herhangi bir reaksiyon yoktur.



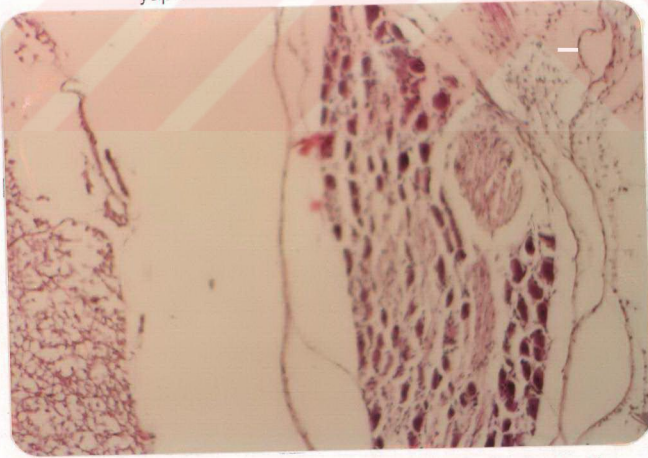
(H.E X 200)

Fotograf 9: Toksik grup (servikal): Üst ve altta sağda beyaz madde , ortada gri madde ile sağda piamater izlenmektedir.



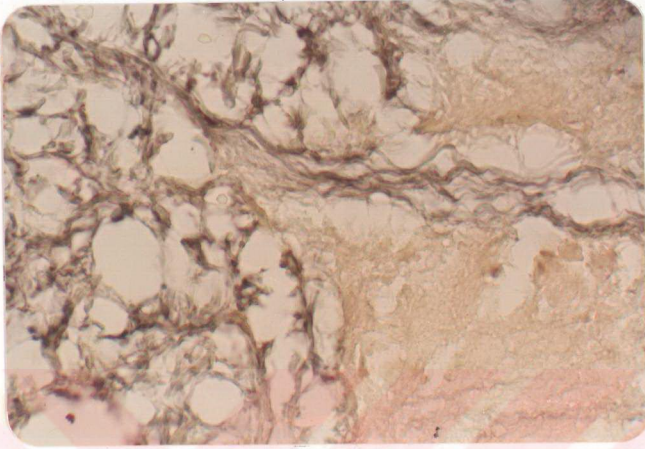
(H.E X 100)

Fotoğraf 10:Toksik grup (torakal): Solda medulla spinalise ait beyaz madde, sağda ganglion ve sağ altta periferik sinir kesiti normal yapıdadır.



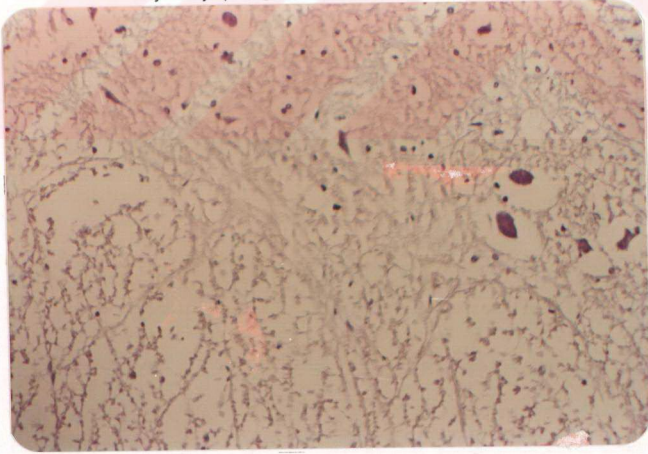
(H.E X 200)

Fotoğraf 11:Toksik grup (lomber): Solda beyaz madde, sağda ganglion hücreleri ve periferik sinir kesitleri, arada araknoid membran normal görünümündedir.



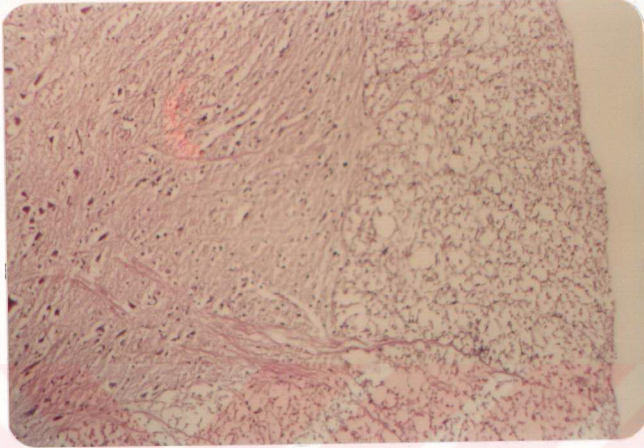
(Weil'in myelin boyası X 400)

Fotoğraf 12: Toksik grup (lomber): Üst ve sağ alt bölgede beyaz maddedeki myelin yapı korunmuştur. Sağa doğru giden spinal köke ait myelin yapısı görülmektedir.



(H.E X 200)

Fotoğraf 13: Kontrol grubu (servikal): Sağ altta beyaz madde, sol üstte gri madde görülmektedir. Gri maddede de nöron ve glial hücreler korunmuştur.



(H.E X 100)

Fotoğraf 14: Kontrol grubu (lomber): Sağda gri ve solda beyaz madde normal olarak görülmektedir.

TARTIŞMA

Epidural ve subdural mesafelerin kronik kateterizasyonu için hayvan modellerinde farklı yöntemler tanımlanmıştır.

İnsandakine benzer şekilde perkutan katerizasyon ancak fizik olarak büyük hayvanlarda mümkündür (18). Bu hayvanların temini ve bakımı zor olup ayrıca mali problemlerde oluşturmaktadır.

Küçük hayvanlarda atlanto-oksipital membran ve lomber (2) yaklaşımlarla kronik epidural kateterizasyon yapılmaktadır. Atlanto-oksipital yaklaşım pratik görülmekle beraber kateterin subaraknoid mesafeye yerleştirilmesi sırasında, kateter distale ilerletilirken nörolojik zedelenme yaptığı ayrıca kateterin serbest ucu saçlı deriye tespit edildiğinden baş hareketleriyle kateterin ileri geri hareket ederek sinir yaralanması yaptığı tespit edilmiştir. Bu yöntemle bağlı olarak ratlarda %10-15 kalıcı motor paralizi bildirilmiştir (2). Atlanto-oksipital membran yaklaşımı ile subdurale

verilen ilaçların; kateterin kendisinin mekanik obstürüksiyonu ile santral yayılımını engellediği iddia edilmiştir (2).

Lomber yaklaşımın atlanto-oksipital yaklaşıma göre daha az nörolojik hasar yaptığı (2,29), hızlı bir derlenme sağladığı (2); ancak bu yöntemle kateter yerleştirilmesi ve lidokain uygulamasını takiben bazı tavşanlarda motor blok oluşmadığı ve bunun sebebinin de kateter giriş yerinden BOS kaçağından olabileceği ileri sürülmüştür (37). Tanımlanan sakral yoldan yerleştirilen kateter ile bu sorunlar yaşanmamıştır. Lidokain uygulamasından sonra tüm tavşanlarda motor blok oluşmuştur. Hiç bir denek hayvanında kateter giriş yerinden BOS kaçağı saptanmamıştır.

Literatürde sözü edilen iki yönteminde genel anestezi altında uygulanma zorunluluğu (2,20,28,29) ve kateterizasyon işlemlerinin karmaşık olması en önemli dezavantajı olmaktadır. Çalışmadaki yöntem olan kaudal yoldan kateter uygulamasının genel anestezi gerektirmemesi, uygulamacıların ayrıntılı cerrahi bilgi ve becerisi olmaksızın bu işlemi yapabilmeleri gibi üstünlükleri vardır. Çalışmada kateter yerleştirilmesine bağlı malpozisyonlar, enfeksiyon, diskonneksiyon, tıkanma olmaması, kateterin kalıcılığının uzun süreli olması yöntemin avantajları olarak kabul edilmiştir.

İlaçların santral sinir sistemine direkt olarak uygulanması kan-beyin bariyerinden ilacı koruyarak yüksek bir nörofarmakolojik aktivite elde etmek amacıyla yapılır. Son zamanlarda bu yolla kanser hastası dışında . Örneğin spastik nörolojik hastalıklarda, amyotrofik lateral sclerozis ve Alzheimer'in demansında (9) direkt olarak santral sinir sistemine ilaç uygulamaları yapılmaktadır. Ancak enterasan olan bu hastalıklarda kullanılan ilaçların menenxlere, sinir köklerine ve spinal kordun kendisine nontoksik olduğuna dair kanıtlar bulunmamasına rağmen kullanılmıştır. Köpeklerde Kroin ve arkadaşları (9) tarafından intratekal bupivacainin prelinik toksikolojik çalışmasının yapılması bu hatanın düzeltilmesinde önemli bilimsel bir basamaktır. Bilinen zararlı elementler (civa kurşun gibi) ile elde edilen laboratuvar çalışmalarının sonuçlarının; lokal anesteziklerin ve narkotiklerin kronik spinal etkilerinin sonuçlarının karşılaştırılması ile toksisite sorularına cevap bulunmaya çalışılmıştır (9).

Yeni çalışmalarda kronik spinal kanülasyon ve ilaç uygulanan farklı hayvan modellerinde epidural ve subaraknoid mesafelerde objektif bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular kordda ve spinal köklerdeki masif fibrozise ilave olarak epidural granülasyon

oluşumlarıdır (9). Sentetik opiyatlardan birinin infüzyonu sırasında parenkimal infarkt ve apse not edilmiş (9) . Ancak bu değişikliklerden bazıları yalnızca serum fizyolojik infüze edilen kontrol grubu hayvanlarda da bulunduğundan, kronik kateter uygulamasının kendisinin yaptığı değişikliklerden, ilaca bağlı değişiklikleri ayırd etmek oldukça güçleşmektedir. Bunun yanında kateterin kendisinin serebro spinal sıvının direnajını engellediğine ve buna bağlı değişiklikler yaptığına dair bulgular vardır. Yine toksisiteye kullanılan ilacın konsantrasyonu ve ilave edilen katkı maddeleri de etkili olmaktadır. Örneğin Gissen ve arkadaşları (9) intratekal 2- Chloro-procain uygulanması ile oluşan toksisiteden ilacın farmakolojik konsantrasyonundaki düşük pH ve bisülfid katılımına bağlamışlardır.

Bu çalışmada epidural clonidinin terapötik ve toksik dozlarını, serum fizyolojik verdiğimiz kontrol grubu ile karşılaştırdık. Clonidin için terapötik doz olarak alınan 3µgr/kg, insanlarda postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan 100-300 µgr (5,6,12,15,21,22,23,26), kanser olmayan ağrı tedavisinde 2 µgr/kg (21), kanser ağrısı tedavisinde 100-300 µgr (13) ve koyunlarda yapılan farmakodinamik ve kinetik araştırmalardaki 300µgr dozlarına uygun dozlardır. Toksik doz olarak 15 µgr /kg kullanıldı . Bu değer postoperatif ağrı tedavisindeki maximum günlük doz 700 µgr/gün (12,15,26), kanser ağrısı için kullanılan 900 µgr/gün dozlarından daha yüksektir. Ayrıca spinal cord kan akımına etkisini araştırmak için kullanılan 30 µgr/kg'dan (11,25) az ve gebe koyunlarda toksik doz olarak araştırılan 1500 µgr 'a (14) yakın dozlardır.

Daha önce yapılmış hayvan araştırmalarında verilecek volüm intratekal ilaç uygulamalarında tavşanlarda 0.2 yada 0.4 ml (28, 33), ratlarda 25 µl (24,35,38), koyunlarda 1.8 ml (7,14), köpeklerde 1ml (34) dir. Epidural uygulamalarda ratlarda 125 µl (35), koyunlarda 10ml (7), domuzlarda 5ml (25), insanda 10 ml (5,6,12,15,23,26) olarak verilmiştir. Tavşanlarda 0.3 ml'lik bir intratekal injeksiyonunun CSF basıncında yükselme yapmaksızın kolaylıkla tolere edildiği (33) bildirilmesine karşın epidural injeksiyon için literatürde aynı şekilde bir rakama rastlanılmamıştır. Bu çalışmada epidural aralığa verilen ilaç volümü doz-cevap ilişkisi ile bulunmuştur.

Nörotoksisite araştırmaları için ya intratekal tek dozluk enjeksiyonlar, yada intratekal veya epidural yerleştirilmiş kateter yoluyla kronik uygulamalar denenmiştir (24). T. Gordoh ve arkadaşları (24) clonidin, guanfacine ve substance-P antagonistinin

rat sipinal korduna etkisini araştırmak için her gün aynı saatte 14 gün süreyle intratekal ilaç enjeksiyonları yaptılar. Tek doz ilaç uygulaması ile de nörotoksik etkiler araştırılmıştır (5,6,7,11,33). Burada postoperatif ağrı tedavinin bir hafta süreceğini varsayarak peridural kateterden hergün aynı saatte 7 kez enjeksiyon yapıldı (26). Tekrar dozlarının nörotoksik etkilerini araştırma olanağı sağlandı.

Spinal uygulanan bir ilacın nörotoksik etkilerini belirlemek için morfolojik çalışmaların yeterli olup olmadığı tartışılabilir. Çünkü toksik etkiler yapısalda daha çok fonksiyonelde olabilir. Morfolojik değişikliklerin olmaması muhtemel nörotoksik etkili bir ilacı aklamak için yalnızca yeterli değildir. Bunun için bir ilacın toksisite çalışmalarında morfolojik çalışmalarla fonksiyonel araştırmalar birlikte (24,15) yapılmalıdır. Örneğin sipinal kord dolaşımı üzerine etkileri ve uyarılmış evoke potansiyelleri.

Sinir lezyonları iskemik, travmatik yada toksik etkilerle olur. Spinal toksisite sinir sisteminin bir çok komponentini içerebilir. Aksonları ve onun kılıflarını direkt etkileyen bir travmanın sonucu olan ve leptomeningial yapılardaki vasküler zedelenme ve tamir dokusunun hepsini içerir (9). Bazı lokal anestezi ilaçları spinal kord kan akımını azaltarak toksik etkiler yapabilirler (9).

Epidural ve intratekal uygulanan clonidin ratlarda (24) köpeklerde (11) koyunlarda(2) ve maymunlarda (11) spinal kord histolojisinde değişiklik yapmamasına karşın, in-vitro bir çalışmada santral sinir sistemi arterlerinde vazokonstrüksiyon yaptığı (11) ve epidural clonidinin domuzlarda bradikardi ve düşük kardiak outputun eşlik ettiği spinal kord kan akımını azalttığı bulunmuştur (25).

Işık mikroskobu ile histopatolojik incelemelerde, hem yalnızca kateter var olan hemde serum fizyolojik enjekte edilen kontrol grubu hayvanlarda yaygın değişiklikler gösterilmiştir (9). Yine değişik hayvan modellerinde kronik spinal kanülüzasyona bağlı sekonder subaraknoid mesafede lenfosit infiltrasyonu ve fibrozis oluştuğu gösterilmiştir (9). Bu çalışmada ise kontrol grubu olarak serum fizyolojik enjekte edilen tavşanlarda tüm sinir yapıları normal olarak rapor edilmiştir. Çalışmada clonidinin 3 µgr/kg uygulandığı terapötik doz ile, 15 µgr/kg uygulandığı toksik doz arasında histopatolojik incelemelerde önemli bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç

T. Gordoh ve arkadaşlarının (24) ratlarda yaptığı intraspinal clonidinin 3 µgr/kg ve 42µgr/kg'lık dozlarının ışık mikroskobu düzeyinde medulla spinaliste farklı yapılar oluşturmaması ile uyumlu olmuştur (24). Aynı araştırmacılar yaptıkları elektron mikroskopik incelemelerde de benzer olarak nörotoksik değişikliklerin olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmada seçilen clonidin dozlarının hiç bir denek hayvanında solunum depresyonu ve durması yapmaması literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur (7).

Clonidinin sistemik uygulamalarında yan etki olarak kabul edilen sedatif etkisi ağrı tedavisinde avantaj olarak değerlendirilir (6). Gerçekten bu çalışmada kontrol grubuna göre diğer gruba ait denek hayvanlarında belirgin sedasyon hali dikkat çekici bulunmuştur. Bu etkinin büyük bir olasılıkla santral sinir sisteminde clonidini α_2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek yaptığı ileri sürülmüştür (6).

SONUÇ

Günümüzde postoperatif ve kronik ağrı tedavisinde yeri tartışılan clonidinin bu çalışmanın sonunda, sinir yapılar üzerine olası bir toksik etkisinin olmadığı, terapötik ve toksik dozlar ile kontrol grubu denek hayvanlarının medulla spinalis kesitlerinin ışık mikroskobu düzeyinde incelenmesiyle ortaya konmuştur. Ancak burada yapılarına ek olarak ultrastrüktürel incelemeler ve spinal kord kan akımına etkileri de mutlaka birlikte araştırılmalıdır. Ayrıca farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmalar da yapılmalıdır.

Sonuç olarak; bu araştırma bulgularına ve literatür bilgilerine göre α_2 adrenerjik reseptör agonisti clonidinin epidural uygulamalarının ağrı tedavisinde lokal anesteziyelere ve opiyatlara alternatif olabileceği, tekrar dozlarının sinir yapılar üzerine ışık mikroskobu düzeyinde toksik etkileri olmadığı kanısına varılmıştır.

ÖZET

Son yıllarda α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan clonidinin İM, İV, epidural ve intratekal uygulamalarının antinosiseptif etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada bir imidazolin türevidir olan clonidinin tavşanlarda epidural aralığa sürekli kateter tekniği ile uzun süreli uygulanmasının, medulla spinalis üzerine olası toksik etkileri ışık mikroskobu düzeyinde araştırılması planlandı.

Onsekiz Yeni Zelanda tavşanına sakral kanala epidural kateter yerleştirildi. Tavşanlar körlemesine üç gruba ayrılıp 1. gruba 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2. gruba 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ve kontrol grubuna serum fizyolojik, 1ml 'lik volümlerle 7 gün, günde bir kez uygulandı. Tüm işlemlerin sonunda ketamin genel anestezisi altında laminektomi yapılan tavşanların medulla spinalislerinin servikal, torakal ve lomber bölümlerinden doku örnekleri alındı ve ışık mikroskobu altında histopatolojik değişiklikler incelendi.

Sonuç olarak; α_2 adreno reseptör agonisti olan clonidinin, tavşanlarda terapötik ve toksik dozlarında, kronik epidural uygulanmasının medulla spinalis üzerine toksik etkisinin olmadığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Arkan A, Küçükgüçlü S, Maltepe F, Gökel E, Sağıroğlu E: A new technique for chronic catheterization of the sacral hiatus in the rabbits. Abstracts, 10th WCA World Congress of Anaesthesiologist The Hague, The Netherland 12-19 June, 1992.
2. Bahar M., Rosen M and Vickers MD: Chronic cannulation of the intradural or extradural space in the rat. Br. J. Anaesth. 56: 405-410, 1984.
3. Barone R., Pavaux C, Blin P.C., Cuq P: Atlas D' anatomie du Lapin (Atlas of Rabbit Anatomy), Masson & C. Editeurs 120 Baulevard Saint-Germain Paris VI, 1973. P: 96, 156, 170, 107.
4. Barsa J., Batra M., Fink BR, Sumi SM: A comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidocaine, bupivacaine, 2- chloropracaine, and a mixture of 2-chloroprocaine and bupivacaine. Anest Analg 61: 961-967, 1982.
5. Bonnet Francis, Boica Olga, Rostaing Sylvie: Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. Anesthesiology 72: 423-427. 1990.
6. Bonnet F, Boica O, Rostaing S, Saada M: Postoperative analgesia with extradural clonidine. Br. J. Anaesth. 63: 465-469, 1989.
7. Castro Marial I, Eisenach James C: Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. Anesthesiology 71: 418-425, 1989.
8. Cathelin F: Les injections epidurales par ponction du canal sacre et leurs applications dans les maladies des voies urinaires. Bailliere Paris 1903. (Lokalanaesthesie und lokal anaesthetika, Hrg. Hans Killian, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973)

9. Coombs Dennis W., Fratkin Jonathan D: Neurotoxicology of spinal agents. *Anesthesiology* 66: 724-726, 1987.
10. Cousins Michael J, Biridenbaugh Philip O: Neural Blokade in Clinical Anesthesia and Management of Pain, Philadelphia - Toronto 1980, Cap: 8 P 176-275,
11. Eisenach James C, Grice Stephen C: Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. *Anesthesiology* 68: 335-340, 1988.
12. Eisenach James C, Lysak Steven Z, Viscomi Christopher M: Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. *Anesthesiology* 71: 640-646, 1989.
13. Eisenach James C, Rouck Richard L, Buzzanell Charles, Lysak Steven Z: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase I. *Anesthesiology* 71: 647-652, 1989.
14. Eisenach James C, Dewan David M: Intrathecal clonidine in obstetrics: Sheep studies. *Anesthesiology* 72: 663-668, 1990
15. Eisenach JC, Lysak SZ, Castro MI, Dewan DM: Epidural clonidine analgesia: An open-label, dose-ranging study. *Anest Analg* 68: 51-S321, 579, 1989.
16. Erdine S: Tarihçe. Ağrı sendromları ve Tedavi- Nobel Kitabevi İstanbul, IX-XX, 1987.
17. Esener Z. : Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1991.
18. Feldman Hal S and Covino Benjamin G: A chronic model for investigation of experimental spinal anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 54: 148-152, 1981.
19. Gilman Alfred Goodman, Rall Theodore W., Nies Alan As., Taylor Palmer : The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon press Eighth Edition 1990 P 208-210

20. Glue Poul, Bacher John D and Nutt David J: A technique for chronic catheterization of the cisterna magna in rabbits. *Laboratory Animal Science* 38: 740-742, 1988.
21. Glynn Chris, Dawson David and Sanders Rosemary : A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 34: 123-128, 1988.
22. Gordh TE, Tamsen A : A study on the analgesic effect of clonidine in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 27: 72, 1983.
23. Gordh T: Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after torocotomy. A double-blind placebocontrolled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 32: 702-709, 1988.
24. Gordh T, Post Claes, Olsson Yngue: Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and a substance - P antagonist on rat spinal cord and nerve roots. *Anesth Analg* 65: 1303-11, 1986.
25. Gordh Torsten, Feuk Ulla and Norlen Karin: Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. *Anesth Analg* 65: 1312-1318, 1986.
26. Henschel, W. F.: *Pharmakologische Möglichkeiten der Schmerzbehandlung. I* Europäisches Analgesieforum. Urban & Schwarzenberg, Bremen, 1991 p 16-37.
27. Hingson R A: Continious caudal analgesia in obstetrics, surgery and therapeutics. *Anesth Analg Curr Res* 26: 177, 238. 1947 (Lokalanaesthesie und lokal anaesthetika, Hrg. Hans Killian, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973)
28. Kytt J, Rosenberg PH and Wahlström T: Title histopathological changes in rabbit spinal cord caused by bupivacaine. *Acta anaesthesiol scand* 72 (suppl 25): 38, 1981.

29. Langerman lev, Chaimsky Gershan, Golomb Eliyahu: A rabbit model for evaluation of spinal anesthesia: Chronic cannulation of the subarocnoid space. *Anesth Analg* 71: 529-535, 1990.
30. Larsen Reinheirt: *Anaesthesia, Extradural Leitung Anaesthesia*, Urban & Schwazenberg- München , 1992 P 297 - 397
31. Lemmon W T: An anatomic and experimental study of sacrale aneesthesia. *Ann Surg* 66: 718, 1917. (Lokalanaesthesia und lokal anaesthetika, Hrg. Hans Killian, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973)
32. List W. S. , Osswald T. M. *Komplikatione in der AnΣsthesie*, Springer Verlag Stuttgart, 1990. P 93
33. Malinousky Jean-Marc, Cozian Antoine, Lepage Jean- Yves: Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 75: 91-97 1991.
34. Mensink Fred J, Kozody Raymond, Kehler Chris: Dose-response relationship of clonidine in tetracaine spinal anesthesia. *Anesthesiology* 67: 717-721, 1987.
35. Mollenholt Petter, Post Claes, Paulss on Ivar and Rawal Narinder: Intrathecal and epidural somatostatin in rats: Can antinociception motor effects and neurotoxicity be separated. *Pain* 43: 363-370, 1990.
36. Ossipov Micheal H, Suarez Linda J. and Spaulding Theodore C: A comparison of the antinociceptive and behavioral effects of intrathecally administered opiates, α -2 adrenergic agonists, and local anesthetics in mice and rats. *Anesth analg* 67: 616-624, 1988.
37. Plummer JL, Gmielewski PL, Gourlay GK: Leakage of fluid administered epidurally to rats in to subcutaneous tissue. *Pain* 42: 121-124, 1990.
38. Post claes, Gordh Tasten, Minor Bruce: Antinociceptive effects and spinal cord tissue concentrations after intrathecal injection of guanfacine or clonidine into rats. *Anesth Analg* 66: 317-324, 1987.

39. Sheehan D.C., Hropckok B.B.: Theory and Practice of Histotechnology. The C.V. Mosby Company st. louis. Toronto, London 1980 - P 261-262.
40. Sicard A: Les injections medicamenteuses extradurales par voien sacroccygienne. C. R. Soc. Biol. (Paris): 396, 1901. (Lokalanaesthesie und lokal anaesthetika, Hrg. Hans Killian, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973)
41. Tahtacı Nursan: Ameliyat sonrası Epidural Kateterle Uygulanan Morfin Analjezinin Solunum Fonksiyonlarına Etkisi (Uzmanlık Tezi). 1989 , İstanbul, sayfa, 11-12.
42. Vercauteren M, Meese G, Lauwers E, Hendrikx K: Addition of clonidine potentiates postoperative analgesia of epidural sufentanil. Anesth Analg 70: S1-S450, 416, 1090.
43. Yaksh Tony L, Collins JG: Studies in animals should precede human use of spinally adminidtered drugs. Anesthesiology 70: 4-6, 1989.
44. Yeager Mark P, Glass D. David: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. Anesthesiology 66: 729-736, 1987.