

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI


16239

KANSER AĞRI TEDAVİSİNDE
EPİDURAL CLONİDİNE

T.C.
Yükseköğretim Bakanlığı
Dokümantasyon

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ali Ferit PEKEL



İstanbul - 1991



Bu tezin konusu Prof.Dr.Selma AKRA
tarafından verilmiş,Doç.Dr. Işık
AYDINLI denetiminde hazırlanmıştır.

Anesteziyoloji öğrenimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına erişebildiğim Sayın Prof.Dr.Selma AKRA ve Prof.Dr.Sadi SUN'a, tezimin oluşmasında değerli katkıları olan Sayın Doç.Dr.Işık AYDINLI'ya, yetişmemde emeği geçen Prof.Dr. A.Erengül,Prof.Dr.Y.Köse,Prof.Dr.D.Dolar,Prof.Dr.B.Aykaç, Doç. Dr.G.Büyükyıldız,Doç.Dr.Mois BAHAR'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA	42
SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

G İ R İ Ő

Kanser ağrısı, tüm akut ve kronik ağrı sendromları içerisinde % 3 oranında bir yer tutmakla beraber en önemlilerinden bir tanesidir. Zira her yıl 10 milyondan fazla kanser (1) hastasının bir çoğu etkin bir ağrı tedavisi uygulanmaması nedeniyle yaşamlarının son haftalarını, aylarını ve hatta yıllarını ağrıdan yakınarak geçirmektedirler.

Kanser ağrı tedavileri arasında yer alan intraspinal opioid uygulamaları etkin analjezi sağlamalarına rağmen, ortaya çıkan yan etkiler faydalanımlarını kısıtlamaktadır.

Bu çalışmada, aynı ağrı tedavi basamağında opioidlere alternatif olabileceği öne sürölen epidural clonidine'in analjezik etkinliği ve olası yan etkileri, kanser hastaları üzerinde incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

KANSER AĞRISI (1)

Kanserli hastaların tümünde ağrı görülmemekle birlikte, bu oran erken dönemdeki kanser hastalarında % 20 - 50 arasında değişirken, terminal dönemde % 55 - 95'e ulaşmaktadır. Kanser ağrısı akut veya kronik seyredebilir. Kanserli hastada ağrı nedenleri şunlardır :

- 1) Direkt tümör
- 2) Kanser tedavisi
- 3) Kanserle ilişkili biokimyasal ve fizyolojik değişiklikler, kronik hastalık hali
- 4) Kanser yada kanser tedavisi ile ilgili olmayan ağrılı hastalıklar (artrit, osteoporoz, v.b.)
- 5) Bunların birkaçının biraraya gelmesi.

Kanserde Ağrı Tedavi Yöntemleri

A. Doğrudan kanserin tedavisine yönelik yöntemler

1. Radyasyon tedavisi
2. Kemoterapi ve hormon tedavisi
3. Cerrahi tedavi

B. Semptomatik tedavi :

- 1 - Sistemik analjezik ve destekleyici droglar
- 2 - Psikolojik ve psikososyal yöntemler
 - Kas gevşetici çalışmalar
 - Biofeedback
 - Hipnoz
 - Psikoterapi
- 3 - Nörostimulasyon teknikleri
 - TENS
 - PNS (periferik sinir stimülasyonu)
 - DCS (arka kordon stimülasyonu)
 - DBS (derin beyin stimülasyonu)
- 4 - Regional analjezi
 - Lokal anestetikler ile regional analjezi
 - Intraspinal opioidler ile regional analjezi
 - Nörolitik bloklar
 - Hipofiz nöroadenolizi
- 5 - Nöroşirürjikal operasyonlar.

AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Dekart'ın 1664 de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün artık daha detayları ile bilinmektedir.

Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, 4 ayrı proçesin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (Şekil 1) (2).

- 1) Transdüksiyon : Ağrılı uyarının ağrı reseptörünü uyarması.
- 2) Transmisyon : Ağrı informasyonunun kortekse iletilmesi.
- 3) Modülasyon : Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu
- 4) Persepsiyon : Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması.

Transdüksiyon ve transmisyon 4 ayrı bölümde incelenebilir ;

- A) Periferik sistem
- B) Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus caudalis (meduller arka boynuz)
- C) Assendan sistem
- D) Supraspinal sistem

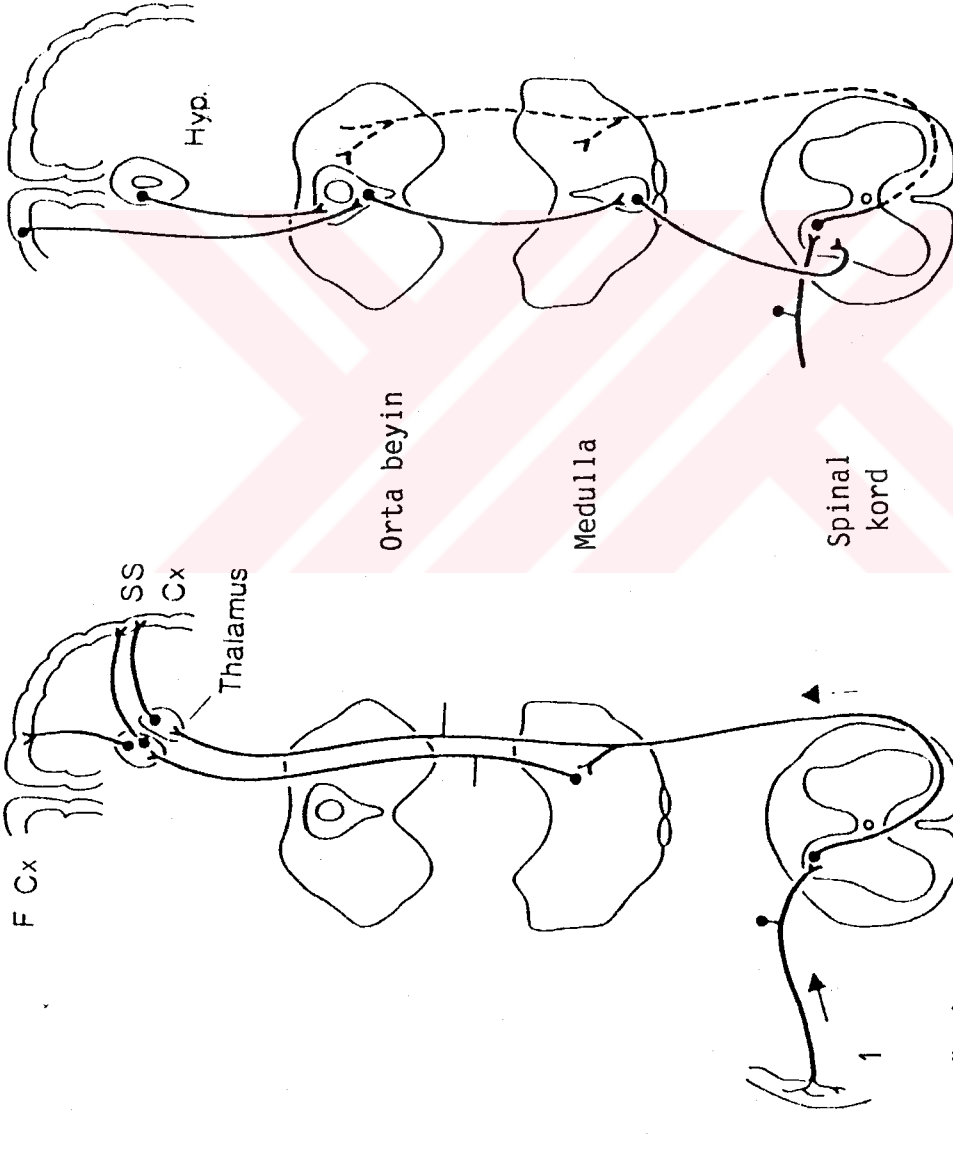
Periferik Sistem

Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri, en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır.

4 PERSEPSİYON

3 MODÜLASYON

2 TRANSMİSYON



ŞEKİL 1 (2)

Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum, bradikinin, serotonin, histamin, noradrenalin, P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur (transdüksiyon)(Şekil 2). Nosisseptörler ile alınan ağrı bilgisi A δ ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1.nöron,1.sinaps).A δ lifleri ince myelinli liflerdir. Ağrı impulsunu hızlı iletirler.C lifleri ise myelin-siz liflerdir ve impulsu yavaş iletirler.

Spinal Kord Arka Boynuzu

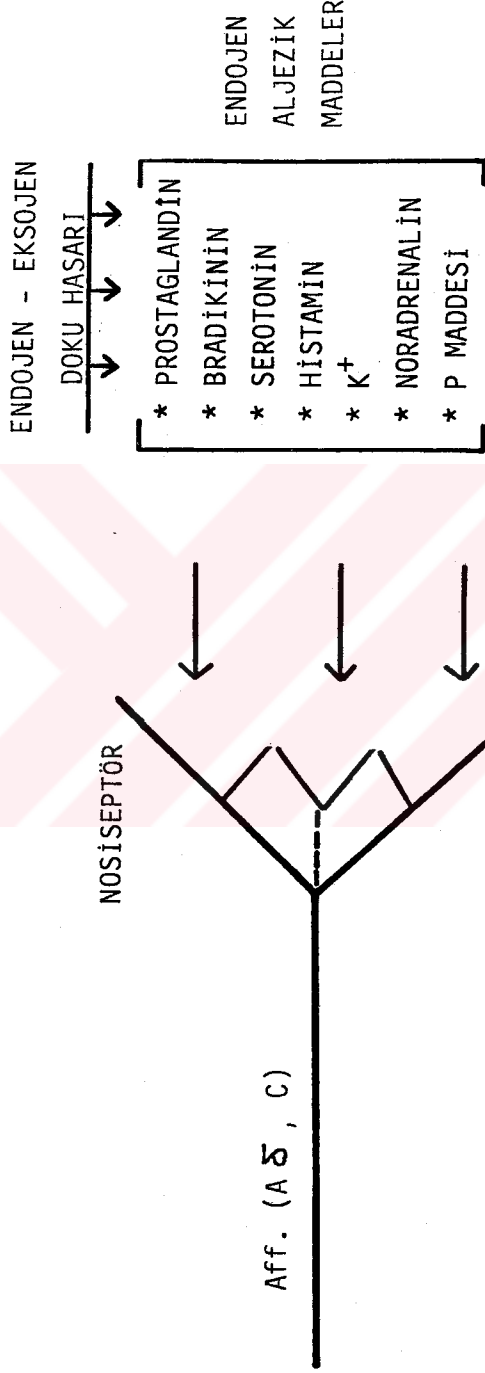
A δ ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki artero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor reflex'e neden olur (Şekil 3). Böylece oluşan spinal refleksler nosisseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar.

Transmisyonunda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosisseptif impulsun aynı segmentte substantia gelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraf-taki anterolateral quadrant'da spinothalamik trakt (STT) boyunca ilerle-mesidir (Şekil 4).

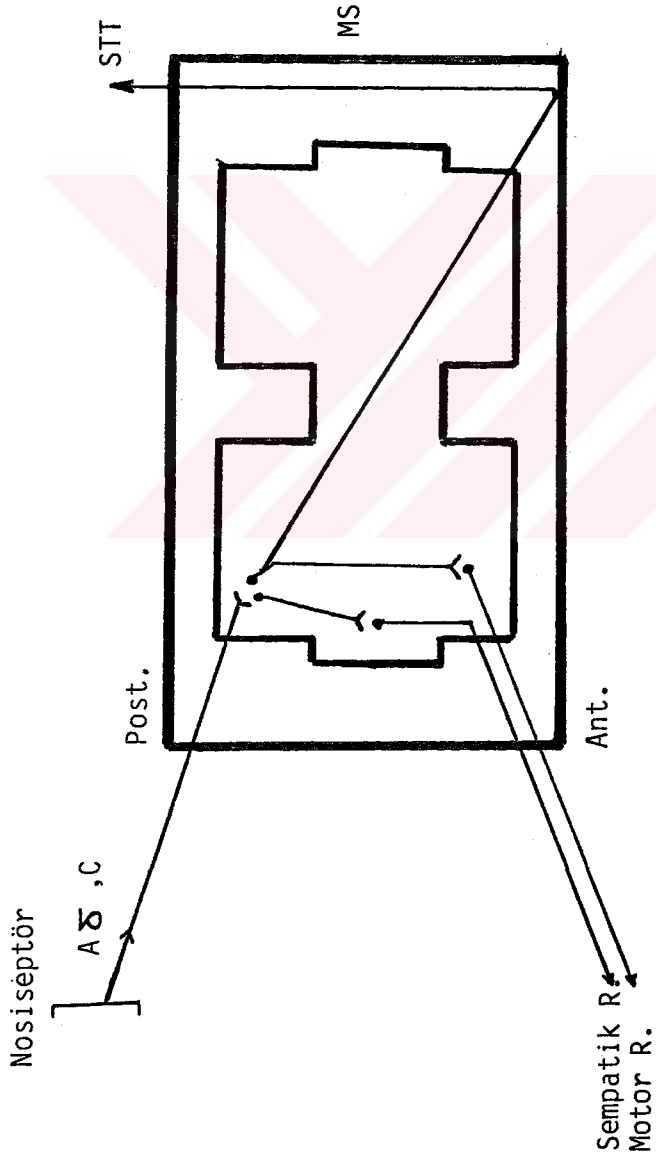
Assendan ve Supraspinal Sistem

Nosisseptif sistemin 1.nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynu-zundaki segmentten başlayarak Thalamus'a gelen (2.nöron)assendan sistem (spinothalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur (Şekil 4).

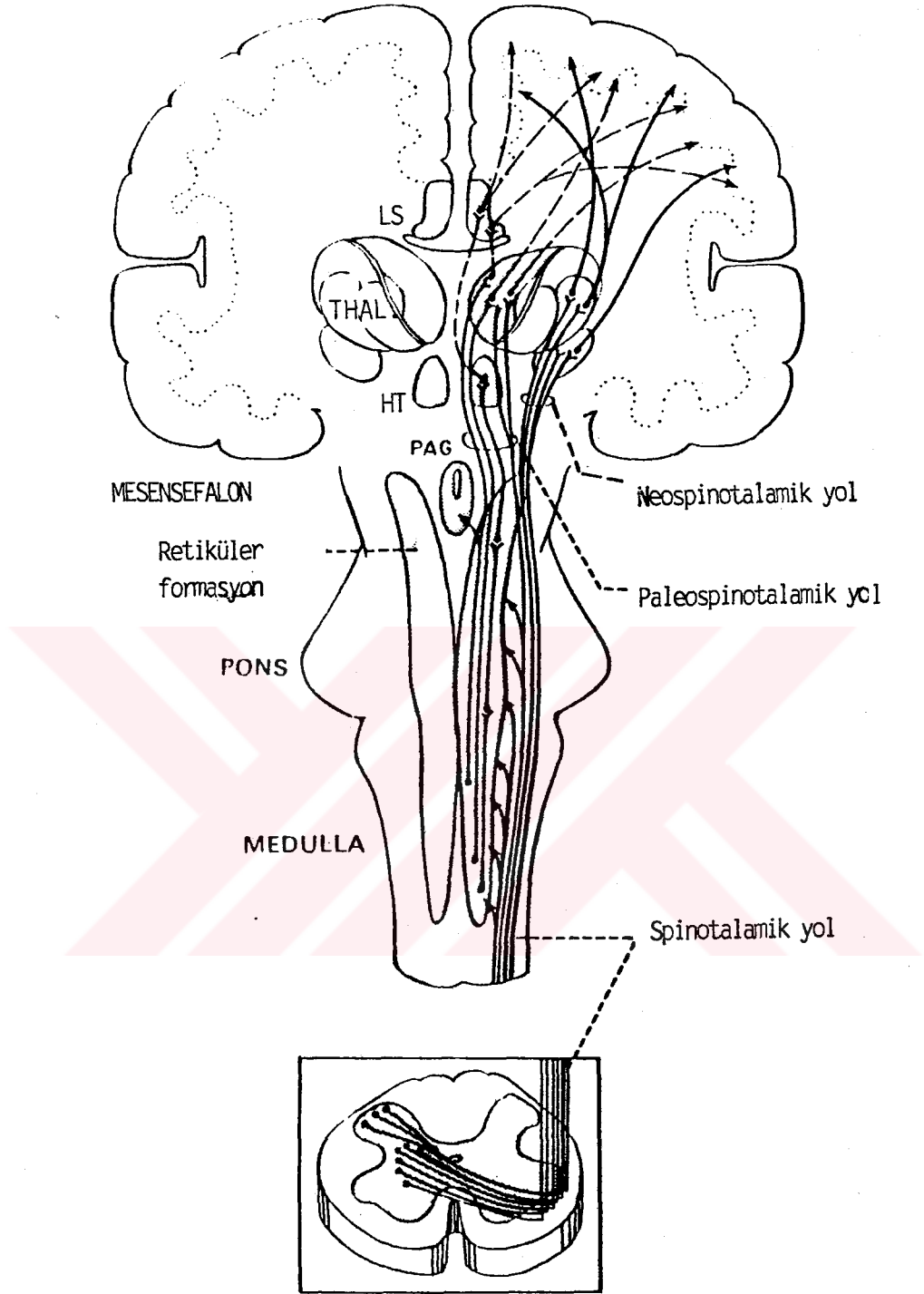
STS, filogenetik gelişimlerine, thalamusta sonlanmalarına ve bey-nin diğer bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana



ŞEKİL 2 : TRANSDÜKSİYON



ŞEKİL 3 : Ağrılı İmpulsa Segmental Spinal Refleks Cevap



ŞEKİL 4 : TRANSMİSYON (3)

- THAL : Talamus
LS : Limbik sistem
HT : Hipotalamus
PAG : Periaqueduktal gri madde

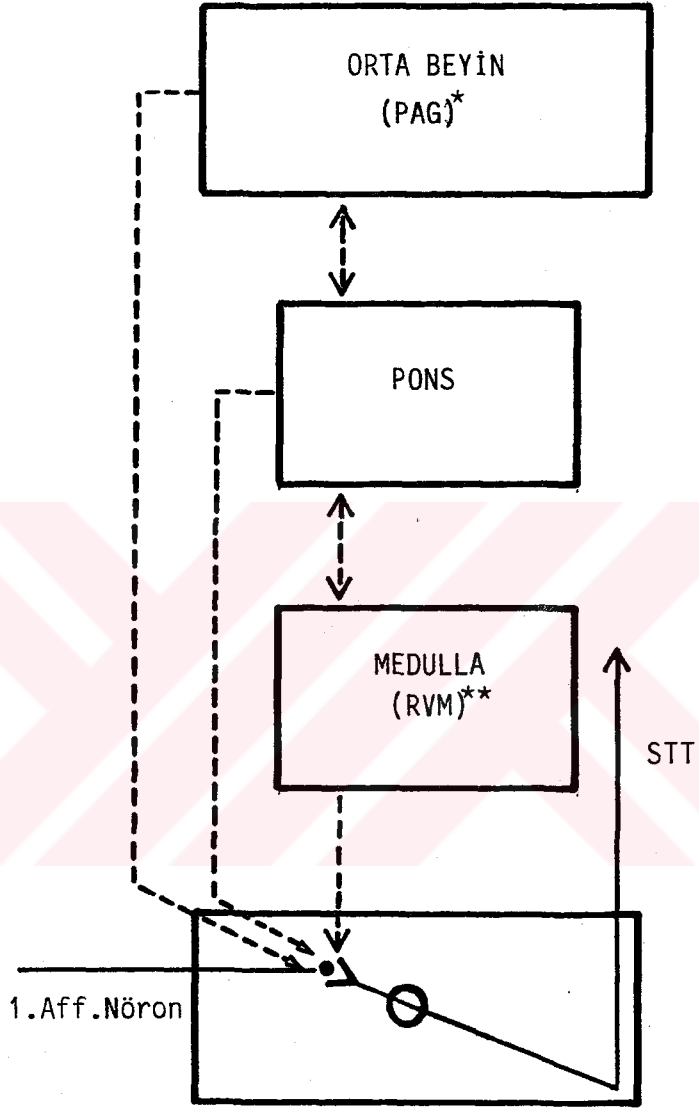
yoldan oluşmaktadır. Neospinothalamik yol (nSTT) ve paleospinothalamik yol (pSTT). n-STT, filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Thalamus'un lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3.nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi somatosensoriel korteksde projekte eder. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağırlı uyaranın şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgi vermektedir.

pSTS, paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. n-STT nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir. Taşıdığı impulsu formatio reticularis'e, periaquaduktal gri maddeye (PAG) hipotalamus'a, limbik sisteme ve medial thalamus'a projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur.

Bu sinaptik ilişkiler ağırlı kişide görülen uyku, dikkat, ventilasyon, kardiovasküler sistem, endokrin, emosyonel fonksiyon değişimlerini açıklamaktadır. pSTS ile bu bölgelere gelen nosiseptif impuls diffüz olarak beynin diğer bölgelerine gönderilir.

Modülasyon

Bu şekilde santral sinir sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir. Ağrının modülasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır (Şekil 5).



ŞEKİL 5 : MODÜLASYON

* Periaqueduktal gri madde

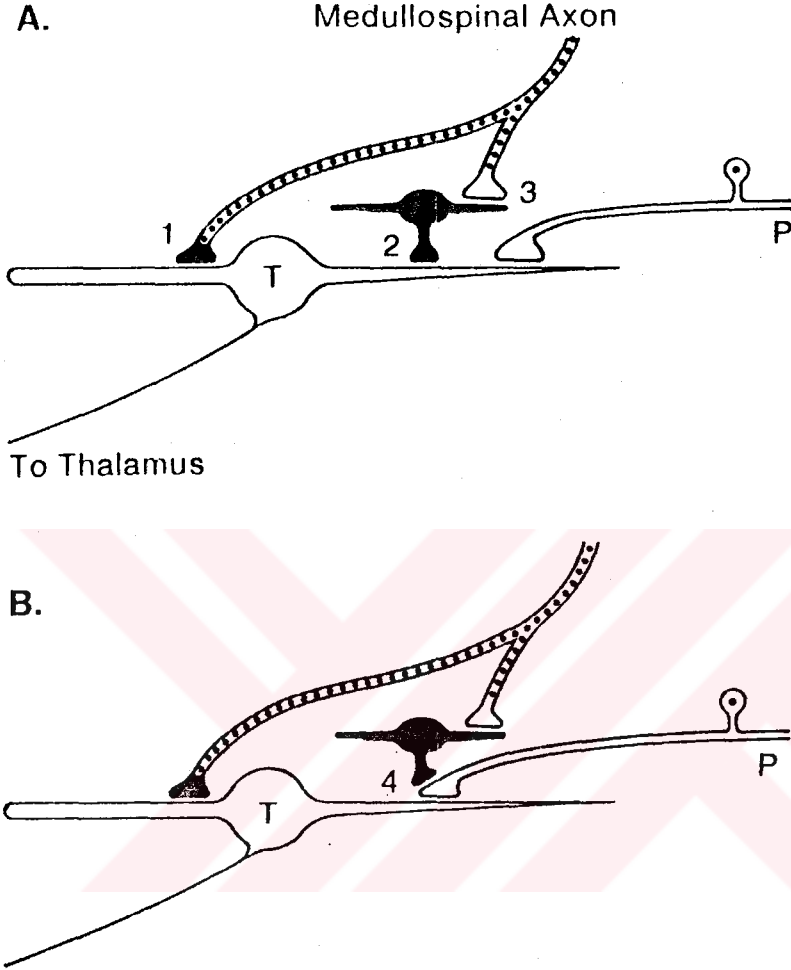
** Rostroventral medulla

- Orta beyin : (PAG)
- Pons : Lateral ve dorsolateral pontin tegmentum
- Rostroventral medulla (RVM) : Nukleus raphe magmus ve Formatio Retikularis.

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda inen ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (Lamina I,II,V) sonlanır (inen inhibe edici sistem).

DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG dan projekte olanları önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, Pons ve RVM den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM den serotonerjik nöronlarla (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), pons'dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinothalamik hücrelere doğrudan yada enkefalinlerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder (Şekil 6). Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Bu merkezlerden (PAG, PONS, RVM) biojenik amin nöronlar (serotonerjik, noradrenerjik) ile spinal korda projekte edilen inhibisyon'un sağladığı antinosisepsiyon beyin sapında iç biojenik amin bağlantıları ve endojen opioid peptidlerinin katılımı ile güçlenmektedir.



ŞEKİL 6 : Ağrı İletisinin Desenden İnhibisyonunun Spinal Düzeyde Gösterimi.

- A) Bir kısmı serotonerjik olan inen medullo spinal axonlar, STT nöronlarını ya doğrudan postsinaptik olarak (1) yada postsinaptik olarak T hüresini (2) inhibe edecek olan inhibe edici bir ara nöronu (3) aktive etmek suretiyle enhibe ederler
- B) Bir diğer olasılık da inhibe edici aranöronların primer afferent (P) nin spinal ucunu presinaptik olarak inhibe (4) etmesidir.

Persepsiyon

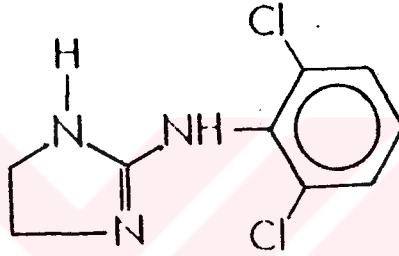
Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyon (algılama) dir. Objektif olarak gelişen nöral olayların subjektif bir olgu olan persepsiyon ile sonlanması henüz çözümlenebilmiş değildir. Kanıtlanmamış olmakla birlikte persepsiyondaki subjektif farklılıkta ağrı modüle edici sistemin rolü olduğu öne sürülmektedir:

Ağrı bilgisi,periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte, arka boynuz,talamus ve korteks'deki nöronlar uygulanan ağrılı uyaran şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir. Psikofizik laboratuvarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermemekte, kişiden kişiye, ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir. Savaşlarda yaralanan askerlerin hiç ağrı hissetmediklerini ifade etmeleri ve plasebo uygulanması ile ağrı yakınmasının anlamlı olarak azalıyor olması psikolojik ve konumsal faktörlerin de persepsiyonu modifiye ettiğini ortaya koymaktadır.

Bu faktörlerin santral sinir sisteminde ağrı iletisini kontrol eden yollara nasıl etki edebildiği ve bireyler arasındaki persepsiyon değişkenliğine ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta, iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir.

CLONİDİNE

İlk defa sentez edildiği 1960 ların ilk yıllarından itibaren antihipertansif bir drog olarak kullanılmıştır. Alfa 2 adrenerjik reseptörlerle selektif agonist etki gösteren bir imidazolin'dir (Şekil 7). Alfa 2 / Alfa 1 adrenerjik reseptörlerdeki selektivite oranı 200 / 1 olduğundan parsiyel agonist olarak da nitelendirilmektedir.



Clonidine

ŞEKİL 7

Oral, parenteral, transdermal uygulama formları mevcuttur. Clonidine'in vücuttan eliminasyon yarı ömrü uygulanış şekline göre 6-24 saat arasında değişmektedir (t 1/2 oral : 12 saat, t 1/2 IV : 8 saat t 1/2 epidural : 19 saat). Bu sürede droğun yarısı karaciğerde inaktif metabolitlerine metabolize olurken kalan diğer yarısı değişmeden böbrekler yoluyla itrah olunmaktadır (6,7).

Etkileri bir alfa 2 antagonisti olan Yohimbin ile antagonize olur.

Farmakolojik Etkileri

Kardiovasküler Sistem

Clonidine, dolaşım sisteminin çalışmasını düzenleyen beyin sapı, periferik sempatik sinirler, spinal kord, miyokardial ileti sistemi ve periferik damar ağı üzerinde etkili olarak kardiovasküler sistem fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (7).

Clonidine sistemik uygulandığında damar düz kaslarındaki alfa 2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek vazokonstriksiyona yol açmakta, böylelikle de kan basıncını periferik olarak arttırmaktadır. Diğer yandan, beyin sapında da sempatik aktiviteyi inhibe edip parasempatik aktiviteyi arttırarak kan basıncının azalmasına yol açmaktadır. Sonuçta kan basıncının azalması yada artması, bu iki etkileşimden bir tanesinin baskın çıkmasına bağlı olmaktadır. Örneğin clonidine aşırı dozlarda uygulandığında yada IV bolus tatbik edilmesi sonrasındaki erken dönemde, plasma clonidine konsantrasyonu 2 ng/ml nin üzerine çıkmaktadır. Bu durumda periferik etki ön plana çıkarak pressor yanıtı yol açmaktadır. Bu etki geçici olmakta, plasma konsantrasyonunun zaman içinde azalması ile hipotansif etki ortaya çıkmaktadır (6).

Clonidine intraspinal uygulandığında, doğrudan spinal kordu etkileyerek preganglionik sinir aktivitesini inhibe etmekte ve kan basıncının azalmasına yol açmaktadır (8,9). Clonidine'in intratekal uygulandığında epidural uygulamadakine kıyasla kan basıncını daha hızlı ve uzun süreli azaltıyor olması bu görüşü desteklemektedir (10,11). Epidural uygulamada görülen hemodinamik depresyonun şiddeti intratekal'e kıyasla azdır (9).

Epidural ve intratekal clonidine uygulamalarında düşük ($< 400 \mu\text{g}$) ve orta (400 - 600 μg) dozlar, yüksek dozlara kıyasla daha fazla hipotan-

sif etkilidir (12). Bu farklılık, yüksek dozlar ile erişilen maksimum serum konsantrasyonu sonucunda oluşan periferik vazokonstriksiyonun hipotansif etkiyi sınırlıyor olması ile izah edilmektedir (7).

Kan basıncı, clonidine'in uygulanma şekline ve uygulanan doza göre değişik etkilenmekle birlikte, intraspinal uygulamalarda clonidine'in uygulandığı seviyede kan basıncındaki azalma üzerinde etkili olmaktadır. Epidural clonidine uygulamalarında torasik injeksiyon, lumbal ve servikal injeksiyonlara kıyasla daha fazla hipotansiyon yaratmaktadır (13). Beyin sapındaki kan basıncını regüle etmekte olan sahalara daha yakın olmasına rağmen servikal seviyedeki clonidine enjeksiyonlarından kan basıncının daha az etkileniyor olması spinal kordun servikal bölgesinde sempatik preganglionik nöronların az olması ile izah edilmektedir. Bu, rostral dağılım endişelerine de yanıt vermektedir. Zaten clonidine'in yağda eriyebilirliğinin yüksek olması (8) ve serebrospinal sıvıdan hızlı emilip, hızlı atılması (14), clonidine'in rostral dağılımına olanak tanıyacak kadar uzun süre serebrospinal sıvıda barınabilmesini imkansızlaştırmaktadır. Şimdiye değin epidural injeksiyon sonrası, rostral dağılımla izah bulacak tipte bir "gecikmiş hipotansiyon epizodu" bildirilmemiştir.

Tüm bu bulgular ışığı altında clonidine'in intraspinal uygulanması sonrasında gözlenen hipotansiyon daha ziyade :

- Hipovolemik hastalarda
- Üst torakal injeksiyon sonrasında
- Epiduralden çok intratekal injeksiyonlarda
- Az dozlar uygulanması halinde söz konusu olabilmektedir. Ayrıca

epidural clonidine sonrası hipotansiyon görülmesi, hipertansiyonlu hastalarda normotansiflere kıyasla daha olasıdır (8).

Kalp Atım Sayısı

Clonidine uygulanan insanlarda kalp atım sayısı azalmaktadır (7). Clonidine'in bu etkisi hem kalbe direkt etkimesiyle, hem de vagal aktiviteyi ve baroreseptör refleksleri arttırmasıyla ortaya çıkmaktadır. Epidural uygulamalarda da görülen ve doza bağımlı olmayan (9) bu hafif bradikardi'nin tetraplejik hastalarda da gözlenebiliyor olması hem vagomimetik etkiyi, hem de nöroefflektör kavşaktan norepinefrin salınımının presinaptik olarak inhibe edilmesi görüşünü destekler niteliktedir. Clonidine'in vagomimetik etkisi Nukleus Traktus Solitarii'yi uyarıyor olması ile izah edilmektedir (7).

Clonidine'in kardiak iletiyi etkilemediğini öne sürenler olduğu gibi, AV nodal iletiyi deprese ettiğini öne sürenler de vardır. Clonidine uygulananlarda, PR mesafesinde az ölçüde de olsa bir uzama olduğu bildirilmiştir. Bu dromotropik etkinin vagomimetik yolla indirekt olarak oluştuğu öne sürülmektedir (7,15).

Clonidine'in yol açtığı bradikardinin tedavi gerektirecek düzeyde olmadığı, ama yine de mevcut bradikardisi olanlar, sinoatrial yada atri-ventriküler düğüm disfonksiyonu olanlar, kalp atım sayısını yada kalp ileti hızını yavaşlatan ilaçları kullanan ve özellikle yaşlı olan hastalarda dikkatle kullanılması gerektiği bildirilmektedir (7,8,9).

Clonidine'in kardiyak output'a etkisi uygulanma anında mevcut hemodinamik duruma göre değişmektedir. Intravenöz clonidine enjeksiyonu, kardiyak output'u yüksek (> 6 l/dk) hipertansif hastalarda kardiyak output'u % 30 - 40 oranında azaltırken, after load'u da azaltmakla kardiyak performansın artmasını sağlamaktadır. Kardiyak output'u normal düzeylerde olanlarda bu etkilenme daha az olmaktadır (11).

SOLUNUM SİSTEMİ

Intravenöz yada intraspinal clonidine'in solunum depresyonuna yol açmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda solunum depresyonunu araştırmak için pO_2 , pCO_2 , soluma sayısı, sat O_2 ölçümlerinden faydalanılmıştır (8).

Bazı araştırmacılar ise solunum depresyonunun en hassas olarak "solunan CO_2 ya karşılık oluşan ventilatuar yanıt" ölçümleriyle araştırılabileceğini öne sürmektedirler. Bu araştırmacılar 300 μg epidural clonidin ile PaO_2 , $PaCO_2$, soluma sayısı, V_E , $P_{ET} CO_2$ değerlerinin değişmemesine karşın $V_E/P_{ET} CO_2$ oranının azaldığını ve bunun da minimal düzeyde solunum depresyonuna delalet etmekte olduğunu öne sürmüşlerdir (16,17,18).

Speery benzeri bir çalışmada epidural clonidine sonrasında "karbondioksite ventilatuar yanıt" eğrisinin ve karbondioksite oklüz-yon basıncının yanıtı eğrisinin deprese olmadığını göstererek bu görüşlere karşı çıkmaktadır (19).

Hayvanlarda yapılan bir çalışmada clonidine'in koyunlarda hipoksemiye yol açtığı ortaya konmuşsa da bunun o türe özgü olduğu, benzer çalışmalarla diğer hayvan modellerinde aynı sonuçların elde edilmediği bildirilmiştir (8). Bu çalışmada gösterilmiş olan hipoksemimin, solunum depresyonu yada kardiovasküler depresyon sonucu değil, trombositlerdeki alfa 2 adrenerjik reseptörlerin aktive olmaları ile trombositlerin agra-ge olmalarının akciğerde mikroembolilere yol açmasının bir sonucu olduğu gösterilmiştir (8).

Clonidine'in şimdiki değin solunum sisteminde gösterilmiş bir diğer etkisi de nebulize formunu uygulamanın astımlılarda histamin ile uyarılan bronkokonstriksiyonu azaltmasıdır (20).

NÖROENDOKRİN SİSTEM (7)

Alfa 2 adrenerjik reseptör agonistleri sempatoadrenal salgıları inhibe etmektedir. Bu, clonidine uygulandıktan sonra dolaşımdaki norepinef - rin düzeyinin ve idrardaki katekolamin metabolitlerinin azaldığının gösterilmesiyle kanıtlanmıştır.

Clonidine büyüme hormonu salgısını arttırmakta, ACTH salgılanmasını ise inhibe etmektedir. Cerrahi uyarı sonucu gelişen kortisol artışı da clonidine ile önlenmektedir. Lakin, başka bir stres türü olan fiziksel egzersiz ile meydana gelen ACTH artışının clonidine uygulanmasından etkilenmediği de gösterilmiştir.

Alfa 2 adrenoseptör agonistleri langerhans adacıklarındaki hücrelere doğrudan etki ederek insülin salınımını inhibe etmektedirler. Bu etki kısa süreli ve müdahale gerektirmeyecek düzeydedir. Çalışmalar, epidural clonidine'in serum glukozunu arttırmadığını göstermiştir.

RENAL SİSTEM (7)

Alfa 2 adrenerjik agonistler glomerülerfiltrasyon hızını arttırmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda da diürece yol açtıkları gösterilmiştir. Mekanizması canlı türüne göre değişmektedir. Köpeklerde ADH salgısını inhibe etmesine rağmen sıçanlarda böyle bir etki görülmemiştir.

Clonidine insanlarda serebrospinal sıvıdaki vazopressin düzeyini azaltmakta ve ADH'in renal tubuler etkisini bloke etmektedir.

Son zamanlarda alfa 2 adrenerjik agonistlerin diüretik etki mekanizmaları, atrial natriüretik faktör salınımına yaptıkları tesirle izah edilmeye çalışılmaktadır.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (7)

Alfa 2 agonistler, salivanın salgılanmasını azaltmaktadırlar. Alfa 2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu parietal hücrelerin gastrik asid salgılanmasını inhibe etmekte ise de, bu, mide muhtevasının pH'ının değişmesine yol açacak şiddette olmamaktadır. Alfa 2 adrenerjik agonistlerin vagal oluşumlu mide ve ince barsak motilitesini azalttığı, kalın barsaktan ion ve su sekresyonunu engellediği gösterilmiştir.

REPRODUKTİF SİSTEM

Clonidine'in hamilelik esnasında kullanımı anneyi, fetüs'ü, yenidoğanı, doğum şeklini ve gebelik süresini olumsuz etkilememektedir (21,22).

HEMATOLOJİK SİSTEM (7)

Alfa 2 adrenerjik agonistler insanlarda trombosit agregasyonuna neden olmakta iseler de bu etkinin fonksiyonel anlamlılığı ortaya çıkarılamamıştır. Zira agregasyona yol açabilecek invitro konsantrasyonlara invivo ulaşılamamaktadır.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Alfa 2 adrenerjik agonistler sedasyona yol açmaktadırlar. Anksiyolitik etkileri benzodiazepinlerle mukayese edilir düzeydedir. Clonidine bu açıdan bifazik etki göstermekte ; düşük konsantrasyonlarında anksiyolitik, yüksek konsantrasyonlarda anksiojenik etki gözlenmektedir (7).

Davranışsal ve emosyonel akut panik ataklarında clonidine'in tedavi edici olduğu bildirilmiştir (23). Tedavinin erken döneminde gözlenebilen bu pozitif etki kronik tedavi süresince ortadan kalkmaktadır. Bunun, zamanla tolerans gelişmesinin bir sonucu mu yoksa, droğun vücutta birikimi ile konsantrasyonun artıp, "dar" alfa 2 sınırlarının aşılmasının sonucu mu olduğu bilinmemektedir.

WITHDRAWAL SENDROMU

Kronik clonidine tedavisi sonrasında tehlikeli hipertansiyon atakları, baş ağrısı, tremorlar, karın ağrısı, terleme ve taşikardi ile karakterize withdrawal sendromu gözlenebilir (24,25). Bu tablonun oluşması en az 6 gün sürekli tedavi sonucunda mümkün olabilmektedir. İlacın kesilmesinde, 18-36 saat sonra, artan sempatik deşarja ilişkin tipik semptomlar ortaya çıkmaktadır (6). Tedavisi IV labetalol ile sağlanabilmektedir (7).

ALFA 2 ADRENERJİK AGONİSTLERİN KLİNİK UYGULAMALARI

Clonidine, onaylanmış tek klinik endikasyonu olan arteriel hipertansiyonda 25 senedir kullanılmaktadır. Bu tedavide bradikardi ve

hipotansiyon sık görülmemekte, ağız kuruluğu ve sedasyon ise kronik tedavi süresince zamanla ortadan kalkmaktadır. Antihipertansif olarak Diabetes Mellitus hastalarında ve astımlılarda da güvenle kullanılmıştır (26).

Ayrıca konjestif kalp yetersizliği olanlarda afterload'u azaltarak etkili olmaktadır (7).

PSİKIATRİK HASTALIKLAR

Clonidine opiatlardan ayrılan bağımlı hastalardaki fizyolojik ve psikolojik belirtileri azaltmakta etkilidir (7). Çeşitli hipernoradrenerjik durumları düzeltmekte de etkili olduğu için kronik benzodiazepin kullanımı, alkol kullanımı, sigara bağımlılığı gibi diğer non-opiat bağımlılık hallerinde ortaya çıkan ayrılma semptomlarının hafifletilmesinde de kullanılmaktadır (7).

Clonidine, manik bozukluklarda tek başına yada diğer antimanik tedavilere destek olma amacıyla kullanılmaktadır.(27).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARI (7)

Yaş ile ilgili hafıza kusurlarında, ve korsakoff psikozunda ortaya çıkan anımsama bozulmalarında olumlu etkileri vardır.

Spinal kord yaralanmalarında görülen hiperaktif mikturisyon reflekslerinin ve motor spastisitenin tedavisinde intratekal clonidine başarılı olmuştur.

KRONİK AĞRI

Clonidine, post herpetik nevralji tedavisinde opiatlar ve non-steroidantiinflatuar droglardan daha etkili olmuştur (28).

Migrenli hastalarda da transdermal formu profilaktik olarak etkilidir.

ANESTEZİYOLOJİDE CLONİDİNE

Clonidine anksiyolitik, sedatif, antiemetik ve antihipertansif etkileri ile ilgi çekmekte ise de anesteziistlerin araştırmalarına konu olduğu alanlar anestetik gereksinimi azaltması ve analjezi sağlama-sı olmuştur.

Anestetik Gereksiniminin Azalması

Preoperatif ve intraoperatif clonidine uygulanmasıyla preopera-tif sedasyonun sağlandığı, intraoperatif anestetik gereksiniminin azal-dığı, hemodinamik stabilitenin daha ileri düzeyde sağlandığı, anestezi-den çıkış süresinin kısaldığı ve postoperatif analjezik gereksinimin azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (29,30).

Ghignane ve ark. preoperatif clonidine (oral) uygulanmış hafif hipertansif hastalarda volatil anestetik gereksiniminin % 40, fentanyl gereksiniminin ise % 74 azaldığını göstermişlerdir (31). Yine preopera-tif dönemde clonidine uygulandığında intübasyon sırasında oluşan intra-oküler basınç artışının azaldığı, ameliyat süresince de hemodinamik sta-bilitenin daha iyi sağlandığı bildirilmiştir (32).

Clonidine'in santral noradrenerjik nörotransmisyonu zayıflatarak anestetik gereksinimi azalttığı düşünülmektedir. Bundan alfa 2 adrenerjik C-4 isoreseptörünün sorumlu olduğu öne sürülmektedir (33).

Clonidine'in anesteziistler açısından önemli bir diğer özelliğinde post epidural ve post operatif shivering'in kontrol altına alınabilmesinde etkinliği dir (34). Ayrıca ameliyatlarda büyük dozlarda narkotiklerin sistemik olarak hızlı uygulanması sonucunda ortaya çıkan kas rijiditesini de ortadan kaldırmaktadır (35).

CLONIDINE'IN ANALJEZİK ETKİNLİĞİ

Clonidine sistemik, intratekal ve extradural uygulandığında analjezi sağlamaktadır (36,37,38). Bu analjezik etki antagonisti olan Yohimbin ile ortadan kalkmaktadır (7).

Bazı araştırmacılar, alfa 2 adrenerjik agonistlerin analjezik etkilerini spinal opioid mekanizmalarla izah etmeye çalışırken (39), bazı araştırmacılar da analjezinin, spinal kordda nosiseptif bilginin işlenmesini module eden desendan medullospinal noradrenerjik inhibitör yolun alfa 2 adrenerjik reseptörleri yoluyla aktive edilmesiyle ortaya çıktığını öne sürmektedir (38).

Alfa 2 adrenerjik agonistlerin sağladığı analjezide opioid mekanizmaların direkt katılımı sorgulanadursun, yapılan çok sayıda çalışma opiatlarla alfa 2 adrenerjik agonistlerin spinal kordda sinerjistik etkileşme gösterdiklerini ortaya koymuştur. Morfin + clonidine kombinasyonunun hayvanlarda epidural denenmesinde morfinin, clonidine'in

antinosesepatif etkisini dört misli arttırdığı, morfinin antinosesepatif aktivitesinin ise beş misli arttığı gösterilmiştir. Böylece, her bir droğun tek başına sağlayabileceğinden daha fazla analjezi elde edilmesiyle yüksek doz morfinin yan etkilerinden sakınıldığı gibi tolerans gelişmesi de geciktirilebilmektedir (40,41,42).

SİSTEMİK - INTRATEKAL - EPİDURAL CLONİDİNE

Sistemik olarak (oral yada intramüsküler yolla kullanılmış) kanser ağrısında ve postoperatif ağrıda analjezik etkinliği gösterilmiş olan clonidine, post herpetik nevraljide de 200 mg oral dozu ile etkin ağrı tedavisi sağlamıştır (28).

İlk intratekal clonidine uygulaması COOMBS ve ark. tarafından ağrılı bir kanser hastasında gerçekleştirilmiş ve 18 saat süreli analjezi elde edilmiştir (43). Intratekal clonidine, bupivacaine ile sağlanan spinal analjeziyi arttırmaktadır (44).

Clonidine ile epidural uygulamalar ilk defa TAMSEN ve GORDH tarafından nörojenik ağrılı iki hastada gerçekleştirilmiştir.

EISENACH ve ark, clonidine'in epidural kullanımına ilişkin çalışmalarında 100 µg- 900 µg. arasında değişen dozları kullanmışlar, motor ve hissi blok oluşmaksızın postoperatif ağrıda (8) ve kanser ağrısında (29) analjezi sağladığını göstermişlerdir. Epidural clonidine continuous infüzyon (10 - 40 µg/saat) halinde de kullanılmıştır (45-46). Eisenach, ayrıca 750 µg. lık doz ile epidural olarak uygulanan clonidine'in global olarak spinal kord kan akımını etkilemediği, direkt nörotoksisite yaratmadığını göstermiş, güvenli olduğunu bildirmiştir (47).

M A T E R Y A L ve M E T O D

Epidural clonidine ile ağrı tedavisi, yaşları 20-75 arasında (ortalama 50 ± 14) değişen 8 kadın (% 53.3), 7 erkek (% 46.7) toplam 15 kanserli hastada uygulandı. Hastaların vücut ağırlıkları ortalamaları 61.6 ± 8.7 kg, boy ortalamaları 160.7 ± 5 cm. idi. Ağrının nedeni 6 hastada Pankreas CA, 2 hastada Rektum Ca, 2 hastada akciğer Ca, birer hastada da Multipl myelom, osteo sarkom, collum Ca, retroperitoneal tm, ve mide Ca idi. Bu malign orijinlerden ortaya çıkan ağrı 8 hastada viseral, 4 hastada somatik, 3 hastada nörojenik özellikte idi (Tablo 1).

Bütün hastalarda ağrının kesin olarak malign kökenli olması ve oral yoldan uygulanmış ağrı tedavisi ile geçmemiş olma şartı arandı. Kalbin ileti hızını ve atım sayısını azaltan drogları kullananlar, trisiklik antidepressanlarla tedavi görenler, ve hipertansif olanlar çalışmaya alınmadı.

Ağrı tedavi ünitesinde EKG monitörüne bağlanıp sistemik arter basınçları ölçülen hastalara periferik venöz yol açılarak izotonik NaCl infüzyonu başlandı. Hasta oturur pozisyona sokulduktan sonra steril şartlarda ağrılı segmente uyan $L_2 - L_3$ vertebra aralığında cilt, cilt altı ve interspinöz ligaman 5 ml. % 1 citanest ile infiltre edildi. Tuohy iğnesi (16 G) kullanılarak serum fizyolojik dolu enjektörle (direncin kaybolması tekniği) ile peridural boşluğa girildi. Kateter peridural aralıkta 4-5 cm kalacak şekilde kranial doğrultuda yerleştirildikten sonra filtresi göğüsün ön yüzüne gelecek şekilde flaster ile cilde tesbit edildi ve hasta sırtüstü yatırıldı.

İzotonik NaCl infüzyonu 500 cc'ye tamamlandığında, hastanın siste-

mik arter basıncı, infüzyon uygulanmayan koldan sfigmomanometre ile, kalp atım sayısı, soluma sayısı ölçüldü. Sedasyon (5 puanlı skala ile, 1.tamamen uyanık 2.uykulu, 3.arada uyukluyor, 4.çoğunlukla uyuyor, 5 sürekli uyuyor ama sözlü uyarıldığında cevap veriyor) ve ağrı (visüel analog skala ile 10 puan üzerinden, 0: hiç ağrı yok, 10: en şiddetli ağrı) skorları saptandı. Femoral arterden kan örneği alınıp kan gazları ölçüldü. Tüm ölçümler kaydedildikten sonra 750 µg. clonidine 10 ml. serum fizyolojik içinde sulandırılmış olarak kateter yoluyla epidural boşluğa enjekte edildi.

Clonidine enjeksiyonundan sonra kan gazları dışındaki tüm ölçümler ilk 1 saat süresince 5 dk. da bir, ikinci saat 15 dakikada bir 3. saat 30 dakikada bir daha sonra çalışma sonlanana dek saatte bir ölçüldü. Kan gazları analizi (ikinci kez), clonidine tatbik edilmesinden bir saat sonra tekrarlandı.

Tüm hastaların ilk üç saatlik gözlemleri ağrı tedavi ünitesinde yapıldı. Daha sonra servise yatırılan hastaların gözlem ve ölçümleri serviste sürdürüldü.

Çalışma, epidural clonidine enjeksiyonundan sonra (ilk 30 dakika dışında) ağrı skorunun (VAS) > 5 olması halinde, sonlandırıldı ve epidural kateter yoluyla 10 mg. morfin 10 cc. serum fizyolojik içerisinde sulandırılmış halde verilerek ağrı tedavisine devam edildi.

Çalışmada kalp atım sayısının < 50 atım/dk olması bradikardi olarak değerlendirildi ve 0.5 mg IV atropin ile tedavi edilmesi planlandı.

Ortalama arter basıncındaki azalmanın % 30 u aşması yüzdesinin

(\geq % 30) durumunda IV sıvı replasmanı ve 5 mg IV efedrin uygulanması planlandı.

Sensoryel blokaj iğne ucu değdirilerek araştırıldı. Motor blok ise hastalardan ayaklarını kaldırmaları, çekmeleri, uygulanan kuvvete karşı ittirmeleri istenerek tetkik edildi.

İstatistiki değerlendirme t - testi ile yapıldı.

$p > 0.05$ anlamsız

$p < 0.05$ anlamlı

$p < 0.01$ ileri derecede anlamlı

$p < 0.001$ çok ileri derecede anlamlı kabul edildi.

B U L G U L A R

Epidural clonidine enjeksiyonu sonrasında analjezi en erken 10, en geç 25.dakikada (ortalama 18 ± 4.5 dk) başladı. Analjezi en az 5, en uzun 24 saat (ortalama 10.2 ± 4.9) sürdü. Elde edilebilen en üst analjezik etkinliğe en erken 20, en geç 150. dakikada (ort : 47 ± 34) erişilirken, bu rahatlama düzeyi (ağrısız) 12 (% 80) hastada % 100 (VAS 0), 3 hastada da % 80 (VAS 2) olarak tesbit edildi. (Tablo 2)

Epidural clonidine enjeksiyonu öncesi, iki hasta dışında, tüm hastalar "tamamen uyanık" (sedasyon skoru 1) durumda idiler. Epidural clonidine enjeksiyonu sonrasında tüm hastalarda sedasyon en erken 10, en geç 45.dakikada (ort : 24.3 ± 11 dk) "belirgin sedasyon" olarak yorumladığımız düzeye (sedasyon skoru > 2) çıktı ve en az 15, en fazla 200 dakika (ort : 132 ± 63) sürdü. 7 hastada sedasyon en üst (sedasyon skoru 5) düzeyde görüldü. Lakin, sedasyon skorunun bu düzeye ulaştığı anda bile hastalar tam olarak oriente ve kooperabl'dılar. (Tablo 3)

KARDIOVASKÜLER SİSTEM

Clonidine enjeksiyonu öncesinde ortalama 95.6 ± 9.2 mmHg olan ortalama arter basınçları (OAB), clonidine enjeksiyonu sonrasında tüm hastalarda azaldı. OAB'nın anlamlı olarak azalması 15.dakikada başladı ve % 13 nisbetinde oldu 40-50 dakikalar arasında en yüksek düzeyine % 14- % 53 (ort: $\% 27 \pm 11$) erişti.

OAB 50.dakikadan sonra giderek artmasına karşın tüm çalışma süresince anlamlı olarak ($p < 0.01$) düşük devam etti.

OAB'nın % 30'u aşan şekilde azalması 5 hastada, 40-50 dakikalar arasında gözlemlendi. Bu durum IV sıvı infüzyonunun hızlandırılması ile düzeltildi ve IV efedrin uygulanması gerekmedi.

Kalp Atım Sayısı

Hastaların epidural clonidine enjeksiyonu öncesinde kalp atım sayısı ortalamaları 101 ± 24 idi. Clonidine enjeksiyonundan sonra kalp atım sayısı tüm hastalarda azaldı. Bu azalma 10 dakikadan sonra anlamlı ($p < 0.01$ düzeyinde) olurken 50-75 dakikalar arasında % 24 oranında azalarak çalışma süresince gözlenen en düşük seviyeye (77 ± 17) indi, ($p < 0.001$). Bu dakikalardan sonra relatif bir artış göstermesine rağmen hastaların ağrısız olduğu süre boyunca kalp atım sayısı anlamlı ($p < 0.01$) olarak düşük kaldı.

Solunum

Epidural clonidine enjeksiyonundan önce solunum sayısı tüm hastalarda ortalama 23 ± 6 idi. Clonidine enjeksiyonu sonrasında istatistiksel anlamı olan yada klinik değer taşıyan herhangi bir solunum değişikliği (sayı ve şekil itibarı ile) görülmedi.

Epidural clonidine enjeksiyonundan önce yapılan ve bir saat sonra tekrarlanan kan gazı ölçümleri arasında (PaO_2 , $PaCO_2$, pH itibarıyla) anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 4)

Hastaların herhangi birinde çalışma boyunca solunum depresyonuna ilişkin klinik bir gözlem yada subjektif yakınma tesbit edilmedi.

OLGU	YAŞ	CİNS	KG	BOY	TEŞHİS	AĞRI
1	45	E	70	165	M.Myelom	Nörojenik
2	43	E	62	170	Rektum Ca	Somatik
3	56	E	65	165	Pankreas Ca	Viseral
4	60	K	68	160	Pankreas Ca	Viseral
5	60	K	60	155	Pankreas Ca	Viseral
6	20	E	48	163	Kemik Tm	Nörojenik
7	45	K	65	158	Rektum Ca	Somatik
8	43	K	65	155	Pankreas Ca	Viseral
9	50	K	65	155	Collum Ca	Nörojenik
10	53	E	65	160	Akciğer Ca	Somatik
11	68	E	68	160	Akciğer Ca	Somatik
12	36	K	40	155	Pankreas Ca	Viseral
13	64	E	50	160	Retroperitoneal	Viseral
14	36	K	65	160	Mide Ca	Viseral
15	75	K	68	170	Pankreas Ca	Viseral
\bar{x}	50		62	160		
\overline{SD}	14		9	5		

TABLO 1 : Olguların özellikleri

	iÖ	10'	20'	30'	40'	50'	60'	90'	120'	150'	180'	4 s.	5 s.	6 s.	7 s.	8 s.	9 s.	10s.
VAS	Ort.	10	9.3	4.8	1.7	1.2	0.8	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.8	0.6	1.0	1.0	1.5	6
	SD ±	0	2.0	2.5	1.9	1.4	1.2	1.1	0.9	0.8	0.4	0.4	0.5	0.6	1.8	2.0	2.0	2.0
KAS	Ort.	101	93	85	80	79	77	79	81	83	84	85	85	86	84	86	88	90
	SD ±	22	19	19	18	19	17	17	16	16	14	15	13	13	14	16	14	19
SS	Ort.	23	23	22	23	22	21	22	23	22	22	21	22	22	23	22	21	21
	SD ±	6.7	5.5	4.4	4.4	4.7	4.5	5.1	4.5	5.6	4.2	4.3	4.8	4.5	4.6	4.8	4.8	5.1
OAB	Ort.	95.6	89	78	75	72	76	79	82	85	86	85	88	90	92	93	92	94
	SD ±	19.2	20.3	15	12	11	11	11	10	8.7	11	12	12	11	10	15	14	14
Sedasyon	Ort.	1.2	1.5	3.0	3.6	4.0	4.0	4	3.6	3.0	2.3	1.8	1.7	1.6	1.7	1.7	1.5	1
	SD ±	0.5	1.1	1.4	1.2	0.9	0.9	1	1	1	0.9	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4

iÖ : Clonidine injeksiyonu öncesi
OAB : Ortalama arter basıncı
KAS : Kalp atım sayısı
SS : Solunum sayısı
VAS : Vizüel analog skala (Ağrı ölçümü)

TABLO 3

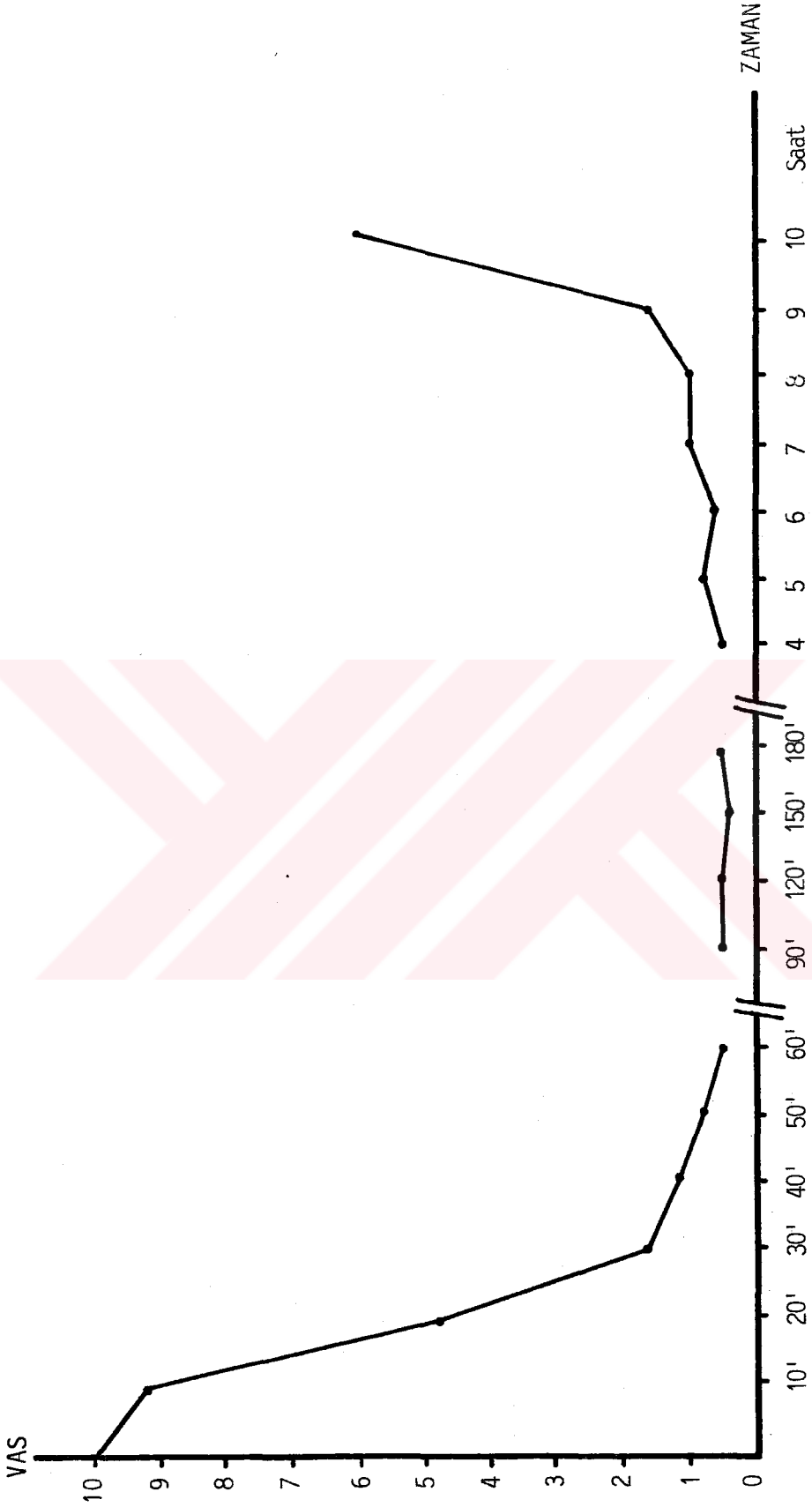
EPIDURAL CLONIDINE ÖNCESİ ve SONRASI ÖLÇÜLEN DEĞERLER

OLGU	ANALJEZİ (VAS < 5) SÜRESİ (SAAT)
1	12
2	7
3	17
4	7
5	7
6	6
7	8
8	13
9	11
10	8
11	8
12	10
13	5
14	10
15	24
\bar{x}	10.2
\bar{SD}	4.9

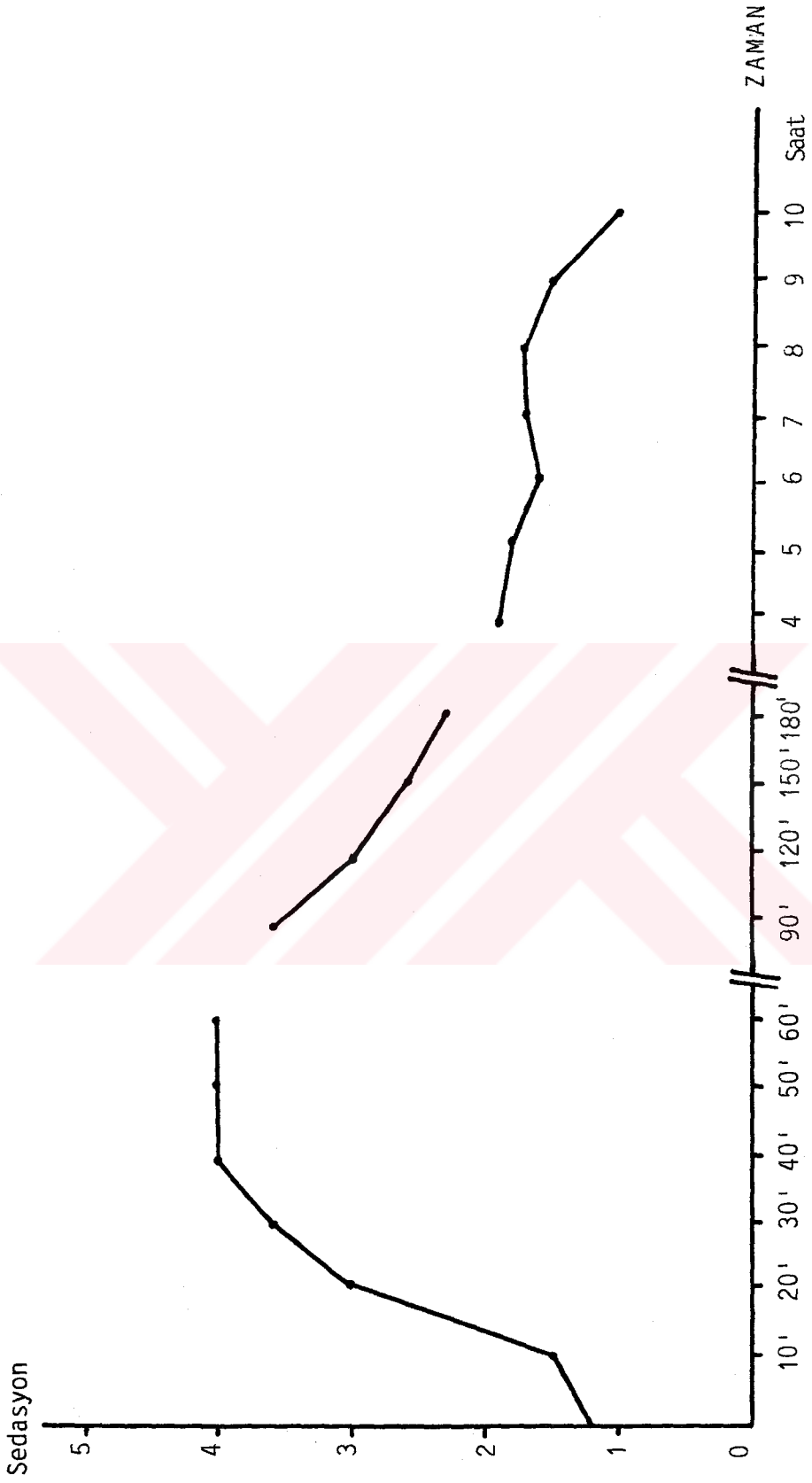
TABLO 2 : Olgularda Epidural Clonidine ile Sağlanan Analjezi Süreleri

TABLO 4 : Olgularda Clonidine Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrası
Kan Gazları Değerleri

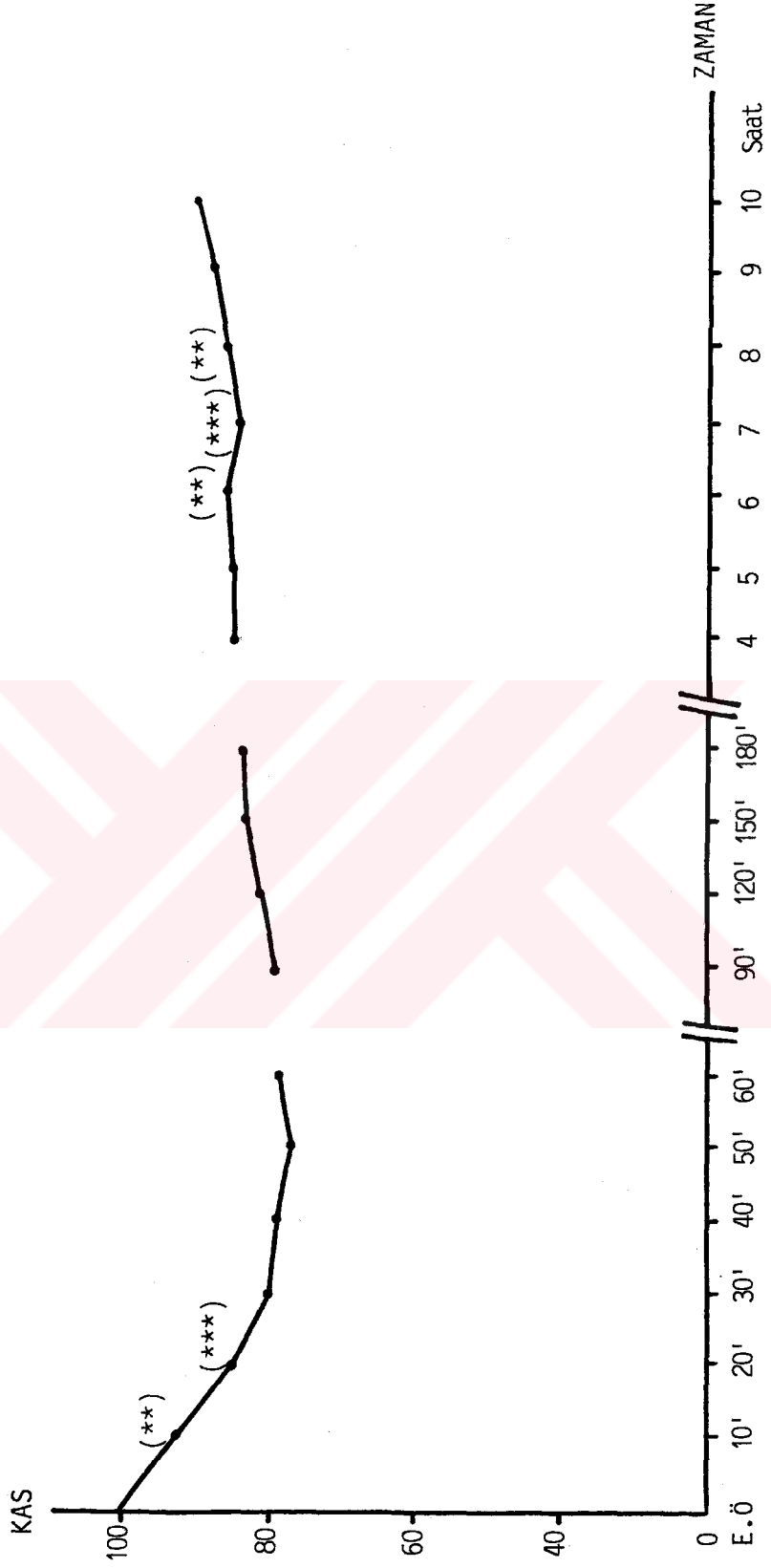
OLGU	E.ÖNCE			E.SONRA		
	pO ₂	pCO ₂	pH	pO ₂	pCO ₂	pH
1	75	32	7.42	70	33	7.41
2	70	36	7.40	74	38	7.42
3	89	40	7.41	80	41	7.37
4	69	32	7.45	72	34	7.42
5	98	33	7.52	82	38	7.46
6	70	33	7.49	78	36	7.55
7	87	43	7.37	79	41	7.39
8	82	38	7.43	83	38	7.46
9	90	37	7.39	82	39	7.34
10	59	31	7.43	58	28	7.45
11	44	38	7.40	47	38	7.40
12	95	31	7.46	86	38	7.38
13	42	28	7.43	42	28	7.44
14	93	31	7.33	93	36	7.26
15	76	34	7.35	62	31	7.40
\bar{x}	75.9	34.4	7.41	72.5	35.8	7.41
\bar{SD}	17.4	4.0	0.004	14.4	4.1	0.006
p >				0.05	0.05	0.05



GRAFİK 1 : Ağrı Skoru Değişimlerinin Ortalamaları

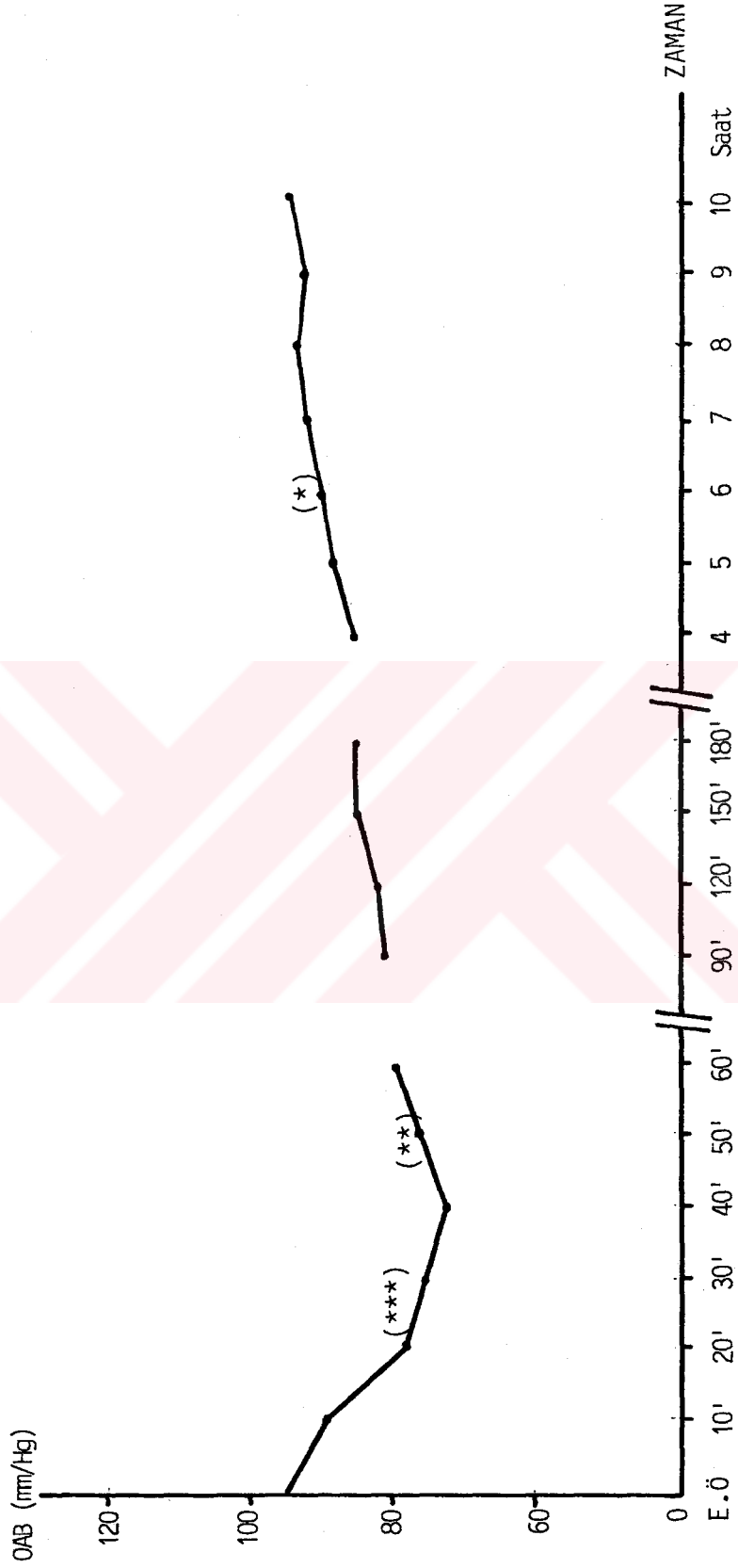


GRAFİK 2 : Sedasyon Skoru Değişimlerinin Ortalamaları

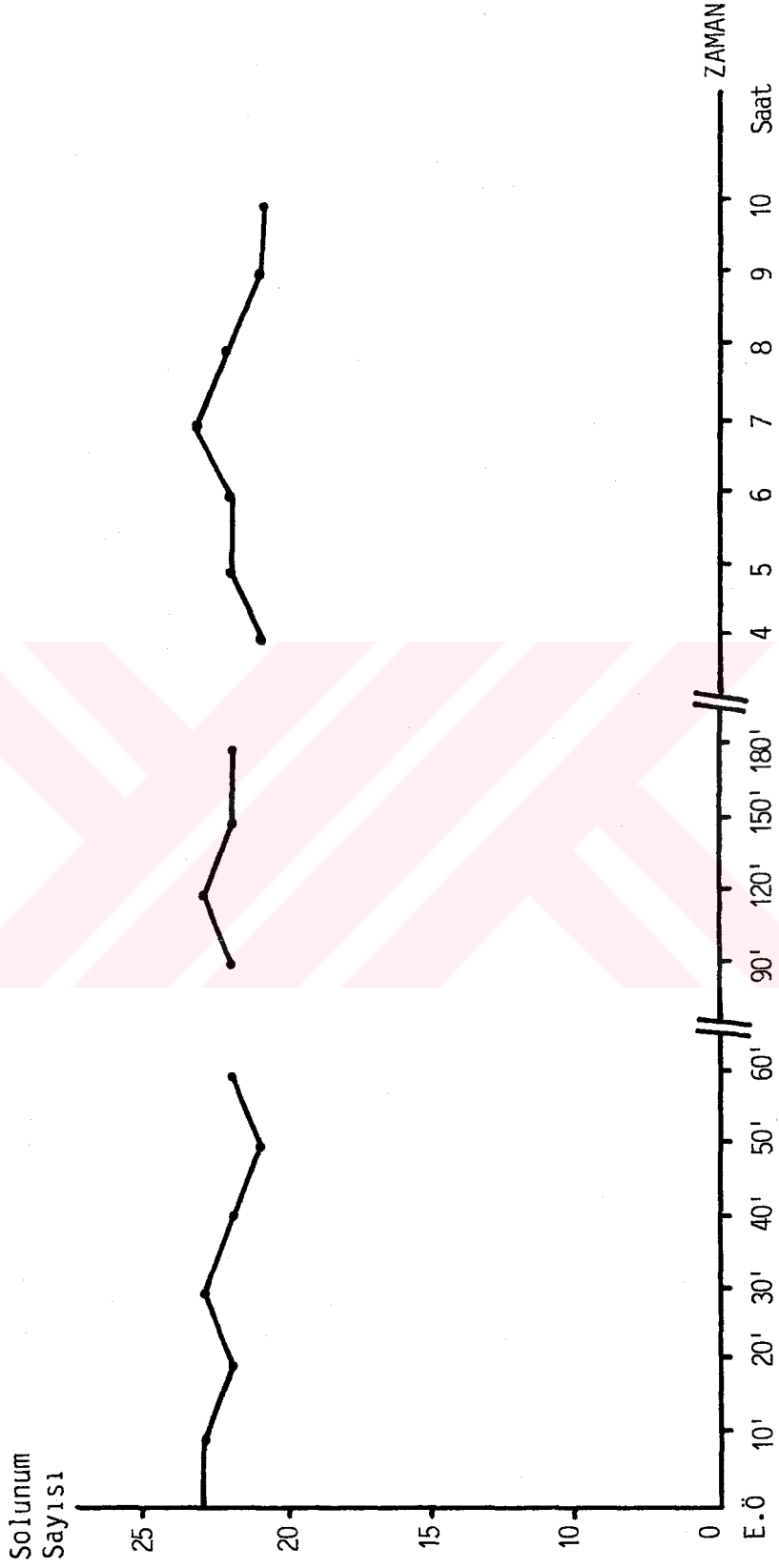


GRAFİK 3 : Kalp Atım Sayısı Değişimlerinin Ortalamaları

E.ö. Değerleri ile Karşılaştırıldığında (*) $p > 0.05$ (**) $p < 0.01$ (***) $p < 0.001$



GRAFİK 4 : Ortalama Arter Basıncı Değişimlerinin Ortalamaları
E.ö.Değerleri ile Karşılaştırıldığında (*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$ (***) $p < 0.001$



GRAFİK 5 : Solunum Sayısı Değişimlerinin Ortalamaları (*)
E.ö.Değerleri ile Karşılaştırıldığında (*) $p > 0.05$

T A R T I Ő M A

Beyin sapındaki noradrenerjik hücreler çeşitli (periferden gelen ağrı bilgisi, vagal afferent stimülasyon, sistemik opioid enjeksiyonu) uyarılar sonucunda aktive olmakta ve spinal kord arka boynuzuna inen aksonları yoluyla norepinefrin salgılamaktadır. Bu norepinefrin alfa 2 tipindeki adreno reseptörleri aktive etmekte ve noziseptif bilgi iletimi bloke edilmiş olmaktadır.

Alfa 2 agonistlerin intraspinal enjeksiyonu bir bakıma inisi noradrenerjik antinosisseptif sistemin aktivasyonunu taklit etmekte ve analjezi oluşmaktadır.

Bir alfa adrenerjik reseptör agonisti olan clonidine'in de intratekal ve epidural uygulandığında analjezi sağladığı gösterilmiştir. (8,10) Clonidine, bu uygulamalarda 75 ile 1000 µg. arasında değişen dozlarda kullanılmış, analjezi süresi de uygulanan doza göre 2 - 24 saat arasında değişmiştir.

Epidural clonidine hem postoperatif analjezi amacıyla (8) hemde opioidlere tolerans gelişmiş yada yan etkileri nedeniyle bu tedavi uygulanamamış kanser hastalarında ağrı tedavisi amacıyla kullanılmıştır (12). Bu çalışmalarda analjezinin 300 µg.dan itibaren doza bağılı olarak arttığı ve "yüksek doz" sınırları (700-900 µg) içinde tam analjezi düzeyine ulaşıldığı öne sürülmüştür.

750 µg.epidural clonidine ile gerçekleştirilen bu çalışmada 15 kanser hastasının 13 ünde ağrı tümüyle (% 100) geçerken 2 sinde % 80 azal-

mıştır. Analjezi süresi 5 ile 24 saat arasında değişmiş, ortalama 10.2 ± 4.7 saat bulunmuştur. EISENACH'ın çalışmasında (12) analjezik etkinlik benzer olmakla beraber süre tam olarak tesbit edilmemiş, yalnızca bu sürenin 6 saatten uzun olduğu görüşüne yer verilmiştir.

Clonidine, epidural uygulandığında sistemik dolaşıma yavaş absorbe olabilmekte, maksimal plasma konsantrasyonuna enjeksiyonu takip eden 1.saatten önce erişilememektedir. Bu durum clonidine'in epidural yağ dokusundan yavaş çözünmesi ile açıklanmaktadır. Dura'dan geçici ise hızlı ve yüksek oranda % 10 olmakta ve serebrospinal sıvıdaki clonidine konsantrasyonu 100-150 $\mu\text{g/ml}$ ye ulaştığında tam analjezi elde edilmektedir.

Bu çalışmada analjezik etkinin ilk 20 dak. içerisinde (ort: 18 dk ± 4.5 dk) ortaya çıkmış olması, clonidine'in epidural uygulandığında spinal korda direkt etkisiyle analjezi sağladığı görüşünü (38) desteklemektedir. Ayrıca 750 μg . clonidine ile 15 hastada sağlanan analjezik etkinlik, hastalardaki ağrı tipine göre de değişiklik göstermemiş, nörojenik tipte ağrıları olan 3 hastada da, somatik yada viseral ağrılı diğer hastalardakinden farksız, tam analjezi, elde edilebilmiştir. Bu özelliğiyle clonidine, nörojenik ağrıya her zaman yanıt vermediği bilinen (12) opioidlerden üstün gözükmektedir.

YAN ETKİLER

Epidural clonidine'in, tek başına tam analjezi sağladığı dozlarda (700-900 μg) belirgin yan etkilere sebep olduğu bildirilmiştir (48).

Hipotansiyonun 500 µg. dan küçük dozlarda ve ilk 30 dak. içerisinde ortaya çıktığı ve sistemik arter basıncındaki azalmanın % 10-30 arasında değiştiği bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar, bu hipotansif etkinin epidural clonidine dozajının arttırılmasıyla ($> 500 \mu\text{g}$). azaldığını, zira clonidine'in plasmadaki konsantrasyonunun artmasıyla periferik vazokonstriktif etkisinin baskın hale geldiğini belirtmişlerdir. (12,48).

Bu çalışmada da 750 µg. clonidine dozajını seçerek analjezik etkinliği sağlamanın yanısıra, hipotansif etkinin de olabildiğince az olmasına çalışılmıştır.

Buna rağmen, epidural clonidine enjeksiyonundan 15 dakika sonra OAB anlamlı olarak ($p < 0.01$) % 13 nisbetinde azaldı ve bu azalma 40-50 dakikalar arasında en ileri düzeye ulaştı (ort: % 27 ± 10 mmHg). OAB daha sonra yükselmesine karşın tüm çalışma süresinde anlamlı olarak (% 13, $p < 0.01$) düşük kaldı.

Clonidine direkt kardiak etkiler ve santral mekanizmalarla kalp atım sayısını azaltmakta ve ileti hızını yavaşlatmaktadır. Birinci etki az ve iyi tolere edilir düzeyde olmasına rağmen, ikincisi mevcut kalp ileti bozukluğu olanlarda ve kardiak elektrofizyolojiyi değiştiren drogları kullanan hastalarda tehlikeli ritm bozukluklarına yol açabilmektedir. Bu çalışmadaki hastaların hiçbirinde bu tipte tehlikeli EKG değişikliği gözlenmemekle birlikte, kalp atım sayısının epidural clonidine enjeksiyonundan sonra azalması ($p < 0.01$) ve bunun 50-75. dakikalar arasında en üst düzeye ulaşmış (% 24) olması EISENACH'ın yaptı-

ğı çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Kalp atım sayısındaki maksimal azalmanın OAB ndaki maksimal azalmadan sonra ortaya çıkmış olması da EISENACH'ın bulgularını desteklemektedir.

Kalp atım sayısının ve ortalama arter basıncının maksimal azalmalardan sonra, tedricen ve relatif yükselmesine karşın tüm çalışma süresince başlangıç değerinden anlamlı olarak düşük bulunması, hastaların bu dönemde ağrısız olmaları ile izah edilebilir. Zira ağrının tekrar başladığı ve bu sebeble ikinci enjeksiyonun uygulandığı anda tesbit edilen ölçümler yine clonidine uygulaması öncesindeki düzeylere ulaşmıştı.

Bu çalışmada, epidural clonidine enjeksiyonu sonrasında solunum sayısının anlamlı bir değişme göstermemesi, enjeksiyondan 1 saat sonra tesbit edilen kan gazları ile enjeksiyon öncesi elde edilmiş kan gazları değerleri arasında solunum depresyonunu düşündürtecek fark bulunmaması şimdiye değin yapılmış olan diğer çalışmalarla uyumludur. Hastaların hiç birinde çalışma müddetince solunum sayısı 12 nin altına inmemiştir. Bu bulgular ışığı altında, solunumun etkilenmediği sonucuna varılmıştır.

Buna karşın bazı araştırmacılar solunumu hassas olarak değerlendirebilmenin ancak "inhale edilmiş CO₂ ye ventilatuar yanıt" testi ile mümkün olabileceğini, solunum sayısı, PaCO₂ ve PaO₂ değerlerinin solunumdaki minimal depresyonu ortaya koyabilecek hassasiyete sahip olmadığına öne sürmektedirler. Ancak böylesi bir tetkiki gerekli kılacak herhangi bir klinik gözleme şimdiye değin rastlanılmamıştır.

Epidural clonidine enjeksiyonu sonrasında, bütün hastalarda gözlenen bir diğer yan etki de sedasyon idi. Bu çalışmada 15-210 dakikalar arasında belirgin sedasyon saptanmıştır (sedasyon skoru > 2). EISENACH, geçici olduğu gözlenen bu yan etkinin şiddetinin clonidine dozu ile ilişkili olmadığını ve 1-3 saat sürdüğünü bildirmektedir. Bu çalışmada sabit bir doz kullanılmış olduğu için doz farklılığının sedasyon şiddetine ve süresine etkisi araştırılmamış fakat saptanan sedasyon süresi EISENACH'ın sonuçları ile uyumlu çıkmıştır.



S O N U Ç

Bu çalışmada 750 µg. clonidine'in epidural uygulandığında kanser ağrısında opioidlere alternatif bir ağrı tedavi yöntemi olarak kabul edilecek düzeyde analjezi süresine ve etkinliğine sahip olduğu, ancak yol açtığı hemodinamik yan etkiler ve sedasyon nedeniyle bu tür ağrı tedavisi uygulanacak hastaların dikkatle seçilmesi ve yakından takibi gerektiği sonucuna varılmıştır.



K A Y N A K L A R

1. Bonica JJ : The management of pain, Vol 1 2 nd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 400,1990
2. Fields HL : Pain, Mc Graw-Hill Inc, Singapore, 6,1989
3. Bonica JJ : The management of pain, Vol 1 2 nd Ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 54,1990
4. Fields HL : Pain, Mc Graw-Hill Inc, Singapore, 122,1989
5. Fields HL : Pain, Mc Graw-Hill Inc, Singapore, 99,1989
6. Gilman EG., Rall TW., Nies AS : The pharmacological basis of therapeutics 8th Ed. Pergamon Press Inc, 208,1990
7. Maze M., Tranquilli W : Alpha 2 adrenoceptor agonists defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology 74:581,1991
8. Eisenach JC., Lysak SZ : Epidural clonidine analgesia following surgery, phase 1. Anesthesiology 71:640,1989
9. Castro MI., Eisenach JC : Pharmacokinetics and dynamics of intravenous intrathecal and epidural clonidine in sheep. Anesthesiology 71:418,1989
10. Coombs DW., Saunders RL., LaChance D : Intrathecal morphine tolerance. Use of intrathecal clonidine, DADLE and intraventricular morphine. Anesthesiology 62:358,1985

11. Eisenach JE.,Grice SC : Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in a wake sheep. Anesthesiology 68:335,1988
12. Eisenach JC.,Rauck RL.,Buzzanell C : Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain phase 1, Anaesthesiology 71:647,1989
13. Eisenach JC.,Tong C : Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha 2 Adr agonists, Anesthesiology 74:766,1991
14. Castro MI.,Eisenach JC : Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics following intrathecal, epidural and intravenous clonidine administration in sheep. Anesthesiology 71:92,1989
15. Clementy J.,Castagne D.,Wicker P: Study of the electrophysiologic properties of clonidine administered intravenously. J Cardiovas Pharm 8:24,1986
16. Penon C.,Ecoffey C.,Cohen S : Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. Anesth Analg 72:761,1991
17. Rouge P.,Dureuil B.,Loiseau A : Effects of clonidine on the ventilatory response to CO₂. Anesthesiology 71:A1090,1989
18. Veillette Y.,Benhamou D.,Ecoffey C : Ventilatory effects of premedication with clonidine (abstract) Anesthesiology 71:A1091,1989
19. Bailey PL.,Speery RJ.,Johnson K : Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. Anesthesiology 74:43,1991

20. Lindgreen BR., Ekstrom T., Andersson RG : The effect of inhaled clonidine in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 134:266, 1986
21. Horvath JS., Phippard A., Korde A : Clonidine hydrochloride-A safe and effective antihypertensive agent in pregnancy, *Obstet Gynecol* 66:634, 1985
22. Hartikainen-Sorri AL., Heikkinen JE., Koivisto M : Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol* 69:598, 1987
23. Uhde TW., Stein MB., Vittone BJ., Seiver LJ., Boulenger JP : Behavioral and physiologic effects of short term and long term administration of clonidine in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46:170, 1989
24. Brodsky JB., Bravo JJ : Acute postoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 44:519, 1976
25. Bruce DL., Croley TF., Lee JS : Preoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 51:90, 1979
26. Speery RJ., Bailey PL., Pace NL., Eldrege S: Clonidine does not depress the ventilatory response to CO₂ in man. *Anesth Analg* 70:383, 1990
27. Zubenko GS., Cohen BM., Lippenski JF : Clonidine in the treatment of mania and mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 141:1617, 1984
28. Max MB., Schafer SC., Culnane M : Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: A single dose study of clonidine, codein, ibuprofen and placebo, *Clinical Pharmacol Ther* 43:363, 1988

29. Ghignone M., Quintin L., Duke PC., Kehler CH : Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 64: 36, 1986
30. Flacke JW., Bloor BC., Flacke WE., Wong D : Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 67:11, 1987
31. Ghignone M., Calvillo O., Quintin L : Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on preoperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 67:3, 1987
32. Ghignone M., Noe C., Calvillo O., Quintin L: Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: The effects of clonidine on intraocular pressure perioperative hemodynamics and anesthesia requirement. *Anesthesiology* 68:707, 1988
33. Regan JW., Doze WA., Daniel K., Maze M: Is dexmedetomidine's anesthetic activity dependent on isoreceptor selectivity? (abstract). *Anesthesiology* 71:A579, 1989
34. Goldfarb G., Ang ET., Debaene B., Khon S., Jolis P : Effect of clonidine on postoperative shivering in man: A double blind study (abstract) *Anesthesiology* 71:A649, 1989
35. Weinger MB., Segal IS : Dexmedetomidine, acting through central alpha 2 adrenoceptors prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 71:242, 1989

36. Bonnet F., Boico O: Clonidine induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 72:423, 1990
37. Lund C., Qvitzau S., Greulich A., Kehlet H : Comparison of the effects of extradural clonidine with those of morphine on postoperative pain stress responses, cardiopulmonary function, motor and sensory block. *Brit J Anaesth* 63:516, 1989
38. Yaksh TL., Reddy SVR : Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology* 54:451, 1981
39. Ossipov MH., Suarez LJ., Spaulding TC : Antinociceptive interactions between alpha 2 adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents *Anesth Analg* 68:194, 1989
40. Iwasaki H., Collins JG., Saita Yoji : *Anesth Analg* 72:325, 1991
41. Drasner K., Fields HL : Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat. *Pain* 32:309, 1988
42. Murata K., Nakagawa I., Kumeta Y : Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. *Anesth Analg* 69:185, 1989
43. Coombs DW., Saunders RL., Fratkin JD : Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain. *J Neurosurg* 64:890, 1986
44. Racle JP., Benkhadra A., Poy JY P Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrin and clonidine for hip surgery in the elderly, *Anesth Analg* 66:442, 1987

45. Mendez R., Eisenach JC., Kashtan K : Epidural clonidine analgesia after cesarran section. Anesthesiology 73:848,1990
46. Van Essen EJ., Bovill JG., Ploeger EJ : A comparison of epidural clonidine and morphine for postoperative analgesia. European J Anaesthesiology 7:211,1990
47. Eisenach Jc., Grice SC : Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. Anesthesiology 68:335,1988
48. Eisenach JC : New drugs for central neuraxis blockade current opinion in Anaesthesiology 3:731,1990

T. C.
Yükseköğretim Kurumu
Dokümantasyon Merkezi