

# Spinal Anestezide Klonidin

## CLONIDINE IN SPINAL ANAESTHESIA

Gülbin ARICI\*, Bilge KARSLI\*\*

\* Uz.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

\*\* Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANTALYA

### Özet

Son yıllarda anestezi uygulamalarında sık kullanılmaya başlanan klonidin, selektif bir alfa-2 adrenerjik agonisttir. Anksiyolitik, analjezik, antiemetik ve antihipertansif etkileri nedeni ile anestezinin premedikasyon, intraoperatif ve postoperatif dönemlerinde kullanılmaktadır. Oral, intravenöz, epidural, intraartiküler yollardan ve spinal anestezide kullanımı mümkündür. İntraspinal yolla kullanılan klonidin spinal anestezi süresini uzattığı ve solunum depresyonu yapıcı etkisi opioidlere göre daha az olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle intraspinal klonidin ilavesi ile yapılan spinal anestezinin diğer anestezik kombinasyonlarına iyi bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal Anestezi, Klonidin

T Klin Anest Reanim 2004, 2:51-56

### Summary

Clonidine, which is a selective  $\alpha_2$ -adrenergic agonist has began to be used frequently in last years. It has been used in premedication, intraoperative and postoperative anaesthesia, due to its anxiolytic, analgesic antiemetic and antihypertensive effects. Clonidine can be used by intravenous, epidural, intraarticular and spinal anaesthesia. It has been shown that, intraspinal usage of clonidine prolongs the spinal anaesthesia time and respiratory depression effect of clonidine is lower than opioids. Because of this we believe that addition of intraspinal clonidine during spinal anaesthesia is an good alternative to the other anaesthetic combinations.

**Key Words:** Spinal Anaesthesia, Clonidine

T Klin J Anest Reanim 2004, 2:51-56

Selektif bir alfa-2 adrenerjik agonist olan klonidin; anksiyolitik, analjezik, antiemetik ve antihipertansif etkileri vardır (1-5).

Alfa-2 agonistlerin güçlü analjezik ve sedatif etkileri olmasına rağmen, bu ajanlar alışılmış anestezik ajanlar gibi operasyon sırasında kullanılmamışlardır (6). Alfa-2 agonistler intraspinal, epidural veya periferik sinir bloğu için uygulandıklarında lokal anestezik ajanların oluşturduğu motor ve sensoriyel bloğu artırırlar. Epidural uygulanan klonidin sedasyona neden olur ve hemodinamik stabilite de sağlar (6-11).

Klonidin premedikasyonda oral yolla kullanılabilir. Çalışmalarda preoperatif dönemde kullanılması laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtları azalttığı görülmüştür (12-13). İntraoperatif dönemde infüzyon şeklinde intravenöz yolla, epidural ve

intraspinal olarak kullanılmaktadır. İntraoperatif kullanılmasının inhalasyon anesteziklerine gereksinimi düşürdüğü gösterilmiştir (6). Postoperatif dönemde ağrı kontrolü için oral, epidural, intraspinal ve intraartiküler yolla kullanımları da bildirilmiştir (6-9, 14-20).

Klonidin, oral alınmasını takiben hızlı bir şekilde tamamen absorbe olarak 60-90 dakika içinde plazmada en üst seviyeye ulaşır. Transdermal yolla da kullanılabilirse de, bu yolla verilisinde terapatik düzeye 2 günde ulaşması nedeniyle fazla önerilmemektedir. Klonidin epidural yolla verildikten sonra hızla absorbe olur ve arteriyel kanda 10, venöz kanda 30-45 dakikada ve serebrospinal sıvıda ise 30-60 dakikada en yüksek konsantrasyona ulaşır. Kan klonidin konsantrasyonu ile analjezi arasındaki korelasyon zayıf olmasına rağmen serebrospinal sıvıdaki

klonidin konsantrasyonu ile analjezi arasındaki ilişki belirgindir (6-7). Eliminasyon yarı ömrü 9-12 saat olup, yaklaşık yarısı karaciğerde inaktif metabolitlerine çevrilir ve geriye kalan kısmı böbreklerle değişmeden atılır. (21-26).

Alfa-2 adrenerjik ajanların modern bölgesel anesteziye yeri her geçen gün artmaktadır. Son yıllardaki kontrollü çalışmalarda, spinal yol ile verilen klonidin doza bağlı analjezik etkisinin olduğu ve lokal anesteziğin yaptığı bloğu uzattığı gösterilmiştir. Spinal opioidlerle birlikte kullanıldığında sinerjistik etkileri nedeniyle analjezik etkinin arttığı ve süresinin uzadığı gösterilmiştir (8-18, 27, 28, 29)

Klonidin son zamanlarda değişik amaçlar da anestezi uygulamasında sık kullanılmaya başlanmıştır. Biz derlememizde klonidin intraspinal etkilerini vurgulamayı amaçladık.

### **Etki Mekanizması**

Alfa adrenerjik agonistlerin antinosiseptif etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları klonidin antinosiseptif etki oluşturduğunu, diğer bazı çalışmalar ise opioidlerin analjezik etkilerini potansiyelize ettiğini bildirmektedir (30-36).

Alfa-2 adrenerjik reseptör aktivasyonu, supraspinal ve spinal alanları içeren bölgelerde analjezik cevap oluşturur. Bazı hayvan deneylerinde klonidin morfine oranla daha güçlü analjezik olduğu iddia edilmiştir. Benzer ileti yollarına sahip olmalarına rağmen farklı reseptörler üzerinden analjezik etki oluştururlar (6-7, 37).

Alfa-2 agonistlerin antinosiseptif etki oluşturmalarının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda antinosiseptif etkinin opioid reseptörlerinin modülasyonu ile meydana geldiği öne sürülürken (8, 38); bazı çalışmalarda etkinin serotinerjik ve adenosinerjik mekanizmalar aracılığı ile olduğu bildirilmektedir (30, 35-36). Opioid mekanizmasının antinosiseptif etkiden sorumlu olduğunu savunanlar bir opioid antagonisti olan naloksanın, klonidin oluşturduğu antinosiseptif etkiyi antagonize etmesine dayanarak bu fikri savunmaktadırlar (8, 38).

Intraspinal alfa-2 agonistler, antinosiseptif etkilerini spinal kordda, ağrının modülasyonunda önemli rol oynayan nonadrenerjik yolu etkileyerek, spinal kordun arka boynuzundaki alfa-2 adrenerjik reseptörlere bağlanarak ve P maddesinin salınımı inhibe ederek, opioidlerden farklı bir mekanizma ile oluşturmaktadır. Bugün klonidin analjezik etkilerinin açıklanmasında en çok taraftar bulan görüş budur (19-20, 30, 35-36, 39-42). Klonidin spinal kordun dorsal boynuzundaki alfa-2 reseptörlere bağlanarak opioidlerden farklı etki ile analjezi oluşturduğunu düşündüren önemli kanıtlardan biri de, bu ajanların antinosiseptif etkilerinin bir opioid antagonisti olan naloksan ile ortadan kaldırılamaması ve buna karşın alfa-1 ve 2 reseptör selektif antagonistleri ile ortadan kaldırılabilmesidir (33-34, 36).

Deneyisel çalışmalarda, preoperatif verilen klonidin hem plazma hem de serebrospinal sıvıdaki inflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiş ve bunun sonucunda analjezi sağlandığı ve sempatik tonusun azaldığı bildirilmiştir (43).

### **Klinikte Kullanımı**

Intraspinal ya da epidural yolla uygulaması klonidin; postoperatif ağrıda, kansere bağlı olmayan ağrıda, nörojenik ağrıda, intraspinal opioidlere tolerans gelişmiş kanserli hastalardaki ağrılarda etkin bir analjezi sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20, 32, 37, 44). Bunun yanında periferik sinir blokları veya spinal ve epidural anestezi sırasında lokal anesteziğe klonidin ilavesinin blok ve postoperatif analjezi süresini uzattığı gösterilmiştir (21, 38-39, 45-48).

Bölgesel tekniklerde analjezi süresini uzatmak ve postoperatif analjezik tüketimini azaltmak amacıyla lokal anesteziğe ilave edilecek klonidin dozu kesin belirlenmiş değildir. Dobrydnjov ve ark. yaptıkları çalışmada, bupivakaine eklenen intraspinal klonidin ek analjezik gereksinim zamanını uzattığını ve total 24 saatlik Hasta Kontrollü Analjezi ile morfin gereksinimini azalttığını göstermişlerdir (49, 50).

Kock ve ark. 8mg ropivakain ve 75µg klonidini intraspinal uyguladıkları çalışmalarında

motor ve duyuşal blok süresinin tek başına 8mg ropivakain uygulanan gruba göre uzadığını göstermişlerdir (51).

Juliao ve Lauretti'nin çalışmasında ise; intraspinal bupivakaine 15 ve 30mcg klonidin eklemiş. Bu düşük doz klonidinin duyuşal bloğun süresini arttırdığı ve yeterli bir analjezi sağladığını bildirmişlerdir (52).

Fogorty ve ark. yaptıkları çalışmada lokal anesteziğe morfin ve klonidin ilave ederek spinal anestezi uygulamışlar, postoperatif ağrı süresinin morfin ve klonidin verilen gruplarda kontrol grubuna göre uzun olduğunu bildirmişlerdir (10).

Mersink ve ark., köpeklerde tetrakaine klonidin ilave ederek intraspinal yolla uygulamışlar ve postoperatif analjezi süresini daha uzun, analjezi kalitesini de daha iyi bulmuşlardır (44).

Klonidin ve morfinin intraspinal kullanımı ile yapılan çalışmalarda intraspinal morfin ile 6-24 saati bulan analjezi sağladığı, intraspinal klonidin ile 4-10 saat analjezi sağlandığı bildirilmiştir (53-56)

Geriyatrik hastalarda 0.15 mg klonidin kullanılarak yapılan spinal anestezide, kan basıncını kontrol etmek için vazopressör ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (Brunschwiler). Genç hastalarda ise 150 mcg klonidin ile yapılan bir çalışmada da, hemodinamik stabilitenin sağlandığı açıklanmıştır (50).

Klonidin intraspinal uygulamasıyla oluşan analjezi subaraknoid neositigmin ile artırılır (11, 57)

### Yan Etkiler

Klonidin yan etkileri hipotansiyon, bradikardi, sedasyon, solunum depresyonu, ağız kuruluğu ve konstipasyondur (7)

Bölgesel uygulamalarda kısa bir süre sonra ortaya çıkan hipotansiyonun, santral sinir sisteminde oluşturduğu alfa-2 agonistik etki ile ilgili olduğu gösterilmiştir (8, 26). Klonidin sistemik ya da epidural olarak verildiğinde kan basıncında gözlenen düşme hipertansif hastalarda normotansiflere göre daha fazladır. Nöroaksiyonel

verilen klonidin, spinal korddaki pregangliyonik nöronları direkt olarak inhibe ettiği için, enjeksiyonun yapıldığı spinal seviye ile hipotansiyonun derecesi ilişkilidir (26). Torasik epidural uygulamada çok derin bir hipotansiyon ortaya çıkarabilir. Ayrıca lokal anesteziyle kombine olarak epidural uygulandıklarında sempatoлизisin derecesi artar ve hipotansiyon ve bradikardi ortaya çıkabilir. Spinal neostigmin, klonidine bağlı olarak ortaya çıkan hipotansiyonu önler (7).

İnsanlarda intraspinal klonidin en önemli yan etkilerinden birisi de hipotansiyon olduğu bildirilmiştir (26, 31, 49). Coombs ve ark., lokal anesteziğe klonidin ilave ederek spinal anestezi uygulamışlar, klonidin grubunda görülen hipotansiyonu kristalloid infüzyonu ile düzeltmişlerdir (44). Kock ve ark. ise ropivakaine eklenen klonidin ile yaptıkları spinal anestezide kan basıncının düşük seyrettiğini bildirmişlerdir (51).

Klonidin bir diğer önemli etkisi de bradikardi oluşturmaktır. Klonidin kalp hızını direkt kardiyak ve santral bir mekanizma ile düşürebilir. Bu nedenle önceden bradikardi, sinoatriyal ve atriyoventriküler disfonksiyonu olanlarda ve kalp hızını azaltan ilaç alanlarda, klonidin ciddi bradikardiye sebep olmaktadır (8, 26). Alfa-2 agonistlerin kullanımı sırasında oluşan bradikardi tedavisinde atropin kullanılır. Uyanık çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada premedikasyonda oral 4mcg/kg dozunda kullanılan klonidin, intravenöz atropin verildikten sonra kalp hızında ortaya çıkan artışı önlediği, 2mcg/kg dozundaki klonidinle bu etkinin görülmediği, yüksek dozda klonidin uygulanan çocuklarda kalp hızında dakikada 20 atım artış sağlamak için daha yüksek atropin dozlarına ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (18).

Dobrydnjov ve ark. yaptıkları çalışmada intraspinal bupivakaine eklenen klonidin ile yapılan spinal anestezide ilk 6 saatte kalp atım hızının düşük seyrettiğini belirtmişlerdir (46). Buna karşın klonidin ilave edilerek spinal anestezi yapılan diğer çalışmalarda bradikardi gözlenmemiştir (51, 58-59).

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, intraspinal ve epidural uygulanan klonidinin spinal kord histolojisinde bir değişiklik yapmadığı, nörolojik sekele yol açmadığı gösterilmiştir (54, 56). Nörotoksosite oluşturmamasına karşın intraspinal uygulamada görülen hipotansiyon ve bradikardi, epidural ve intravenöz verildiğinde ortaya çıkan hiperglisemi ve bütün uygulama yollarında görülen sedasyon klonidinin bilinen etkileridir (19-20, 30, 39, 60).

Yapılan çalışmalarda intraspinal klonidin uygulanan olgularda sedasyon sık rastlanan bir bulgu olmuştur. Buna karşın sedasyonun ağrı ölçümlerinde karışıklığa yol açacak kadar ağır olmadığı bildirilmiştir (39).

Intraspinal klonidin solunum depresyonu ve O<sub>2</sub> saturasyonunda değişikliklere yol açmadığı, CO<sub>2</sub>'e solunumsal yanıtı değiştirmedeği ve morfinin oluşturduğu solunum depresyonunu arttırmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19, 39, 61)

Çalışmalardan elde edilen veriler; intraspinal klonidinin spinal anestezi süresini uzattığını, ancak sınırlı bir postoperatif analjezi sağladığını göstermektedir. İntraspinal opioidlere göre intraspinal klonidinin solunum depresyonu gibi yan etkilerinin daha az olması ve spinal anestezi süresini uzatması gibi avantajlarının yanında geçici de olsa hipotansiyona, sedasyona sebep olması ve analjezik etkisinin kısa sürmesi gibi dezavantajları vardır.

Intraspinal klonidin ilavesi ile spinal anestezi uygulamasını avantajlarının daha fazla olmasına dayanarak bölgesel anesteziklerle kombinasyonda iyi bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz.

#### KAYNAKLAR

- Bloor B C, Flarke W E. Reduction in halotane anesthetic requirement by clonidine, an alpha adrenergic agonist. *Anesth Analg*, 1982; 61: 741-4.
- Kauhiner S, Pyykko K. The potentiation of halotane anaesthesia by clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1979; 23: 107-9.
- Mazze M, Birch B, Vickery R G. Clonidine reduces halotane MAC in rats. *Anaesthesiology*, 1987; 67: 868-75.
- Mazze M, Tranquili W. Alpha-2 adrenergic agonist: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 1991; 74: 581-605.
- Kitahara L M. Spinal analgesia with morphine and clonidine. *Anesth Analg*, 1989; 68: 191-3.
- Hayashi Y, Maze M. Alpha<sub>2</sub> adrenergic agonists and anaesthesia. *Br. J Anaesth* 1993; 71: 108-18.
- Eisenach J C, De Kock M, Klimscha W.  $\alpha_2$  adrenergic agonist for regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
- Bernard J M, Macaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1997; 87 (2): 277-84.
- Eledjam J J, Deschodt J, Viel E, Lubrano J F, Charavel P, d'Athis F, Cailar J. Brachial plexus block with bupivacaine: effect of added alpha adrenergic agonists: comparison between clonidine and epinephrine. *Can J Anaesth* 1991; 38 (7): 870-5.
- Faporty J, Carabine A, Milligam R. Comparison of analgesic effect of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anesthesia in patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth*, 1993; 71: 661-5.
- Bouazzi H, Hewitt C, Eisenach J C. Subarachnoid neostigmine potentiation of alpha-<sub>2</sub> adrenergic agonist analgesia. *Dexmedetomidine versus clonidine*. *Reg Anesth* 1995; 20 (2): 121-8.
- Wildsmith J. Use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth*. 1989; 63: 159-64.
- Segal I S, Jarvis D A, Duncan S R, Whitw P F, Mazze M. Clinical efficiency of oral-transdermal clonidine combination during the perioperative period. *Anesthesiology*, 1991; 74: 220-5.
- Gentili M, Jubel A, Bonnet F. Peripheral analgesic effect of intraarticular clonidine. *Pain* 1996; 64: 593-60. Cosins M J, Mother L E. Intrathecal and epidural administration of opioid. *Anesthesiology*, 1984; 276: 310-3.
- Reuben S S, Connelly N R. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine. *Anaesth Analg* 1999; 88 (4): 29-762.
- Aykar G Ü, Hancı A, Sivrikaya N. Postarthroscopy analgesia with intraarticular morphine-bupivacaine, clonidine and ketamine. 17<sup>th</sup> Annual ESRA Congress Genova, Switzerland 1998; 10 (3): 122.
- Lund C, Qitzau S, Greulich A, Hjorts N C, Kehlet H. Comparison of the effects of extradural clonidine with those of morphine on postoperative pain, stress responses, cardiopulmonary function and motor and sensory block. *Br J Anaesth* 1989; 63: 516-25.
- Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication blunts the heart rate response to intravenous atropine in awake children. *Anesthesiology* 1995; 82: 1126-30.
- Bonnet F, Boica O, Rostaing S, Scada M, Loriferne J F, Tovboul C, Abhay K, Ghignone M. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth*, 1989; 63: 465-69.
- Bonnet F, Bonica O, Rostaing S, Loriferne J F, Soada M. Clonidine induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology*, 1990; 72: 423-7.
- Cosins M J, Mother L E. Intrathecal and epidural administration of opioid. *Anesthesiology*, 1984; 276: 310-3.

22. Collins V S. Principles of Anesthesiology, 3<sup>rd</sup> ed, Lea and Febiger, Pennsylvania, 1993; 735-87.
23. Motsch J, Graber E, Ludwig K. Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double-blind study. *Anesthesiology*, 1990; 73: 1067—73.
24. Yegül İ. Postoperatif ağrı tedavisi. Ed. Yegül İ, Ağrı ve Tedavisi. Yapım Matbacılık, İzmir, 1993, s: 249-59.
25. Bonica J J. Postoperatif Pain. In Bonica J J, Loeser J D, Chapman C R, Fordyce W E. The Pain Management of Pain, Vol II, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, 1990; 221-36.
26. Rudd P, Blaschke T F. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Gilman A G, Goodman L S, Roll T W, Murad F, eds. The pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Mac Millan Publishing Company, 1985; 784-805.
27. Pan P M, Huang C T, Wei T T, Mok M S. Enhancement of analgesic effect of intrathecal neostigmine and clonidine on bupivacaine spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 1988; 23(1): 49-56.
28. Hodgson P S, Liu S S. New developments in spinal anesthesia. *Anesthesia Clin North America* 2000 Jun; 18(2): 235-49.
29. Dobrydnjov I, Samarutel J. Enhancement of intrathecal lidocaine by addition of local and systemic clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43(6): 556-62.
30. Castro M I, Eismach J C. Pharmacokinetic and dynamic of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology*, 1989; 71: 418-25.
31. Eismach J C, Dewan D M, Rose J C, Angelo J M. Epidural clonidine procedures antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology*, 1987; 66: 496-501.
32. Milne B, Cervenko F W, Jhamandas K, Sutak M. Intrathecal clonidine analgesia and effect on opiate withdrawal in the rat. *Anesthesiology*, 1985; 62: 34-8.
33. Post C, Gordh T, Minor B G, Archer T, Freedman T, Freedman J. Antinociceptive effects and spinal cord tissue concentrations after intrathecal injection of guanfacine or clonidine in rats. *Anesth Analg*, 1987; 66: 317-24.
34. Smith B D, Baudendistel L J, Gibbons J J, Schweiss J F. A comparison of two epidural alpha-2 agonist, guanfacine and clonidine in regard to duration of antinociception and ventilatory and hemodynamic effect in goats. *Anesth Analg*, 1992; 74: 712-8.
35. Yaoksh T L, Reddy S V. Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-2 adrenergic agonist and baclofen. *Anesthesiology*, 1981; 54: 451-67.
36. Oral V, Arıboğan A. Alfa-2 adrenerjik sistem ve anestezi, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, 1994; 22: 116-25.
37. Ferrante F. M,  $\alpha_2$  agonists. Postoperative Pain Management. In: Ferrante F M, Vade Boncouer T R, New York, Churchill Livingstone 1993: 641-50.
38. Tamson A, Gordh T. Epidural clonidine reprocures analgesia. *Lancet*, 1984; 28: 231-2.
39. Eisewach J C, Iysak S Z, Visconi C M. Epidural Clonidine analgesia following surgery. *Anesthesiology*, 1989; 71: 640-6.
40. Hunton M, Eismach J C, Boese P. Epidural clonidine after cesarean section, appropriate dose and effect. *Anesthesiology*, 1992; 76: 187-93.
41. Mendes R, Eismach J C, Kashton K. Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anesthesiology*, 1990; 73: 848-52.
42. Yaksh T L, Collins J G. Studies in animals should precede human use of spinally administered drugs. *Anesthesiology*, 1979; 50: 149-51.
43. Nader N D, Ignatowski I A, Kurek C J, Knight P R, Spengler R N. Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentration of TNF-alpha during the perioperative period. *Anesth Analg* 2001; 93(2): 363-9.
44. Coombs D W, Jensen L B, Murphy C. Microdose intrathecal clonidine and morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 1987; 67: 311-28.
45. Rostaining S, Bonnet F, Ievran J C, Voolinh J, Pluskwa F, Saanada M. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patient. *Anesthesiology*, 1991; 75: 420-5.
46. Mersink F J, Kozady R, Kehler C H, Wade J G. Dose response relationship of clonidine in tetracaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1985; 62: 34-8.
47. Singenely F J, Muller G, Gouverneur J M. Adding fentanyl and clonidine to mepivacaine results in a rapid onset and prolonged anesthesia and analgesia after brachial plexus blockade. *Anesthesiology*, 1991; 75: 3A.
48. Tzeng J I, Wang J J, Mok M S, Lippman M. Clonidine potentiates lidocaine-induced epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1989; 68: 321-2.
49. Dobrydnjow I, Axelson K, Samarutel J, Holmstrom E. Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 46(7): 806-14.
50. De Negri P, Borrelli F, Salvatore R, Visconti C, Devivo P, Mastronardi P. Spinal anesthesia with clonidine and bupivacaine in young humans: interactions and effects on the cardiovascular system. *Minerva Anesthesiol*, 1997; 63(4): 119-25.
51. De Kock M, Gautier P, Fanard L, Hody J L, Layand'homme P. Intrathecal ropivacaine and clonidine for ambulatory knee arthroscopy: a dose response study. *Anaesthesiology*, 2001; 94(4): 574-8.
52. Julliao MC, Lauretti G R. Low-dose intrathecal clonidine combined with subfentanyl as analgesia drugs in abdominal gynecological surgery. *J Clin Anesth*, 2000; 12(5): 357-62.
53. Eismach J C, Grice S C. Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. *Anesthesiology*, 1988; 68: 335-40.
54. Hodgson P S, Neal J M, Pollock JE, Liu S S. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999; 88(4): 794-809.
55. Dökmeci İ. Farmakoloji: İlaç uygulamalarında genel kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri, 1992; 234-9.
56. Mersink J, Kozody R, Kehler H. Dose-response relationship of clonidine in tetracaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1987; 67: 717-21.

57. Hood D, Mallak K, Eisenach J C, Chuanyao T. Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology* 1996; 85: 315-30.
58. Carabine U A, Milligan K R, Moore J. Extradural clonidine and bupivacaine for postoperative analgesia. *Br J Analgesia* 1992; 68: 132-7.
59. Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, Weinstabl C, Schneider B, Zimpfer M. Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 1995; 80: 322-9.
60. Eisenach JC, Tong C. Site of Hemodynamic effects of intrathecal alpha-adrenergic agonists. *Anesthesiology*,1991; 74: 766-71.
61. Sperry R J, Pace N L, Johnson K. Clonidine does not depress the ventilatory to CO<sub>2</sub> in man. *Anesth Analg*, 1990; 70: 383-4.

---

**Geliş Tarihi:** 22.07.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Gülbin ARICI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
Dumlupınar Kampüsü ANTALYA  
gulbinarici@yahoo.com.