

Normal Olgularda %1/4 ve %1/8'lik Klondin Hidroklorid'in Göz İçi Basıncı ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerin

M.Levent ALİMGİL*, Adnan ÇINAL**, Ömer BENİAN**, Vuslat PELİTLİ", Turgut YOLERİ**

ÖZET

Klondin hidroklorid uzun süredir sistemik hipertansiyon tedavisinde ve 1970'li yıllardan beri de göz hastalıklarında glokom tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı normal olgularda iki farklı konsantrasyondaki Klondin'in topik kullanımının göz içi basıncı ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Bu amaçla aralarında yaş ortalaması ve başlangıç göz içi basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayan 19 (1.grup) ve 22 olgulu (2.grup) iki grup oluşturuldu. 1. ve 2. grup olgularda %1/4 (1.grup) ve %1/8'lik (2.grup) Klondin'in göz içi basıncı ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri tam maskelenmiş yöntemle araştırıldı.

Sonuçlar incelendiğinde Klondin damlatılan gözlerde 1.grupta 1., 3., 5., 7. ve 9. saatlerde. 2.grupta 3.,5., 7. ve 9. saatlerde istatistiki olarak anlamlı göz içi basıncı düşüşü gözlemlendi. Klondin'in her iki konsantrasyonu da hafif sistemik kan basıncı düşüşüne neden oldu.

Bu bulgular bize % 1/4'lük Klondin'in göz içi basıncını düşürücü etkisinin % 1/8'lik Klondine göre daha erken başladığını gösterdi. Düşük konsantrasyonda kullanılsa bile Klondin'in kan basıncını düşürücü etkisinin optik disk perfüzyonunu nasıl etkilendiğinin araştırılması gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Göz içi basıncı, Klondin hidroklorid, Yan etkiler

T Klin Oftalmoloji 1995,4:301-304

SUMMARY

THE EFFECT OF 1/4% AND 1/8% CLONIDINE HCl ON INTRAOCULAR PRESSURE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NORMOTENSIVE PATIENTS

Clonidine HCl has been used for treatment of systemic hypertension for a long time and since 1970 s it has been an alternative for glaucoma treatment.

The purpose of this study is to evaluate the effect of 1/4 % and 1/8% Clonidine on intraocular pressure and systemic blood pressure in normal individuals.

We formed two groups, consisting of 19 (1.group, 1/4% Clonidine) and 22 patients (2.group, 1/8% Clonidine), and within these groups no statistical difference was established concerning age and initial intraocular pressure.

The intraocular pressure decreased in 1.group at 1., 3., 5., 7. and 9., in 2.group at 3., 5., 7 and 9. hours statistically significant compared with basal measurements. Systemic blood pressure decreased slightly in both groups.

These results showed us that intraocular pressure-lowering effect of 1/4% Clonidine started earlier than 1/8% Clonidine. We believe that further investigation should be carried out about the result of blood pressure-lowering effect of Clonidine on optic disc perfusion, even when it is used in low concentrations.

Key Words: Intraocular pressure, Clonidine HCl, Side effects

T Klin Ophthalmol 1995, 4:301-304

Geliş Tarihi: 20.03.1995

* Yard. Doç.Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Göz Hast. ABD.

** Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Göz Hast. ABD, Araş.Gör. EDİRNE.

FTOD XX VII. Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi: M.Levent ALİMGİL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları ABD, 22030 EDİRNE

Giriş

Klondin hidroklorid 1962 yılından beri sistemik hipertansiyon tedavisinde kullanılan, 1966' da sistemik kullanımının göz içi basıncını (GİB) düşürdüğü Makabe tarafından ortaya konan alfa 2 reseptör afinitesi yüksek bir alfa adrenerjik ilaçtır. Klondin'in GİB'ni düşüren etki mekanizması çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Bazı araştırmacılara göre GİB düşüşü korpus sillyare-dekl afferent arteriollerin vazokonstrüksiyonu sonucu oluşmaktadır (1,2). Ancak oluşan vazokonstrüksiyonun kısa süreli oluşu bu teoriden uzaklaşılmasına sebep olmuştur. Bu konuda bir diğer teori de GİB düşüşünün doğrudan merkezi etki ile ortaya çıktığıdır (3-5). Ayrıca GİB düşüşünün sistemik kan basıncı düşüşüne sekonder olduğu da düşünülmektedir (6). Fakat her iki etkinin eş zamanlı olmaması bu teorinin değerini azaltmıştır (5). Klonidin'in c-AMP baskılanmasının yol açarak siliyer epitelten humör aköz yapımını azaltabileceğine ilişkin yayınlar da vardır (7).

Klonidin'in topikal kullanımında konsantrasyona bağlı olarak GİB'nı düşürmesinin yanında bazı kardiyovasküler yan etkilere de neden olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Klonidin pontomedüller bölgedeki alfa 2 reseptörleri uyarır, sempatik aktiviteyi inhibe edip sistolik ve diastolik kan basıncını düşürür (6,8-11). Klonidin önce alfa 1 reseptörleri uyararak periferik damarlarda kısa süreli vazokonstrüksiyon yapmakta, hemen arkasından uzun süreli vazodilatasyon gelişmekte ve kan basıncı düşmektedir (6).

Bu çalışmada normal olgularda topikal olarak kullanılan %1/4 ve %1/8'lik Klonidin'in tek doz uygulanmasından sonra GİB ve kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Şubat-Haziran 1993 tarihleri arasında başvuran ve rutin oftalmolojik muayenelelerinde bir patoloji saptanmayan, GİB 15-22 mmHg arasında, optik disk ve görme alanları normal olan, diabetes ve hipertansiyonu olmayan, kardiyovasküler sistem üzerine etkili olabilecek bir ilaç kullanmayan 41 olgu dahil edildi.

Olgular yaş ortalamaları ve başlangıç GİB'ları rastgele seçimle 19 (Lgrup) ve 22 olguluk (2.grup) iki gruba ayrıldı (Lgrup yaş ortalaması 51.6±9.5, 2.grup yaş ortalaması 47.8±7.4) Her iki gruptaki olguların bir başka gün sabah saat 8.00' de GİB, sistemik kan basıncı ve nabız sayısı ölçümleri yapıldıktan sonra bir gözlerine Klonidin (1.gruba %1/4'lük, 2.gruba %1/8'lik),

diğer gözlerine de plasebo damlatıldı. Sonra tam maskeleyenmiş yöntemli 1., 3., 5., 7. ve 9. saatlerde aynı ölçümler tekrarlandı. GİB Goldmann aplanasyon tonometresi, sistemik kan basıncı Erka marka sfigmomanometre ile ölçüldü. Nabız radial arterden bir dakika boyunca sayılarak alındı. Sistemik kan basıncı ve nabız ölçümlerinden önce hastalar en az 5 dakika dinlendirildi ve ölçümler oturur pozisyonda yapıldı.

İstatistiksel hesaplamada eşsiz student t-testi kullanıldı.

Bulgular

Sonuçlar incelendiğinde 1.gruptaki olguların Klonidin damlatılan gözlerinde ilk saatten itibaren başlayan istatistiki olarak anlamlı GİB düşüşü görüldü (p<0.03) (Tablo 1). GİB ortalama düşüş yüzdesi %18.2-25.3 arasında değişti.

GİB 1.grupta plasebo damlatılan gözlerde 5. ve 9. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı ancak küçük bir düşüş gösterdi (p<0.03) (Tablo 1).

1. grupta sistolik kan basıncı başlangıç değerine göre 5. (p<0.03) ve 7. saatte (p<0.04) istatistiki olarak anlamlı düştü. Diastolik kan basıncında ise takip boyunca istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmedi (p>0.05). Sistolik kan basıncı %4.9-12.5, diastolik kan basıncı ise %4.7-9.4 arasında düştü. Bütün nabız sayısındaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (Tablo 2).

2. grupta Klonidin damlatılmış olan gözlerde GİB başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında 1.saatteki düşüşün istatistiksel olarak anlamsız (p>20). buna karşılık 3. saatten çalışma sonuna kadar olan düşüşlerin anlamlı olduğu saptandı (p<0.02) (Tablo 1). GİB ortalama %8.0-19.3 arasında düştü.

Plasebo damlatılan gözlerde ise 5. saatte istatistiksel olarak anlamlı, ancak küçük bir GİB düşüşü (p<0.04) gözlemlendi (Tablo 1).

2. gruptaki olgularda sistolik kan basıncı başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında 3.saatteki düşüş (p<0.05) dışında diğerleri istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). Aynı karşılaştırma diastolik kan basıncı için yapıldığında 5. (p<0.05) ve 7. (p<0.04) saatlerdeki düşüşlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Tablo 1. 1. ve 2. grup göz içi basıncı ortalamaları (mmHg) (Ortalama + Standart sapma)

		Bazal	1 .saat	3. saat	ö.saat	7.saat	9.saat
1. grup(%1/4)	Klonidin	19.8 (±3.2)	16.2* (+3.2)	15.1* (±3.0)	15.1* (±2.7)	14.8* (±2.6)	14.9* (±2.6)
	Plasebo	18.8 (±2.9)	17.4 (±4.0)	17.6 (±3.7)	16.5* (+3.2)	17.1 (±3.9)	16.1* (±3.6)
2. grup(%1/8)	Klonidin	18.7 (±3.5)	17.2 (±3.8)	15.4* (±2.0)	5.1* (±2.9)	5.5* (±2.7)	5.7* (±3.4)
	Plasebo	18.9 (±4.1)	17.6 (±4.8)	17.1 (±3.7)	16.3* (±3.7)	17.0 (±4.2)	17.9 (±4.7)

*Bazal değerden istatistiksel anlamlı farklı sonuç p<0.05.

NORMAL OLGULARDA %1/4 VE %1/8'LİK KLONİDİN HİDROKLORİDİN GÖZ İÇİ BASINCI VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Tablo 2. 1. ve 2. grup sistolik, diastolik kan basıncı ve nabız sayısı ortalamaları (mmHg) (Ortalama ± Standart sapma)

	Bazal	1 saat	3 saat	5 saat	7 saat	9 saat	
1. Grup (%1/4)	Sistolik	144 (±28)	134 (±26)	137 (±25)	126* (±22)	127* (±21)	126 (±21) *
	Diastolik	85 (±14)	81 (±13)	81 (±12)	78 (±12)	78 (±21)	77 (±13)
	Nabız S.	78 (±16)	75 (±15)	74 (±13)	75 (±13)	73 (±13)	69 (±10)
2. Grup (%1/8)	Sistolik	125 (±17)	118 (±13)	115* (±14)	116 (±11)	116 (±14)	117 (±13)
	Diastolik	81 (±11)	78 (±11)	75 (±9)	74* (±9)	74* (±10)	76 (±11)
	Nabız S.	76 (±10)	77 (±8)	78 (±11)	77 (±8)	77 (±8)	79 (±7)

*Bazal değerden istatistiksel anlamlı farklı sonuç p<0.05.

Sistolik kan basıncının %5.6-8.0, diastolığın ise %3.7-8.6 arasında düştüğü gözlemlendi. Dakikadaki nabız sayısında saptanan küçük düşüşler başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda her iki grupta da Klonidin damlatılan gözlerde GİB'nin düştüğü görüldü. 1.grupta %1/4'lük Klonidin'in güçlü ve erken başlayan etkisi nedeniyle GİB'nda 1 saatten itibaren anlamlı düşme saptandı. 2.grupta ise GİB'ndaki anlamlı düşme %1/8'lik Klonidin'in etkisinin daha yavaş başlaması nedeniyle 3.saat ve sonrasındaki ölçümlerde görüldü. Hodapp oküler hipertansiyonlu olgularda %1/4'lük Klonidin'in 8.saat, %1/8'liğin ise 6 saat süreyle GİB'ni istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşürdüğünü tespit etmiştir (9). Petursson açık açılı glokomlu hastalarda %1/2 ve %1/4'lük Klonidin ile yaptığı çalışmasında her iki konsantrasyonda da plasebo ile karşılaştırıldığında 5 saat boyunca GİB'nin anlamlı düştüğünü saptamıştır (10). Yüksel %1/8'lik Klonidin'in normal ve oküler hipertansif olgularda 8 saatlik takip süresi boyunca GİB'ni istatistiksel olarak anlamlı düşürdüğünü göstermiştir (11). Bizim çalışmamız ise %1/4 ve %1/8'lik Klonidin'in GİB'ni takip süremiz olan 9 saat boyunca bazal değerden istatistiksel olarak anlamlı düşürdüğünü gösterdi, %1/8'lik konsantrasyonda 7. saatten itibaren gözlediğimiz etki azalması bu konsantrasyonun etki süresinin %1/4'lük Klonidine göre daha kısa olduğunu düşündürdü.

1. grupta plasebo damlatılan gözlerde 5. ve 9. saatlerdeki anlamlı düşüşe karşılık 2.grupta plasebo damlatılan gözlerde GİB'nda 5.saatte anlamlı düşüş görüldü. Bu bulguların GİB'nin günlük ritmine veya Klonidin'in kontralaferal göze etkisine bağlı olabileceğini düşündük. Nitekim Hodapp oküler hipertansiyonlu hastaların plasebo damlatılan gözlerinde GİB'nda düşme saptamış, ancak bu düşmenin ilacın %1/4'lük konsantrasyonda ve günde üç kez kullanıldığında istatistiksel

olarak anlamlı olduğunu ifade etmiştir (9). Harrison ise açık açılı glokomlu hastalarda tek taraflı, tek doz %1/4 ve %1/8'lik Klonidin ile yaptığı çalışmada damla damlatılmayan gözlerde GİB değişikliklerinin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu tesbit etmiştir (8).

Krieglstein plasebo kontrollü olarak yaptığı bir çalışmada tek doz %1/2 ve %1/4'lük Klonidin ile, plasebo kullanılan gözlerde başlangıç değerine göre anlamlı. %1/8'lik Klonidin ile ise anlamsız GİB düşüşü saptamıştır (6). Ancak Krieglstein'in çalışması olgularının primer açık açılı glokomlu olması, çalışmaya alınmadan önceki 48 saatte tedavi alıyor olmaları ve ilacın iki damla damlatılmasıyla bizim çalışmamızdan farklıdır. Yüksel normal ve oküler hipertansif olgularda tek doz %1/8'lik Klonidin ile yaptığı çalışmada plasebo damlatılan gözlerde istatistiksel olarak anlamlı GİB düşüşü saptamıştır (11).

Bizim çalışmamızda 1.grupta sistolik kan basıncı 5. ve 7. saatte, 2.grupta ise 3. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi. Diastolik kan basıncı başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında 1. grupta hiç bir saatte anlamlı düşüş saptanmadı. 2.grupta ise diastolik kan basıncındaki düşüş 5. ve 7. saatte istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki grupta da dakikadaki nabız sayısında saptanan küçük düşüşler başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşü (Tablo 2).

Hodapp %1/4 ve %1/8'lik Klonidin ile yaptığı bir çalışmada tek doz kullanımında sistemik kan basıncı ve nabız sayısının küçük düşüşler gösterdiğini, ancak 1 hafta kullanım sonucunda her iki konsantrasyonda da nabız sayısı sabit kalırken, sistemik kan basıncının istatistiksel açıdan anlamlı derecede düştüğünü göstermiştir (9). Krieglstein yaptığı bir çalışmada tek doz %1/2 ve %1/4'lük Klonidin ile sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı, %1/8'lik Klonidin ile ise anlamsız düşüş saptamıştır. Aynı çalışmada ilk iki grupta yaklaşık %10 nabız sayısı azalması tespit edilmiştir (6).

Petursson 16 açık açılı glokomlu hastada %1/2'lik Klondin ile sistolik kan basıncında 1., 3., 5. saatlerde, dlastolik kan basıncında da 2. saatte düşme tespit etmiş, %1/4'lük Klondin ile ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamamıştır (10). Harrison %1/4 ve %1/8'lik Klondin'i tek doz kullanarak yaptığı çalışmada sistolik ve dlastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı , ancak küçük değişiklikler bulmuştur (8). Yüksel ise %1/8'lik Klondin'in normal olgularda sistolik kan basıncını 1.,2. ve 4. saatlerde, dlastolik kan basıncını 2. ve 4. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düşürdüğünü saptamıştır (11).

Tüm bu çalışmalarda sunulan değişik sonuçlar çalışma kapsamına alınan olgu yapısının farklılığı ve Klondin'in olgulardaki değişken etkisi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak Klondin'in GİB'nı kullanılan konsantrasyona bağlı olarak etkin bir şekilde düşürdüğünü gördük. GİB azalmasına eşlik eden sistemik kan basıncı düşüşünün klinik önemi ancak bu ilacın optik sinir perfüzyonu üzerine olan etkileri aydınlatıldığında anlam kazanacaktır. Bu yönde araştırmaların derinleştirilmesi gerektiği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Macri FJ, Cevario SJ. Clonidine effects on aqueous humor and intraocular pressure. Arch Ophthalmol 1978;96:2111-3.
2. Bill A, Heilmann K. Ocular effects of Clonidine in cats and monkeys (Macaca irus) Exp Eye Res 1975;21:481-8.
3. Innemee HC, Zwieten PA. The influence of Clonidine on intraocular pressure. Doc Ophthalmol 1979;46:309-15.
4. Innemee HC, Zwieten PA. The distribution in the eye and the effect on intraocular pressure of Clonidine. Albrecht v. Graefes Arch Klin Exp Ophthal 1979;209:189-98.
5. Innemee HC, Zwieten PA. The central ocular hypotensive effect of Clonidine. Albrecht v. Graefes Arch Klin Exp Ophthal 1979;210:93-102.
6. Krieglstein GK, Langham ME, Leydhecker W. The peripheral and central neural actions of Clonidine in normal and glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sei 1978;17:149-58.
7. Mittag TW, Tormay A. Drug responses of adenylate cyclase in iris ciliary body determined by adenine labeling. Invest Ophthalmol Vis Sei 1985;26:396-9.
8. Harrison R, Kaufmann CS. Clonidine. Effects of topically administered solution on intraocular pressure and blood pressure in open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1977;95:1368-73.
9. Hodapp E, Kolker EA, Kass MA, Goldberg I, Becker B, Gordon M. The effect of topical Clonidine on intraocular pressure. Arch Ophthalmol 1981;99:1208-11.
10. Petursson G, Cole R, Hanna C. Treatment of glaucoma using mindrops of Clonidine. Arch Ophthalmol 1984;102:1180-1.
11. Yüksel N, Güler C, Çağlar Y, Elibol O. Apraclonidine and Clonidine. A comparison of efficacy and side effects in normal and ocular hypertensive volunteers. Int Ophthalmol 1992; 16:337-42.