



TC.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOYUN ODDİ SFİNKTERİNDE KLONİDİN VE
DEKSMEDETOMİDİN'İN GEVŞETİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ecz. RABİA GÖKÇE CANER TAKCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SİVAS
2017**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENTİTÜSÜ**

**KOYUN ODDİ SFİNKTERİNDE KLONİDİN VE
DEKSMEDETOMİDİN'İN GEVŞETİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ecz. RABİA GÖKÇE CANER TAKCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT SARAÇ**

**SİVAS
2017**

“Koyun Oddi Sfinkterinde Klonidin ve Deksmetomidin’in Gevşetici Etkilerinin Araştırılması” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Başkan Prof. Dr. M. Kemal YILDIRIM



ÜYE Prof. Dr. HAKAN PARLAKPINAR



ÜYE (danışman) Prof. Dr. Bülent SARAÇ



ONAY

Bu tez çalışması, 28.11.2017 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŐEKKÖR

Tez çalıŐmalarım boyunca emeğini esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının Öđretim üyeleri hocalarım, Prof. Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM, Prof. Dr. Őahin YILDIRIM, Prof. Dr. İhsan BAĞCIVAN, Prof. Dr. BÖlent SARAÇ, Doç. Dr. Ahmet ALTUN ve Genel Cerrahi Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Sinan SOYLU hocama teŐekkÖrÖ borç bilirim. BÖtÖn tez çalıŐmalarım sırasında destek olan eŐim Dr. Tahsin TAKCI'ya ve meslektaŐım Ecz. Merve TAŐ 'a teŐekkÖrler.

RABIA GÖKÇE CANER TAKCI

KOYUN ODDİ SFİNKTERİNDE KLONİDİN VE DEKSMEDETOMİDİN'İN GEVŞETİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ECZ. Rabia Gökçe CANER TAKCI

Yüksek Lisans Tezi

Sivas-2017

ÖZET

1960'ların sonunda ve 1970'lerin başında kullanıma giren Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve endoskopik sfinkterotomi dünya çapında kullanılan rutin bir prosedürdür. Günümüzde ERCP, hepatobiliyer ve pankreatik hastalıkların tanısında ve tedavisinde (örneğin taşlar veya striktürler gibi) kullanılan kompleks ve riskli bir prosedürdür. Tanısal veya tedavi amaçlı yapılan ERCP işlemleri sırasında pankreatit, hemoraji ve perforasyonu da içeren çeşitli kısa dönem komplikasyonlara neden olabilir. Kanülizasyon ve sfinkterotomiye kolaylaştırmak amacıyla Oddi Sfinkterinde (OS) gevşeme yapan lokal farmakolojik ajanların kullanımı ile ERCP ile ilişkili komplikasyonlar azaltılabilir.

Alfa-2 adrenoseptör agonistleri olan, klonidin ve deksmedetomidin anestezide ve yoğun bakım ünitelerinde sedatif, amnestik, analjezik ve anestezi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Klonidin alfa-2 adrenoseptör agonistlerin prototipi olup yaklaşık 50-60 yıldan beri kullanılmaktadır. Deksmetomidin ise klonidine göre yeni ve kısmen daha yüksek alfa-2 /alfa-1 aktivitesine sahip (220:1'e karşılık 1620:1) ve daha spesifik bir alfa-2 adrenoseptör agonistidir. Farklı hayvan türlerinde ve insanlarda yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler klonidin ve deksmedetomidin barsak motilitesi üzerinde inhibitör etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu konuda detaylı çalışmalar olmaması nedeniyle bu iki ilacın, bu etkiyi nasıl yaptığı tam olarak bilinmemektedir.

Biz bu çalışmada sık kullanılan alfa-2 agonistler olan klonidin ve deksmedetomidin'in koyun OS'si üzerindeki direk etkisini araştırdık ve OS üzerinde bu ilaçların gevşetici etkileri gözlemledik. Bizim çalışmamızda, on adet erişkin erkek Anadolu Akkaraman koyunu kullandık. Kesimhanede kesilmiş olan koyunların OS

dokuları izotonik Krebs solüsyonu içine alınarak Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirilerek burada agonist ve antagonistlerin cevaplarına bakıldı.

Alfa-2 agonistler; Klonidin ve Deksmetomidin, önceden 10^{-6} M karbakol ile kastırılmış dokuya artan konsantrasyonlarda (10^{-8} - 10^{-4} M) verildi. Gevşetici etkinin mekanizmasını araştırmak için çeşitli antagonistlerin varlığında (idazoxan; imidazol reseptör antagonisti, L-NAME; nitrik oksid sentaz inhibitörü, yohimbin; alfa-2 reseptör antagonisti) cevaplar tekrarlandı.

Klonidin deksmetomidinden daha fazla gevşeme yaptığı ölçüldü. Gevşemeler idozoxan ve L-NAME ile (sadece klonidin) antagonize edilebildi fakat yohimbin ile anlamlı bir sonuç alınamadı. Bu durum bize gevşemelerin çoğunlukla imidazolin-1 ve kısmen de nitrik oksit sentez ve/veya salınımı (klonidin) reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiğini düşündürdü. Klonidin ve dekmetomidin L-NAME ile olan gevşemelerin de klonidin gevşeme cevapları anlamlı olarak daha fazlaydı.

Anahtar kelimeler; Oddi Sfinkteri, ERCP, Deksmetomidin, Klonidin

INVESTIGATION OF THE RELAXING EFFECT OF CLONIDINE AND DEXMEDETOMIDINE IN SHEEP ODDI SPHINCTERS

ECZ. Rabia Gökçe CANER TAKCI

Postgraduate Thesis

Sivas -2017

SUMMARY

Starting to be used at the end of the 1960's and early 1970's, Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic sphincterotomy are globally used routine procedures.

Nowadays, ERCP a complex and hazardous procedure being used in the diagnosis and treatment of hepatobiliary and pancreatic diseases (eg, calculi and strictures). Various short period complications, including pancreatitis, haemorrhage and perforation, may arise during diagnostic and therapeutic ERCP procedures.

By using local pharmacologic agents that have a relaxing effect on the Oddi sphincter (OS) in order to facilitate canulisation and sphincterotomy, it is possible to decrease ERCP-associated complications. The alpha-2 adrenoreceptor agonists clonidine and dexmedetomidine are used as sedative, amnestic, analgesic and anesthetic agents in anesthetics and intensive care units. Clonidine is a alpha-2 adrenoreceptor agonist prototype, being used since 40 years, while dexmedetomidine is a newer and more specific alpha-2 adrenoreceptor agonist with a relatively higher alpha-2/alpha-1 activity compared to clonidine (220:1 vs 1620:1).

Various animal and human trials and clinical observations have showed that clonidine and dexmedetomidine have an inhibitor effect on intestinal motility. Since there are no detailed researches on this, it is not completely known how this effect is made by these two agents.

In this study, we investigated the direct effect of the frequently used clonidine and dexmedetomidine on sheep OS and observed the relaxing effects of these drugs on OS.

In our study, ten fully grown male Anatolian Akkaraman sheep were used. The OS tissues of the sheep that were slaughtered in a slaughterhouse were embedded in isotonic krebs solutions, were brought to brought yo the Farmacology Department laboratory and were exposed to agonist and antagonist responses

The alpha-2 agonists clonidine and dexmedetomidine were applied with gradually increasing concentrations (10-8-10-4M) on the tissues that were precontracted with 10-6 M carbachol.

Responses were repeated in the presence of various antagonists (idazoxan: imidasole receptor antagonist; L-NAME: nitric oxide sentase inhibitor; yohimbin: alpha-2 receptor antagonist) in order to investigate the mechanism of the relaxing effect.

It was measured that clonidine has a greater relaxing effect than dexmedetomidine. Relaxing was antagonised with idozoxan but no significant response was seen with yohimbin. This suggests that the relaxing effect may be mediated through imidazoline-1 receptors.

Key Words; Oddi Sphincter, ERCP, Dexmedetomidine, Clonidine

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK.....	i
ONAY.....	ii
YÖNERGE.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Oddi Sfinkteri.....	3
2.2. Alfa-2 Selektif Adrenerjik Reseptör Agonistleri.....	5
2.2.1 Klonidin.....	6
2.2.1.1 Klonidin'in Farmakolojik Etkileri.....	6
2.2.1.2 Emilimi, Metabolizması ve Atılımı.....	7
2.2.1.3 Tedavide Kullanımı.....	7
2.2.1.4 Yan Etkileri.....	8
2.2.2 Deksmetomidin.....	9
2.2.2.1 Deksmetomidinin Metabolizması.....	10
2.2.2.2 Deksmetomidin'in Atılımı.....	10
2.2.2.3 Deksmetomidin'nin Yan Etkileri.....	10

2.2.3 Diğer Alfa-2 Agonistleri.....	11
2.2.3.1 Moksonidin.....	11
2.2.3.2 Metildopa.....	11
2.2.3.3 Guanabenz ve Guanfasin.....	12
2.3 ERCP İşlemi ve Komplikasyonları.....	12
2.3.1 ERCP Komplikasyonları.....	13
2.3.1.1 Post-ERCP Pankreatit.....	13
2.3.1.2 Kanama.....	14
2.3.1.3 Perforasyon.....	14
2.3.1.4 Kolanjit ve Kolesistit.....	15
3. MATERYAL METOD.....	16
3.1 Deneysel Dizayn ve Dokuların Hazırlanması.....	16
3.2 İzomerik Ölçümler.....	17
3.3 İstatiksel Analiz.....	17
3.4 İlaçlar.....	18
4. SONUÇLAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	24
6. KAYNAKLAR.....	28
ÖZGEÇMİŞ.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

OS	:Oddi Sfinkteri
ERCP	:Endoskopik Retrograde Kolanjiopankreatikografi
L-NAME	: L-Omega-Nitro-L- Arginin Metil Ester
MRCP	: Magnetik Rezonasn Kolanjiyo Pankreatografi
EUS	:Endoskopik Ultrasonografi
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
ANOVA	:Repeated Measures of Analysis of Variance
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
GMP	: Guanozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
PKG	: Protein Kinaz G
PEP	: Post-ERCP Pankreatit
VIP	: Vazointestinal Peptit
RVLM	: Rostral Ventrolateral Medulla
NMDA	: N-metil-D-Aspartat
SSS	: Santral Sinir Sistemi
DEA/NO	: Dietilamin/Nitrikoksit

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Oddi Sfinkteri Anatomisi

Şekil 2. Oddi sfinkteri fizyolojisi

Şekil 3. Alfa-2 reseptörlerinin inhibitör etkileri

Şekil 4. Klonidin'in imidazol halkasından sentez basamakları

Şekil 5. Deksmetomidin'in kimyasal yapısı

Şekil 6. Klonidin ve Deksmetomidin'in koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

Şekil 7. Klonidinin L-NAME varlığında koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

Şekil 8. Deksmetomidinin L-NAME varlığında koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

Şekil 9. Klonidin 'in İdazoksan varlığında koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

Şekil 10. Deksmetomidin'in İdazoksan varlığında koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Koyun oddi sfinkterinde gevşeme yanıtlarının E_{maks} ve PD_2 değerleri



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oddi sfinkteri, safra kesesi ve safra yollarıyla bir arada çalışan bir yapıdır. Safra yolları ise ekstrahepatik ve intrahepatik olarak iki kısma ayrılır. Porta hepatitis kadar olan kısım intrahepatik safra yollarını kapsar.

Sağ hepatic kanal ve sol hepatic kanal birleşerek hepatic kanalı oluşturur. Bu kanalda safraya ait olan sistik kanal ile birleşerek Koledok dediğimiz ana safra kanalını oluşturmaktadır. Koledok kanalı pankreastan gelen major kanalla birleşir bu kanalın duodonuma açılan kısmı saran yapı oddi sfinkteridir ve bu yapı m.sphincter ampullae, m.sphincter choledochiden oluşur. Oddi sfinkteri, henüz besin alınmamışken kasılı haldedir yani kanal kapalıdır. Kimusun duodonuma gelmesiyle kolesistokinin ve safra kesesi kontraksiyonu ile safra buradan boşalır (1,2). OS, hormonal ve sinirsel yollar vasıtasıyla çalışan düz kas lifleri ve sinir ağı içeren karmaşık bir yapıya sahiptir (3).

Araştırmalar OS'nin başta kolinerjik, adrenerjik, nitreerjik ve peptiderjik nöronlar olmak üzere zengin bir sinir innervasyonunun olduğunu göstermiştir (4). OS'nin kontrol mekanizmaları tamamıyla net değildir, OS'nin eksitatör innervasyonun esas olarak kolinerjik sinirlere bağlı olduğu, inhibitör innervasyonunda ise non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) innervasyonun hakim olduğu düşünülmektedir (5).

Safra kanalları ve pankreatik kanalların patolojilerinde invaziv yöntemlerden Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) kullanılmaktadır ve bu yöntem ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesi hem de işlemin daha güvenilir hale getirilmesi amacıyla OS'nin üzerine farmakolojik çalışmalar yapılmıştır (6-8).

Yoğun bakım üniterinde sedasyon amacıyla kullanılan, santral etkili alfa-2 adrenerjik agonist ve imizadolin reseptör agonisti klonidin alfa-2 adreseptör protipi olarak yaygın kullanıma sahiptir (9-12). Deksmetomidin ise klonidine göre kısmen yüksek aktiviteye sahiptir ve daha spesifik alfa-2 adreseptör agonistidir (13). Ayrıca sedatif olarak kullanılan bu maddelerin farklı deney çalışmalarında barsak motilitesi üzerine inhibitör etkisinin de olduğu gösterilmiştir (14-17). Bizim bu çalışmalardaki amacımız sık kullanılan alfa-2 agonistleri olan klonidin ve

deksmedetomidin'in koyun oddi sfinkteri üzerindeki direkt etkisini araştırmak ve böylece oddi sfinkteri üzerinde gevşetici etkileri var ise ERCP işlemleri sırasında gevşetici yeni adaylar olup olmayacağı hakkında fikir sahibi olmaktı. Aynı zamanda oddi sfinkteri üzerinde gevşetici etkileri varsa bu gevşetici etkilerin mekanizmalarını bulmayı amaçladık.

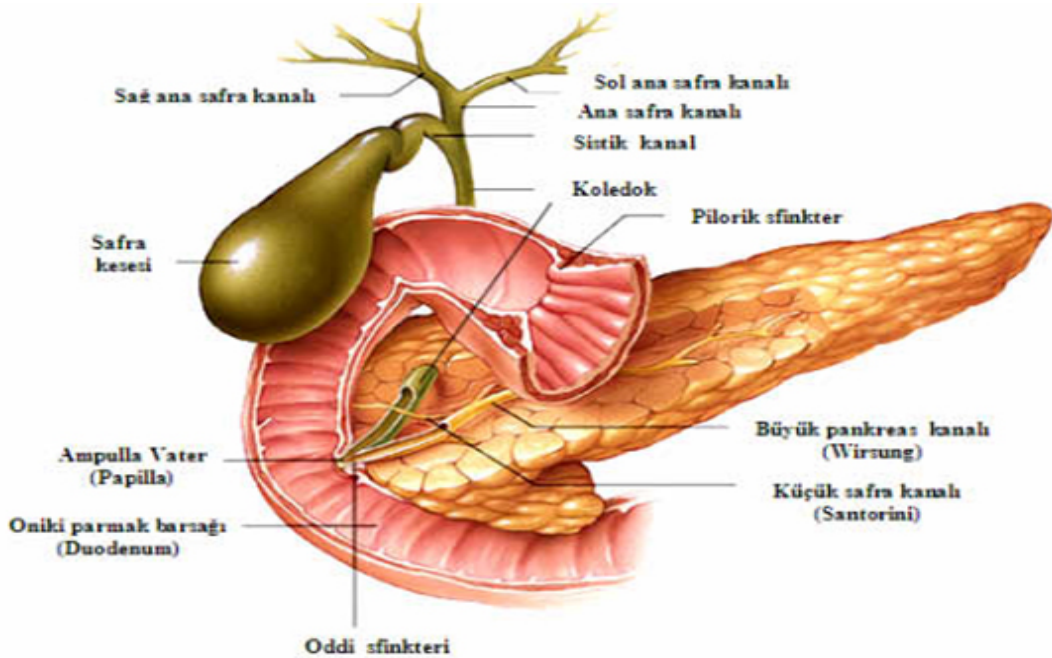


2. GENEL BİLGİLER

2.1 ODDİ SFİNKTERİ

Oddi sfinkteri çevresinde ganglion hücreleri içeren nöral pleksuslar mevcuttur. Duodenuma besin gelişi olmadığı zamanlarda Oddi sfinkteri kasılı haldedir yani kanal kapalıdır. Safra karaciğerden salındığında oradan koledak kanalı aracılığıyla safra kesesine dolar, burada biriken safra, yoğun bir kıvama konsantre edilir ve burada depolanmış olur. Ne zaman besin duodenuma geçerse, kolesistokinin salgısı olur ve safra kesesi kontraksiyona başlar içindeki safrayı boşaltır (18-20).

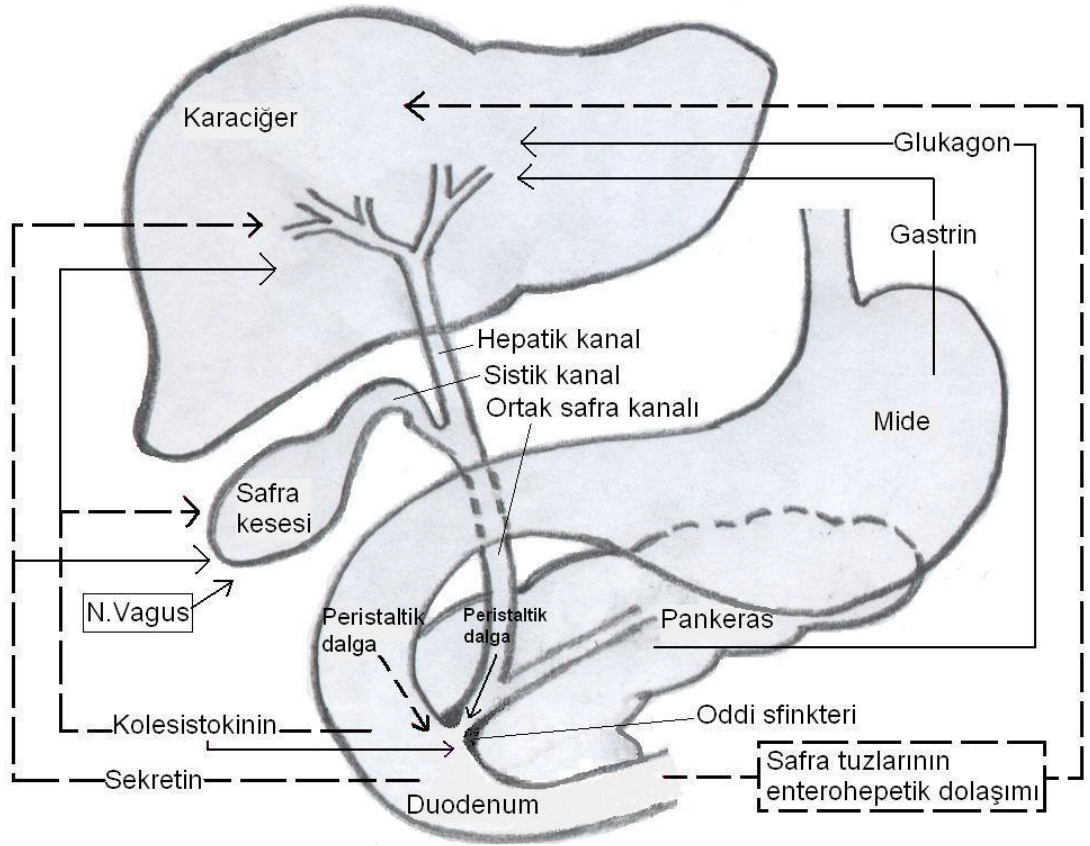
Fiberoptik endoskopinin kullanım alanına girmesiyle beraber oddi sfinkterine yönelik çalışmalar artmaya başlamıştır. İsmi Ruggero Oddi adlı araştırmacıdan alır. Görevi amacı şekli tanımlandığından beri pankreatikobiliyer sistemdeki hastalık, tedavi ve teşhis rolü halen araştırılmaktadır. Anatomik yapısı fibromusküler kas kılıfıdır, pankreatik kanal ve koledak kanalının ortak çevreleyen bu yapı kasılma ve gevşeme rolüyle duodenuma safra akışını kontrol ederken bir yandan da duodenuma ait içeriğin pankreatikobiliyer sisteme geri kaçmasını engeller (21).



Şekil 1. Oddi Sfinkteri Anatomisi

Duodenuma safra akımını düzenleyen esas faktörler; safra yapım ve akım hızı, safra kesesi kontraksiyonu ve Oddi sfinkterinin motor aktivitesidir. Safranın viskozitesi, duodenal kontraksiyonlar ve yer çekimi bu konuda daha az rol oynayan faktörlerdir. Oddi sfinkterinin fizyolojik fonksiyonları üç ana grupta toplanabilir.

1. Duodenuma safra akımını düzenlemek
2. Karaciğerden gelen safranın, safra kesesine akımını yönlendirmek
3. Duodenum içeriğinin pankreatikobiliyer sisteme reflüsünü engellemek.



Şekil 2.Oddi sfinkteri fizyolojisi (cerrahi sanatlar dergisi ; J Surg Arts, 2010;1:1-8.)

Oddi sfinkterinin fonksiyonun kontrolü hormonal ve nöral olarak ikiye ayrılır.

Nöral Kontrol:

a) Kolinergik nöronlar

-asetilkolin, substans p, enkefalin kasıcı etkidedir.

b) Nitroerjik ve peptiderjik

-nitrik oksit, nöropeptid y, vazoaaktif intestinal peptid gevşetici etkidedir.

Hormonal Kontrol:

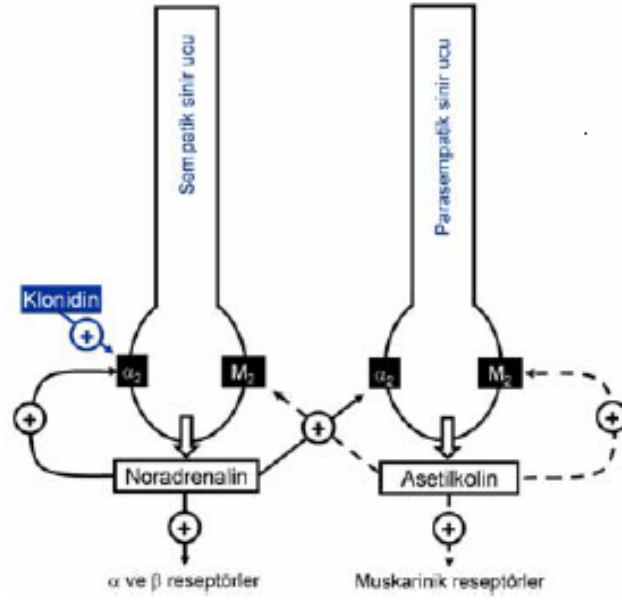
a) Gastrin, motilin kasıcı etki yapar.

b) Kolesistokininin gevşetici etki yapar.

2.2 ALFA-2 SELEKTİF ADRENERJİK RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Alfa-2 selektif adrenerjik antagonistleri primer olarak sistemik hipertansiyonun tedavisinde kullanılırlar. Kan damarlarının çoğu vazokonstriksiyonu körükleyen alfa-2 adrenerjik reseptörlere sahiptir. Prototip olarak sayılan alfa-2 agonisti 'klonidin' önceleri vazokonstriktif bir nazal dekonjestan olarak geliştirilmiştir. Kan basıncını azaltıcı etkisi SSS'deki kardiyovasküler kontrol merkezleri alfa-2 reseptörlerini aktive etmesinden kaynaklanır ve bu etki sayesinde sinir sistemi aktivasyonunu baskılar. Alfa-2 agonister arasında apraklonidin, klonidin, deksmedetomidin, moksonidin, alfa-metilnoradrenalin de bulunmaktadır.

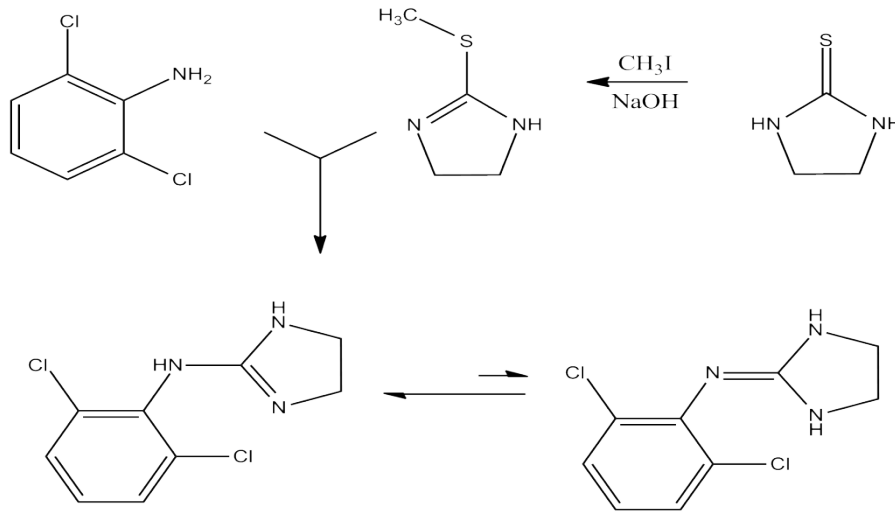
Ayrıca, alfa-2 agonistleri aköz hümörün üretimini azaltarak intraoküler basınçta da düşüşe yol açabilirler. Bu etkisi üzerinden düşünülerek alfa-2 reseptör agonistleri oküler hipertansiyon veya glokom tedavisinde kullanılabileceğine dair fikirler oluşmuştur (22). Alfa-2 selektif adrenerjik reseptör agonistlerinden klonidin, deksmedotimidin; sedatif, amnestik, analjezik, anestezik olarak yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılmaktadır (23).



Şekil 3. Alfa-2 reseptörlerinin inhibitör etkileri

2.2.1 KLONİDİN

Klonidin 1960'ların başında sentezlenmiş ve alfa-reseptörlerce düzenlenen bir vazokonstriksiyon oluşturduğu tespit edilmiştir. İmidazol türevi bir antihipertansif olan bu madde tedavide çok kullanılmaz, farmakolojik etkilerinin ilginçliği sebebiyle üzerinde durulmuştur.



Şekil 4. Klonidin'nin imadazol halkasından sentez basamakları

2.2.1.1 KLONİDİN'İN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Klonidin bileşiği ilk başlarda nazal dekonjestan olarak klinik testlerinin gerçekleştirildiği sırada klonidin'in hipotansiyon, sedasyon ve bradikardiye yol açtığı görülmüştür.

Klonidin alfa-2 selektif adrenerjik reseptör agonisti olarak başlıca farmakolojik etkisi kan basıncı ve kalp ritminde meydana getirdiği değişikliklerdir. Bunların dışında çok önemli etkileri olan bir maddedir. Klonidin IV infüzyonu kan basıncında akut bir yükselmeye yol açar. Damar düz kaslarındaki postsinaptik alfa-2 reseptörlerinin uyarılması olduğu gözükmemektedir. İlacın parsiyel bir agonist olması ve bu reseptörler üzerindeki etkisini nispeten düşürür. Klonidin oral yolla verildiğinde hipertansif etkisi genelde görülmez. Klonidin'in kan basıncını düşürmesinin ardındaki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

İmidazol reseptörlerinin 3 alt grubu vardır. I-1, I-2, I-3 ve bu reseptörler SSS'de oldukça yaygındır. Klonidin'in sempatik sinir sistemi inhibe edici etkisi yalnızca alfa-2 reseptör agonistliğinden mi kaynaklandığı henüz tam açıklanamamıştır. İki yeni antihipertansif ilaç olan rilmenidin ve monoksidin'in etki biçimleri klonidine benzediği için I reseptörlerinin klonidin etki mekanizmasında rol oynadığına dair işaretler güçlenmiştir (24).

2.2.1.2 EMİLİMİ , METABOLİZMASI VE ATILIM

Klonidin 'in oral biyoyararlanımı %100'e yakındır. Oral olarak alındığında etkisi 1-3 saatte gözlenir. Bu maddenin transdermal kullanımı da mevcuttur. İlacın yarılanma ömrü 6-24 saat oranında değişir. Klonidin'in plazma konsantrasyonu ile farmakolojik etkileri arasında iyi bir uyum vardır. Eliminasyon ömrü 9-12 saat olup yaklaşık yarısı karaciğerde inaktif metabolite çevrilir ve geriye kalan kısmı böbreklerden değişmeden atılır.

2.2.1.3 TEDAVİDE KULLANIMI

Klonidin'in üzerinde durulan başlıca etkisi olan antihipertansif özelliği olmuştur. Bunun dışında narkotik, sigara ve alkol bağımlılığında kullanılır.

Nöropsikiyatrik bozukluklardaki uzun vadeli faydaları tam olarak keşfedilememiştir. Anestezik olarak kullanılan klonidin anesteziye olan ihtiyacı azaltarak ve hemodinamik stabiliteyi arttırarak yararlı olmaktadır (25). Klonidin'in transdermal uygulaması, menapozda sıcak basmalarının azaltılmasına yardımcı olabilmektedir.

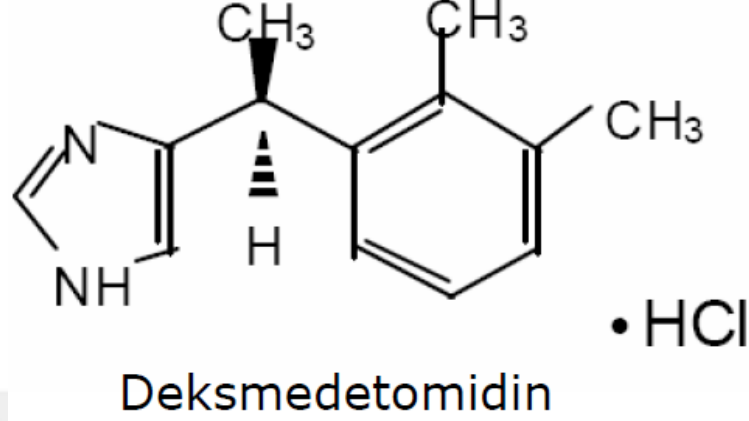
Hipertansiyon ve feokromositoma hastalarında ayrıca tanı koyabilmek amacıyla akut klonidin uygulaması kullanılır. Primer hipertansiyon görülen hastalarda noradrenalinin plazma konsantrasyonları tek doz klonidin uygulamasının ardından belirgin ölçüde baskılanır. Bu yanıtta feokromositoma hastalarında rastlanmamaktadır.

Klonidin uygulaması; bağımlılarda opioid ilacın kesilmesi sonucu ortaya çıkan yoksunluk sendromunun belirtilerini azaltır veya ortadan kaldırabilir. Bu etkinliği üzerinde daha az hipotansif etki yapan klonidin benzeri lofeksidin tedavide kullanılır (26). Klonidin'in diğer endikasyon dışı kullanımları;atrial fibrilasyon, dikkat eksikliği, hiperkaktivite bozukluğu, çocuklarda yapısal gelişim bozukluğu siklosporinle ilişkili nefrotoksisite, tourette sendromu, hiperhidroz, psikoz, huysuz bacak sendromu, ülseratif kolit ve ekstrinsek astım hastalarında alerjinin neden olduğu inflamatuvar reaksiyonlar sayılabilir (23).

2.2.1.4 YAN ETKİLERİ

Klonidin'in başlıca yan etkileri ağız kuruluğu ve sedasyondur. Bu yan etkiler hastaların yaklaşık yarısında görülür. Cinsel işlevde bozukluğu da belirgin yan etkilerinin arasındadır. Klonidin'in bu yan etkileri doza bağımlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Trasndermal klonidin uygulaması halinde hastaların %15-20'sinde kontakt dermatit gelişebilir. Uzun süreli terapinin aniden kesilmesi sonucu bazı antihipertansif hastalarda yoksunluk ortaya çıkabilir.

2.2.2 DEKSMEDETOMİDİN



Şekil 5. Deksmedetomidin'in kimyasal yapısı

Selektif alfa-2 adrenöreseptör agonistidir. Beyin ve spinal kordda bulunan postsinaptik alfa-2 adrenöreseptör aracılığıyla sedatif ve analjezik etki gösterir. Anesteziye yardımcı ilaçlar içinde yer alır. Böylece genel anestetikler daha düşük dozlarda ve daha az yan etki oluşturacak şekilde kullanılırlar. Alfa-2 adrenerjik agonistlerden olan deksmedetomidinin kritik erişkin hastaların kısa süreli sedasyonunda kullanılmasına onay verilmiştir. Deksmedetomidin artık yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve yüksek düzeyde alfa-2 adrenerjik reseptörlere seçicidir (27).

Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin deksmedetomidin ile uyarılması hem sedasyon hemde analjezi oluştururken en yüksek dozlarında bile kesinlikle genel anestezi oluşturmaz (28). Kalp atım hızında azalma da dahil olmak üzere farmakolojik etkilerine bakıldığında kontrollü hipotansiyon için başta erişkinlerde olmak üzere ilk düşünülen sedasyon ajanıdır diyebiliriz (29). Reseptör aktivitesi olarak α_1/α_2 affinitesi 1620/1 şeklindedir. Düşük ve orta düzey dozlarda, yavaş infüzyon şeklinde uygulamalarda alfa-2 selektif etki görülür. Hızlı infüzyon ve yüksek uygulamalarda alfa-1 ve alfa-2 etkileri bir arada görülür. (30)

2.2.2.1 DEKSMEDETOMİDİNİN METABOLİZMASI

Karaciğerde N-glukronidasyona, alifatik hidroksilasyona ve N-metilasyona uğrar. CYP2A6 aracılığı ile alifatik hidroksilasyonu sonucu 3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri oluşur. N-metilasyonu sonucu 3-hidroksi-N-metil-3-karboksi-N-metil ve N-metil-O-glukronid türevleri oluşur. Deksmetomidin hidroklorür tuzu olarak solüsyon halinde bulunur ve tek onaylanmış uygulama yolu IV uygulama içine 4µg/ml konsantrasyonda sulandırılır. Önerilen yükleme dozu 1µg/kg'lık dozun 10.dakikada verilmesi 0,2-0,7 µg/kg/saat hızda infüzyon ile devam edilmelidir. 24 saati aşan infüzyonlarda rebound hipertansiyon yapabilmesi nedeniyle önerilmez (36).

2.2.2.2 DEKSMEDETOMİDİNİN ATILIMI

Deksmetomidin proteinlere yüksek oranda bağlanır ve esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Glukronid ve metil konjugatları böbrekten atılır. Bu atılımın %95 idrar %5 feçesle olmaktadır (31).

2.2.2.3 DEKSMEDETOMİDİNİN YAN ETKİLERİ

En sık görülen yan etkileri olan hipotansiyon ve bradikardi, periferik ve SSS içindeki alfa-2a reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak gelişen katekolamin salımındaki azalmaya bağlanmaktadır (32). Bulantı ve ağız kuruluğu da sık görülen istenmeyen yan etkilerdendir. Daha yüksek ilaç konsantrasyonlarında bir alt grup olan alfa-2b reseptörlerinin aktivasyonu ile hipertansiyon ve kalp hızı ve kalp debisinde daha da fazla düşme görülür. Deksmetomidinin çok güzel bir özelliğide çok az solunum depresyonu yapmasıdır (33), bu nedenle özellikle entübe edilmeyen ve mekanik ventilasyon yapılmayan hastaların sedasyonunda çok kıymetlidir. Deksmetomidin ile yapılan sedasyonun doğal uykuya çok benzediği ve hastaların

uyandırılmasında oldukça kolay olduğu bildirilmektedir ancak deksmedetomidin yeterince amnezi yapmaz ve hastanın hatırlaması istenmiyorsa başka ilaçların kullanılması gerekebilir (34). Ayrıca ciddi hipertansiyon riski olan hastalarda düşük dozlar uygulanmalıdır. Dağılım yarılanma ömrü 6 dk, parçalanma yarılanma ömrü 2 saattir (35). Özetle deksmedetomidin çok az solunum depresyonu yaptığı için birçok hastada tolere edilebilen düzeyde kan basıncı ve kalp hızı düşmesine neden olan ve analjezi sağlayan oldukça konforlu bir hipnotiktir. ERCP işlemleri için uygulanması komplikasyonları azaltabilir.

2.2.3 DİĞER ALFA-2 AGONİSTLERİ

2.2.3.1 MOKSONİDİN

Seçici selektif imidazol reseptör agonistidir. Beyin sapında yoğun bulunan imidazolin reseptörlerini hedef alır. Hedef aldığı bu reseptörler grubunun uyarılması ile sempatik aktivite azalır ve kan basıncını düşer. Sistemik olarak vasküler dirençte azalma ve buna bağlı bir sonuçla arteriyel kan basıncında düşmeye sebep olur. Farmakolojik etki profili bakımından klonidine benzeyen fakat ondan daha uzun etkili bir antihipertansiftir bir ilaç diyebiliriz. Sedatif ve diğer SSS etkileri ve yaptığı gibi ağız kuruluğu yapar, klonidininkinden hafiftir. Orta şiddette hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir (26).

2.2.3.2 METİLDOPA

Metildopa, noradrenalinin üretiminde kullanılan öncü madde L- dopa'nın alfa metil türevidir. SSS ve periferde noradrenerjik sinir uçlarından L-dopa gibi girer ve noradrenalin sentez basamağına katılarak, selektif bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan α -metilnoradrenaline dönüşür. Birçok kanıtla metildopanın beyinde aktif metaboliti vasıtasıyla kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (36), sonuçta klonidin benzeri santral sempatolitik etki gösterir. Bu maddenin en sık görülen yan etkileri; ortostatik hipotansiyon, yorgunluk, sedasyon ve erkeklerde seksüel işlev bozukluğudur.

2.2.3.3 GUANABENZ ve GUANFASİN

Guanabenz ve guanfasin gibi alfa-2 adrenerjik reseptörlerin alfa-2a alt tiplerinde uyarılarak santral sinir sistemindeki sempatik akışı azaltır (24). Plazma konsantrasyonlardaki düşüş doğrudan hipotansif etkiyle ilişkilidir (37). SSS'e etkileri nedeniyle bu ilaçlar hipertansiyon monoterapisinde öncelikli bir seçenek değildir. Diğer ajanların kombinasyonlarına tam olarak yanıt vermemiş hastalarda efektif düşüş için kullanılırlar. Ağız kuruluğu, göz kuruluğu, sedasyon kabusların eşlik ettiği uyku bozuklukları bildirilmiştir.

2.3 ERCP İŞLEMİ VE KOMPLİKASYONLARI

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi klinik bir ortamda duodenoskop cihazıyla ağızdan girilerek ince bağırsağa kadar varılması bu esnada özel görüşlü kameralar ile koledok ve pankreatik kanalın görüntülenme işlemidir. Safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanı ve tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. İlk olarak MC Cune tarafından 1968'de uygulanmıştır ve 1974'te Kawai ve arkadaşlarının ilk sfikterotomiye yapmalarından bu yana ERCP' deki gelişmeler onu pankreatikobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde altın standart haline getirmiştir (38,39).

ERCP'nin invaziv bir girişim olması potansiyel komplikasyonlara ait riskleri birlikte getirmektedir. Kaynaklarda %5-10'lara ulaşan komplikasyon oranları bildirilmiştir. Ciddi komplikasyonlar literatürde %1-2 oranında görülürken ERCP ile ilişkilendirilebilen ölüm oranı %1'in altındadır. Son yıllarda endoskopik ultrasonografi (EUS) ve Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) gibi invaziv olmayan tanı yöntemlerinin gelişmesi ve yaygınlaşmasına paralel olarak tanısız ERCP girişimleri azalmıştır (40).

2.3. 1 ERCP KOMPLİKASYONLARI

ERCP işlemi invaziv bir işlem olduğu için spesifik ve non-spesifik komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Non spesifik komplikasyonlarda tam iyileşme kolaylıkla sağlanırken, spesifik komplikasyonlarda morbidite ve mortalite görülebilmektedir.

Non spesifik komplikasyonlar:

- Bulantı
- Kusma
- Alerji
- Enfeksiyon

Spesifik komplikasyonları:

- Perforasyon
- Kanama
- Pankreatit
- Kolanjit ve Kolesistit

ERCP'ye bağlı komplikasyonlar arasında literatürde %1-15 arasında değişen oranlarda belirtilen, ortalama %5 civarında görülen, en önemli komplikasyon post-ERCP pankreatit olduğu bildirilmiştir. Post-ERCP pankreatit riskini arttıran faktörler arasında deneyimsiz klinisyen, hastanın yaşı ve cinsiyeti, geçirilmiş post-ERCP pankreatit öyküsü, zor kanülasyon ve pankreatik sfinkterotomi yapılması sayılabilir (41).

2.3.1.1 POST-ERCP PANKREATİT

Post-ERCP pankreatit (PEP), birçok etmenin neden olduğu morbidite ve mortalite sebebidir. Bu etmenler mekanik, kimyasal, enzimatik, mikrobiyolojik, etmenler olabilir (42). Post-ERCP görülme olasılığı %1-15 arasında değişmektedir (43-44). Post-ERCP pankreatit komplikasyonun şiddeti hastane yatış süresine göre analiz edilebilir. Hafif vakalarda 10 günden fazla sürmekte veya hemorajik

pankreatit, nekroz veya psödokist gelişimi oluşturmaktadır (45). Şiddetli vaka oranı %5-6 civarındayken hafif ve orta şiddet vakalar dediğimiz vakalar % 90-95 oranındadır. Tabiki PEP’de analiz risk faktörlerini göz önüne alırsak; biliyer sfinkterin balonla distilasyonu, kanalizasyon yetersizliği, yine geçmişte post-ERCP pankreatit varlığı, bilirübin seviyesi, pankreatik kontrast enjeksiyonu, pankreatik sfinkterotomi, cinsiyet, yaşın küçük olması veya şüpheli Oddi sfinkteri disfonksiyonu sayılabilir (46). ERCP işlemi öncesinde bu riskleri taşıyan hastalar değerlendirilmeli ve risk faktörleri taşıyan hastalar analizleri yapıldıktan sonra karar verilmelidir. Eğer zaruriyet var ise koruyucu önlemler alınabiliyorsa endoskopik veya farmakolojik önlemler alınmalıdır. Bu amaçla bulunan farmakolojik ajanın gevşetici etkisi riskleri azaltabilir yine yapılan çalışmalarda ERCP’den sonra pankreatik stent yerleştirilmesi bu riskleri azalttığı görülmüştür (47). Farmakolojik önlemler arasında Nonsteroidal anti-inflamatuvar kullanımı post-ERCP pankreatit sıklığını azaltır (48).

2.3.1.2 KANAMA

Bu komplikasyon klinik olarak hemoglobün değeri 2g/dl’den daha fazla düşmesidir. Görülme sıklığı %0,76-3,2 arasındadır (43-49). Nelson ve çalışmaları arkadaşlarının yaptığı gözlemlerde kanama riskinin oluşmasında bazı faktörler tanımlanmış bunlar; En az iki kat uzamış protrombin zamanı, sfinkterotomi esnasında endoskopik olarak gözlenen kanama, hemodiyalizdir (46). Kanama tedavisinde nadiren cerrahi düşünülür endoskopik klip, adrenalin ile enjeksiyon, termal tedavi uygulanır (50).

2.3.1.3 PERFORASYON

Sık görülmeyen bir komplikasyon olmasına rağmen %8-14 arasında yüksek bir mortaliteye sahiptir. Görülme sıklığı %0,3-1,8 arasındadır (51).

ERCP ye bağlı perforasyonun 3 tipi vardır:

- Sfinkteretomiye bağlı retroperitoneal perforasyon
- Barsak duvarında serbest perforasyon
- Safra yollarında perforasyon

Perforasyonda erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır (52,53).

2.3.1.4 KOLANJİT VE KOLESİSTİT

Kolanjit, tam safra yollarının tıkanıklığına eşlik eden bakteriyemi tablosunun eşlik etmesidir. Kolesistit ise; akut ve kronik olarak ayrılır safra kesesinin iltihaplanması şeklinde kendini gösterir. Kolanjitin görülme sıklığı ise %0,3-1,3 oranındadır. Yetersiz tedavide %100'e yakın mortalite olur. Sebep olan faktörleri sıralayacak olursak; tıkanıklığa stent yerleştirme, yetersiz drenajdır sarılık, primer sklerozan (43,46). Post-ERCP'de kolesistit sıklığı % 0,2-0,5 arasındadır. Tedavi antibiyotik verilmesi ve drenajdır (46,50). Kolanjit için dikkat edilmesi gereken hasta gruplarında ve yeterli biliyer drenaj olmayan hastalarda antibiyotik kullanımı gerekir (54, 55).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deneysel Dizayn ve Dokuların Hazırlanması

Bu çalışmada 40 ile 46 kilo arasındaki on adet erkek Anadolu Akkaraman koyunu kullanılmıştır. Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 05.05.2016 tarihinde proje etik kurulunca kabul edilmiş olup Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünden 03.06.2016 tarihli 16/3 sayılı karar ile izin alınmıştır. Hayvanlardan alınan dokular mezbahanedan temin edildi ve dokular laboratuvar ortamına getirilerek burada in vitro izole organ banyosuna asılıp agonist ve antagonist ilaçlar çalışıldı.

Çalışmamız, Eylül-2016 ile Ocak-2017 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Deneylerde mezbahanedan kesilen koyunların safra kanalının bağırsaklara açıldığı yer olan Oddi sfinkterleri kullanıldı. Koyunlar servikal makaslarla öldürüldükten sonra abdomen bölgeleri orta hat kesisi ile açıldı ve OS kas halkası alındı. Alınan dokular, önceden %95 O₂ ve % 5 CO₂ ile havalandırılmış 37 C'deki Krebs bikarbonat solüsyonunda (içeriği: mmol/L: NaCl 120, KCl 4.6, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 22, NaH₂PO₄ ve glukoz 11.5) laboratuvar ortamına getirilerek 10 ml'lik önceden ısıtılmış ve gazlandırılmış solüsyon içeren izole organ banyolarına asıldı ve agonist ve antogonistler verilerek deneyler yapıldı.

Dokuların alt uçları organ banyosunun tabanına sabitlendi ve üst uçları 4/0 ipek ipliği ile izometrik transdüktöre (Grass FT03, Quiney, Mass., USA) bağlandı. İzometrik transdüktör tarafından alınan yanıtlar 4 kanallı Grass polygraph (model 79 E; Grass Instruments, Quincy, MA, USA) tarafından kaydedildi. Öncesinde dokulara 1,5 gram değerinde ön gerilim verildi ardından dokularımız her 15 dakikada bir taze solüsyon ile yıkandı. Bir saatlik dengelenme periyodunun ardından agonist ve antagonistler uygulanarak deneylere başlandı.

3.2. İzometrik ölçümler

Alınan dokular ilaç uygulaması için gruplara ayrıldı her bir uygulamada yanıt alınan 10 doku (n=10) olmasına özen gösterildi. Dokular alındıktan sonra bir saatlik dengelenme periyodundan sonra, karbakolun (10^{-6} mol/L) submaksimal konsantrasyonu ile dokular kasıldı. Karbakol'un bu konsantrasyonu daha önceki deneysel çalışmalarda saptanan maksimum kasılmanın %70'ini ortaya çıkaran konsantrasyon idi. Karbakol (10^{-6} mol/L) tarafından yapılan kasılmayı takiben alfa-2 agonistler klonidin (10^{-8} - 10^{-4} mol/L) ve deksmedetomidin (10^{-8} - 10^{-4} mol/L) kümülatif olarak eklenerek oddi sfinkterinde gevşeme cevapları alındı. Her bir konsantrasyon ilave edilmeden önce plato yanıtı elde edilene kadar beklenildi. Daha sonra bu gevşeme yanıtları NG-nitro-L-arginine methyl ester [L-NAME, 3×10^{-5} mol/l, nonspesifik nitrik oksid sentaz inhibitörü (NOS)], idazoksan (10^{-5} mol/l, nonselektif imidazol-1-antagonisti ve alfa-2-antagonisti ve yohimbin (10^{-5} mol/l, selektif alfa-2-antagonisti) varlığında tekrar alınarak antagonistlerin gevşeme yanıtlarını değiştirip değiştirmediğine bakıldı. Antagonistler gevşeme cevaplarına başlanmadan 30 dakika önce organ banyosuna ilave edildi. Her deney setinden önce dokular en az iki kere taze solüsyon ile yıkandı ve en az yarım saat beklenildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Oddi sfinkteri gevşemeleri her doku için kendi karbakol kasılmasının yüzdesi olarak hesaplandı ve ifade edildi. Her deney için maksimum yanıt (E_{max}) ve yarı-maksimal yanıt yapan konsantrasyonun (EC_{50})'ın negatif logaritması (pD_2) hesaplandı.

Verilerin hesaplanmasında SPSS ver.16 (Statistical Package for Social Sciences) (Statsoft, Inc., Tulsa, Okla.) kullanıldı. Öncelikli olarak Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal olup olmadığı daha sonrada, levene testi ile grupların homojen olup olmadığı test edildi. Gruplar normal dağılımına ragmen homojen olmadığı için bağımsız gruplarda, gruplar arası farkın anlamlı olarak değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. İlaçlar

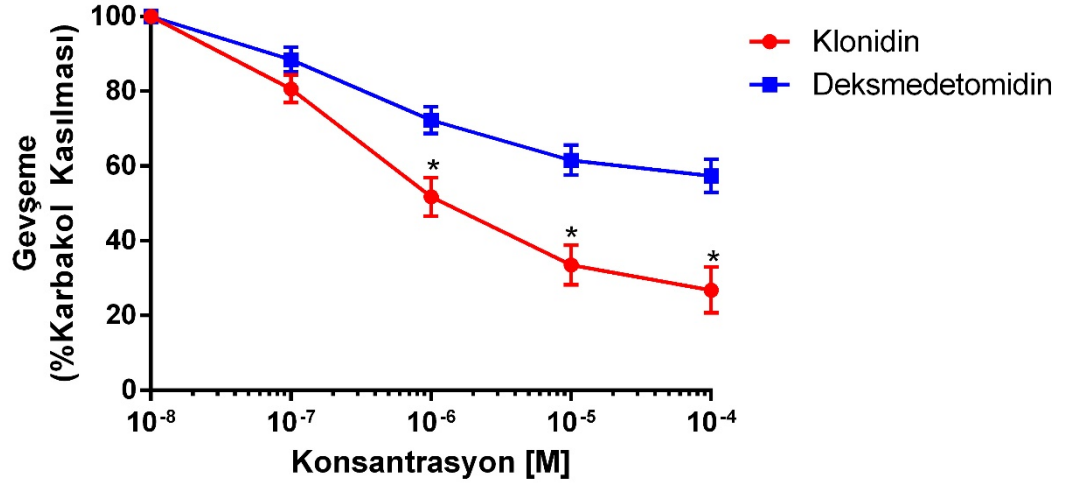
Deneyde kullanılan kimyasal bileşikler olan karbakol, klonidin, deksmedetomidin, L-NAME, idazoksan ve yohimbin Sigma (St Louis, MO, USA)'den sağlandı. Tüm ilaçlar distile su ile çözüldü ve alt solüsyonları üst solüsyondan onda bir oranında sulandırılarak hazırlandı. Tüm ilaç ve solüsyonlar deneyin yapılacağı gün taze olarak hazırlandı.



4. SONUÇLAR

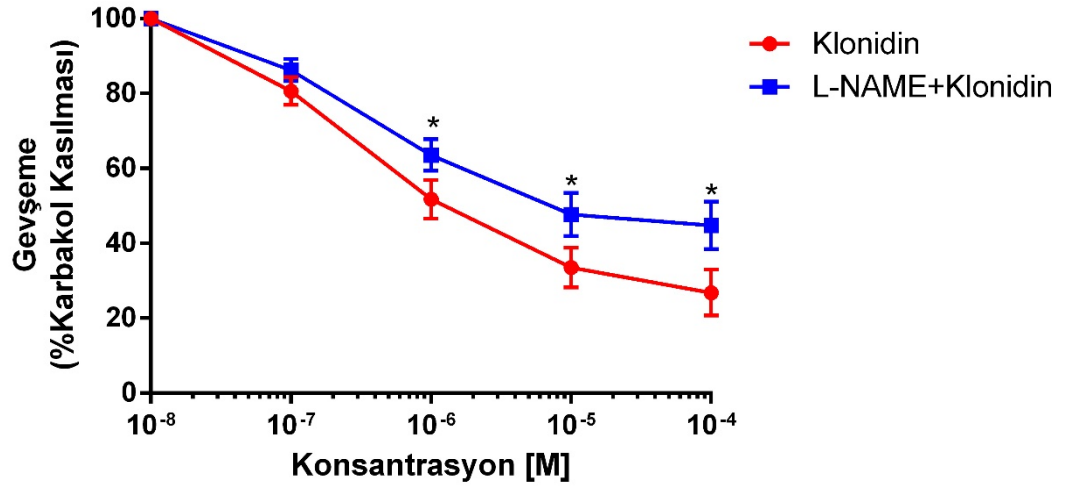
Submaksimal karbakol tarafından kastırılan dokularda alfa-2 agonistler klonidin (10^{-8} - 10^{-4} mol/L) ve deksmedetomidin (10^{-8} - 10^{-4} mol/L) ile gevşeme cevapları alındı. Hem klonidin ve hem de deksmedetomidin koyun oddi sfinkterinde 10^{-7} mol/L konsantrasyondan başlayarak konsantrasyona bağlı gevşeme cevapları oluşturdular (Şekil 6). Klonidinin yaptığı gevşemeler, deksmedetomidinin yaptığı gevşemelerden 10^{-6} mol/L'dan itibaren tüm konsantrasyonlarda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.05$) (E_{maks} değerleri, klonidin için: $73,17 \pm 6,13$, deksmedetomidin için: $42,66 \pm 6,42$ idi) (Şekil 6). Klonidin ve deksmedetomidinin yaptığı gevşeme yanıtları NG-nitro-L-arginine methyl ester [L-NAME, nonspesifik nitrik oksid sentaz inhibitörü (NOS)], idazoksan (nonselektif imidazol-1antagonisti ve alfa-2-antagonist) ve yohimbin (selektif alfa-2-antagonisti) varlığında tekrar alındı ve antagonistlerin gevşeme yanıtlarını değiştirip değiştirmediğine bakıldı (Şekil 7, 8). L-NAME hem klonidin için ve hem de deksmedetomidin için gevşeme yanıtlarında azalma meydana getirdi ama L-NAME+deksmedetomidin ile olan gevşemeler tek başına deksmedetomidin ile olan gevşemelerden anlamlı olarak farklı değildi ($p > 0.05$). Oysa L-NAME + klonidin gevşemeleri tek başına klonidin ile olan gevşemelere göre anlamlı olarak daha azalmıştı ($p < 0.05$) (Şekil 7). L-NAME varlığında dokuların (E_{maks} değerleri klonidin ve deksmedetomidin olarak sırasıyla $55,21 \pm 6,32$ ve $33,52 \pm 4,25$ idi.) Yine aynı şekilde nonselektif imidazol-1antagonisti ve alfa-2-antagonisti idazoksan varlığında da hem klonidin gevşeme yanıtları ve hem de deksmedetomidin gevşeme yanıtları anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$) (Şekil 9, 10). (İdazoksan varlığında dokuların E_{maks} değerleri sırasıyla klonidin ve deksmedetomidin için $32,19 \pm 6,03$ ve $22,69 \pm 4,61$ idi). İdazoksanın yaptığı gevşemelerde azalma L-NAME'in yaptığı gevşemelerde azalmalardan daha fazlaydı. Selektif alfa-2-antagonisti yohimbin ise klonidin ve deksmedetomidin gevşeme yanıtlarında anlamlı bir değişikliğe yol açmadı ($p > 0.05$).

Tüm yanıtlar için E_{maks} ve pD_2 değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Her bir deney sonuna papaverin eklenmesi ile dokularda tüm tam bir gevşeme sağlandı ve dokuların gevşeme yanıtlarında problem olmadığı tespit edildi.



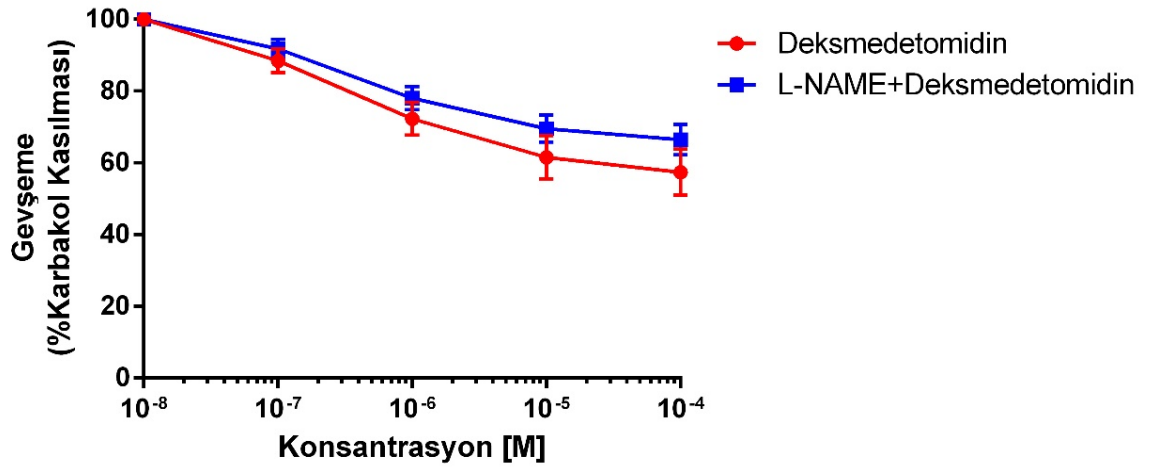
Şekil 6. Klonidin ve Deksmetomidin'in koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

*Deksmetomidin'in gevşeme yanıtlarına göre anlamlı olarak daha fazla ($p < 0,05$)

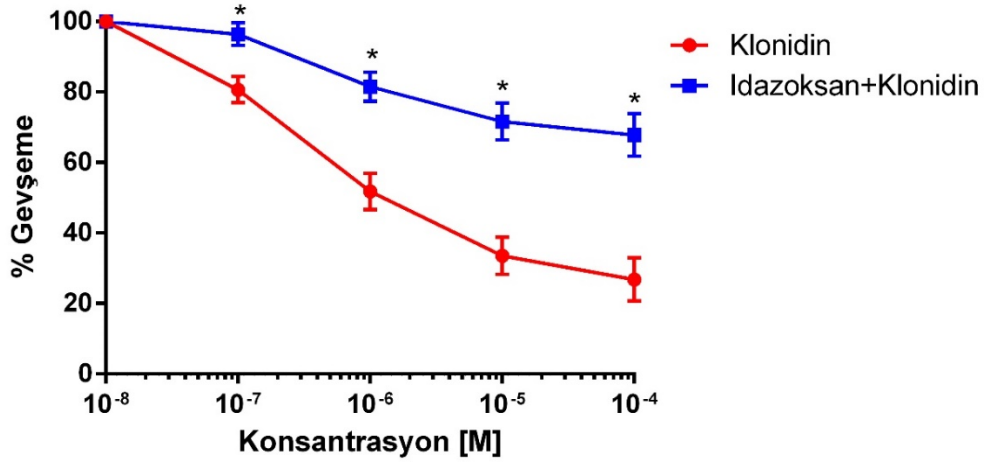


Şekil 7. Klonidin L-NAME varlığında koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

* Tek başına klondine göre anlamlı olarak daha az ($p < 0,05$)

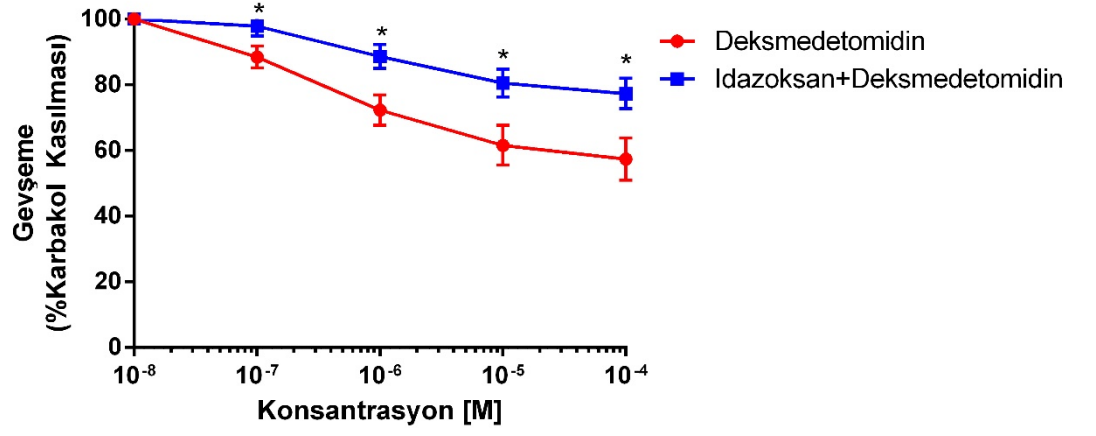


Şekil 8. Deksmetomidinin L-NAME varlığında koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları



Şekil 9. Klonidin'in İdazoksan varlığında koyun oddi sfinkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

* Tek başına klonidin'e göre anlamlı olarak daha az ($p < 0,05$)



Şekil 10.Şekil 10. Deksmetomidin'nin İdazoksan varlığında koyun oddi sfnkterinde yaptığı konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları

*Tek başına deksmedetomidine göre anlamlı olarak daha az ($p < 0,05$)

	E_{maks} Değerleri	pD₂ Değerleri
Klonidin	73,17 ± 6,13*	6,47 ± 0,24
Deksmedetomidin	42,66 ± 6,42	6,44 ± 0,27
İdazoksan + Klonidin	32,19 ± 6,03 ^α	6,14 ± 0,29
İdazoksan + Deksmedetomidin	22,69 ± 4,61 ^β	6,08 ± 0,30
L-NAME+Klonidin	55,21 ± 6,32 ^α	6,45 ± 0,22
L-NAME+Deksmedetomidin	33,52 ± 4,25	6,44 ± 0,25

Tablo 1. Koyun Oddi Sfinkterinde gevşeme yanıtlarının E_{maks} ve pD₂ değerleri.

* Deksmedetomidin gevşeme yanıtlarına göre anlamlı olarak yüksek (p< 0.05).

^α Tek başına klonidin gevşeme yanıtlarına göre anlamlı olarak düşük (p< 0.05).

^β Tek başına deksmedetomidin gevşeme yanıtlarına göre anlamlı olarak düşük (p< 0.05).

5. TARTIŞMA

İlk alfa adreno reseptör agonistleri nazal dekonjestan olarak kullanılmak üzere 1960'lı yılların başında sentezlenmiştir. Adrenerjik bu reseptörlerin başlangıçta α ve β gibi 2 alt gruba ayrılmışlardır. Alfa ya da beta reseptörleri bazı dokularda ekstatatör bazılarında ise inhibitör etkiye sahiptirler (56).

Bu alt grupların her biri farklı fizyolojik fonksiyona bağlı farklı etkilere sahiptirler (57). Alfa-1 reseptörleri düz kaslarda kasılma, vasküler düz kaslarda daralma, gözün radyal kas kasılmasında etkilidir. Alfa-2; presinaptik nörondan norepinefrin salınımının engellenmesi, dorsal boynuz aracılığıyla ağrı modifikasyonu ve pankreatik β hücrelerinden insülin salınımının engellenmesinde görev alır (58).

Alfa-2 adreno reseptörlerinin analjezik eylemleri tam olarak aydınlatılmamıştır ve beyin locus coeruleus kısmında yoğunluklarını fazla olduğu saptanmıştır. Alfa-2 adreno reseptörlerinin aktivasyonunun hipnotik ve sedatif etkileri bu sebeptendir. Klonidin ve deksmedetomidinin etki mekanizmaları bunun üzerinden yürüdüğü tahmin edilmektedir (56).

Anestezi olarak alfa-2 agonistlerin kullanımı yeni değildir veteriner hekimler uzun yıllardır detomidin ve ksilazini sedasyon ve analjezide kullanmaktadırlar. Klonidin ile uzun süre konforlu bir sedasyon sağlanmaya başlamıştır daha sonraları ise medetomidinin stereo izomeri daha güçlü bir alfa-2 agonisti olan daha güçlü ve konforlu sedasyon sağlayan deksmedetomidin yer almaya başlamıştır. Deksmetomidinin alfa-2;alfa-1 oranı 1620;1 iken klonidinin bu oranı 220;1'dir. Deksmetomidin 8 katlı daha spesifik bir etki sağladığı gösterilmiştir (59).

Deksmetomidin çok düşük ve çok yüksek dozlarda hem alfa-1 hem alfa-2 adrenerjik etki gösterirler. Orta dozlarda (10 ile 300 μ g/kg) yüksek seviyede alfa-2 seçiciliği vardır ve bu bir avantaj sağlar (60). Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon için tasarlanan bu maddeler yoğun bakım uzmanlarının beklentilerini büyük ölçüde karşılamıştır (61). Bradikardi ise deksmedetomidinin en çok bilinen yan etkisidir (62) Hem klonidin hem de deksmedetomidin endoskopik işlemler ve çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisinde büyük yarar sağlamaktadır (63- 64). Bununla birlikte kaygı, ağrı, korku, gastro intestinal reaksiyonlar deneklerin endoskopik işlemler sırasında

daha az kooperatife neden olmaktadır, dolayısıyla ERCP' de sedasyonun rolü önemlidir (65-66).

ERCP işlemi esnasında OS gevşemesi komplikasyonların azalmasına sağlayabilir. Görüntüleme işlemi esnasında komplikasyonlar oluşabilir. Klinik ortamda yapılan işlemin konforu ve güvenliği açısından farmakolojik ajanlarla işlemin desteklenmesi önemli oranda riskleri azaltabilir.

Midazolam da sedasyonda yaygındır fakat hızlı başlangıç, durgun etki, benzodiazepinlerin solunum baskılaması, gecikmiş iyileşme gibi yan etkilerinden dolayı (67) yoğun bakım ünitelerinde klonidin ve deksmedetomidine yönelimi artırmıştır (68). 2013'te yayınlanan bir makalede Japonya'da lokal anestezi altında endoskopik tedavi için deksmedetomidin onay almıştır (69).

Nitrik oksit (NO), ilk keşfedildiğinde endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak nitelendirilmiş ve günümüzde birçok memeli hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenlediği anlaşılmıştır. NO, L- argininin NOS (nitrikoksit sentetaz) enzimi aracılığıyla oksijenle reaksiyona girerek L-sütrulin ve NO oluşturmasıyla açığa çıkar. Oluşan NO bileşiği guanilat siklazı aktive eder ve s-GMP oluşturur. Hücre içinde artan s-GMP konsantrasyonu protein kinaz G (PKG) ve iyon kanallarını aktive eder ve düz kasların gevşemesini sağlar.

Başlarda sadece EDRF olarak tanımlanan NO'in yapılan araştırmalar özellikle l-arginin analogu olarak tanımlanan (L-NAME, L-NNA) NOS inhibitörleri, enzimi değişik oranlarda inhibe etmekte olduğu ve endotel kaynaklı NOS'nin inhibisyonu vazokonstriksiyon ve sonucunda hipertansiyona neden olduğu ortaya çıkmıştır (70).

Yohimbin, güçlü selektif alfa-2 reseptör antagonistidir. Presinaptik alfa-2 reseptörlerini bloke ederek antagonist etkisini gösterir (71). Yohimbinin klinik anlamda tedavide kullanımı sık değildir, daha çok deneysel amaçlı olarak adrenerjik reseptörlerin varlığının tespiti, afineteleri varsa alt gruplarının aydınlatılması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (72). Tabi ki klinikte hiç kullanılmıyor değil, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanım alanı vardır (73).

Yohimbin etkilerini alfa-2 reseptörleri üzerinden gösterdiği için tedavi devam ederken sıklıkla hipertansiyon, uykusuzluk, baş ağrısı gibi yan etkiler gözlemlenir, bu açıdan istenmeyen bir durumdur. Bizim çalışmamızda da in vitro ortamda klonidin ve deksmedetomidinin gevşetici etkilerini aydınlatmak için alfa-2 reseptör blokleri olarak yohimbin kullanılmıştır fakat hem deksmedetomidinin hemde klonidinin gevşetici yanıtlarında anlamlı bir azalmaya sebep olmamıştır bu açıdan bakıldığında oddi sfinkterindeki gevşetici mekanizmada alfa-2 reseptörlerinin etkilerinin düşük olduğu düşünülebilir.

Klonidinin nazal dekonjestan olarak geliştirilmesi imidazolin reseptörlerinin de keşfini beraberinde getirmiştir.1977 yılında Karpnanen ve arkadaşları klonidinin, histamin reseptörlerine afinitesi olan, non-adrenerjik olarak tanımlanan bağlanma bölgelerine bağlanan bir madde olduğunu ileri sürmüşlerdir (74). Farklı bir çalışma da adrenerjik reseptörlerin fizyolojik ligandı olan noradrenalin direk olarak rostral ventrolateral medullaya (RVLM) enjekte edildiğinde klonidinin hipotansif etkisini arttırmadığının gösterilmesi, santral hipotansif etkilerinin sadece alfa-2 adrenerjik reseptörlerle açıklanamayacağını göstermiştir. Klonidin, moksonidin, rilmedin gibi sempatik tonusu azaltarak kan basıncını düşüren maddelerin bir antagonist ile bloke edilmedikleri halde ortama simetidin ilave edilmesiyle trombosit agregasyonu, mide asit sekresyonu gibi etkilerini gerçekleştiremedikleri gözlemlenmiştir. Bunların sonucunda sadece adrenerjik bağlanma bölgelerinin olmadığı bunun dışında non-adrenerjik bağlanma bölgelerinin olduğu düşünülmüş ve bu bölgelere imidazol bağlanma bölgeleri veya imidazolin reseptörleri denilmiştir (75).

İmidazolin reseptörleri biyokimyasal yapıları ve fonksiyonlarına göre alt grupları ayrılmıştır; I₁, I₂ ve I₃ olmak üzere şimdilik 3 çeşidi tanımlanmıştır (76). I₁; reseptörleri en yoğun olarak beyin sapında bulunur. Plazma membranlarının dış yüzeyine lokalizedir, adrenal medulla, böbrek ve trombositlerde de rastlanır. Kan basıncı regülasyonunda rol oynar (77). I₂ reseptörü; Hem beyinde hem periferde lokalizedir. Yapılan son çalışmalarda depresyon, ağrı, bağımlılık, Alzheimer gibi birçok SSS hastalıkta rolü olduğu gösterilmiştir (74). I₃ reseptörü; pankreatik β

hücrelerinden insülin sekresyonundan sorumludur. Atipik imidazolin reseptörü de denilmektedir (78).

İmidazolin reseptörlerinin varlığı agmatinin endojen ligand olarak tanımlanmasını sağlamıştır. Klonidini uygulandığı bölgeden uzaklaştırması sebebiyle ilk olarak “clodine displacing substance” olarak nitelendirilmiştir. Vücutta önemli fonksiyona sahiptir. Agmatin SSS’de sinir hücresinde arjinin dekarboksilaz aracılığıyla sentezlenir, akson ucunda depolanır, akson ucundan depolarizasyon sonucu presinaptik aralığa salınır ve yıkıma uğrar. Seçici olarak presinaptik uçtan geri alınır. Özelliklerinin beyindeki diğer nörotransmitterlere benzerlik göstermesi nedeniyle yeni bir nörotransmitter ve nöromodülatör olarak nitelendirilir (79-81).

Agmatin alfa-adrenerjik ve imidazolin reseptörlerine bağlanan bir liganddır, alfa-2 adrenerjik reseptörlere yüksek afiniteyle bağlanır (82). Agmatin geniş bir farmakolojik etkiye sahiptir. Antiinflamatuvar, morfin yoksunluğu semptomlarını baskılayıcı, amidepresan, nöroprotektif ve bilişsel fonksiyonları artırıcı etkinliğe sahiptir. Agmatin nikotinik kolinerjik, serotonerjik 5-HT3 ve glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke eder ve NOS inhibitörüdür. Bu sebepten ötürü deney aşamasından agmatinin de kullanılması alfa-2 adrenerjik reseptörler ve yollarla ilgili olarak farklı yorumlar getirmemizi sağlayabilirdi. İleri ki çalışmalarda bu farmakolojik ajanın da deney maddesi olarak kullanılması daha aydınlatıcı cevaplar getirebilir.

Sari.R ve arkadaşları tarafında bir başka canlı türünde oddi sfinkteri gevşeme cevapları aranmış, tavşan oddi sfinkterinde NO-siklikGMP yolağının kullanılarak VIP (vazo intestinal peptid) salıvermesine sebep olduğunu ve oddi sfinkterinde gevşeme meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir (83). Yamamoto ve arkadaşlarının çalışmasını ise nane yağının OS üzerine direkt püskürtülmesine istinaden OS üzerinde gevşetici bir etki gözlemlenmemiştir hatta istenmeyen yan etkiler oluşmuştur (84).

Bağcıvan ve arkadaşlarının bir çalışmasında, karbakolle kastırılmış koyun OS Dietilamin/Nitrikoksit (DEA/NO) ekleyerek gevşetici etki gözlemlemişlerdir (85). Çakmak ve arkadaşları koyun OS’inde yaptıkları çalışmada ataciguat, zaprinast,

NOC-18 isimli farmakolojik ajanlarla gevşetmeyi denemişler ve olumlu yanıtlar almışlardır. OS'de gevşeme gözlemlenmiş NOC-18 ve ataciguatın anlamlı olarak zaprinastan fazla gevşeme yaptığını gözlemlenmişler. Yolak olarak NO/siklikGMP yolağını kullanarak gevşetici etki gösterdiklerini çalışmalarında belirtmişlerdir, bu bilgiler çalışmamızı destekleyici niteliktedir (86).

Klonidin alfa-2 reseptörleri yanında imidazolin reseptörlerine de bağlanmaktadır. Antihipertansif etkiyi yalnızca alfa-2 reseptör agonistliği üzerinden mi yoksa kısmen ya da tamamen imidazolin reseptörleri tarafından mı düzenlediği tam olarak aydınlatılmamıştır. Alfa-2 reseptör geni etkisizleştirilmiş farelerde klonidin antihipertansif etkilerini gösterememesi bu reseptörlerin kan basıncı üzerinde anahtar role sahip olduklarını destekler niteliktedir (22).

Bizim çalışmamızda klonidin ve deksmedetomidin 10^{-6} Mol/l karbakol ile kastırılmış koyun OS şeritlerinde konsantrasyona bağlı gevşemeler yaptılar. Klonidin yaptığı gevşemeler, deksmedetomidinin yaptığı gevşemelerden daha fazla idi. Hem klonidin'in yaptığı gevşemeler ve hem de deksmedetomidin'in yaptığı gevşemeler non-selektif imidazolin-1 reseptör antagonisti ve alfa-2 reseptör antagonisti olan idazoksan ile büyük oranda antagonize edildi. Buna karşılık sadece alfa-2 reseptör antagonisti olan yohimbin bu gevşemelerde (hem klonidin'in yaptığı hem de deksmedetomidin'in yaptığı) anlamlı bir değişikliğe yol açmadı. Bu da bize klonidin ve deksmedetomidinin koyun OS'inde yaptığı gevşemelerin büyük oranda imidazolin-1 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiğini, klonidin ve deksmedetomidinin koyun OS'inde alfa-2 adrenerjik reseptörleri uyarmasının bu dokuda çok fazla etkiye yol açmayacağını gösterir.

Klonidin ve deksmedetomidinin yaptığı gevşemelerin non-spesifik NOS inhibitörü L-NAME varlığında tekrarlanması sonucunda ise her iki ilaç için de L-NAME'in gevşemeler üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu ama deksmedetomidin + L-NAME verilen dokuda bu gevşemelerde azalmanın anlamlı olmadığını tespit ettik. Klonidin + L-NAME verildiğinde ise gevşemelerdeki azalmanın anlamlı olarak fazla

olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar bize özellikle klonidinin koyun OS'inde yaptığı gevşemelerde kısmen NO sentez ve/veya salınımının da rolü olabileceğini gösterir.

Yapılan bu çalışmada elektriksel alan uyarısı uygulanarak bu ilaçların indirek etkisinin olup olmadığına bakmak ya da s-GMP düzeylerini ölçmek veya NO metre ile direkt salınımının ölçülmesi, sonuçların ne kadarının NO yolağına ait olduğu hakkında fikir edinmemizi sağlayabilirdi. İleriki çalışmalarımızda bu yönde çalışmalar yapmayı planlamaktayız.

Sonuç olarak klonidin ve deksmedetomidin, bizim çalışmamızda koyun OS'u üzerinde konsantrasyona bağlı gevşemeler yaptı. Klonidinin yaptığı gevşemeler deksmedetomidin'in yaptığı gevşemelerden daha fazla idi. Bulduğumuz sonuçlar bu gevşemelerin büyük oranda imidazolin-1 reseptörleri aracılığıyla olduğunu kısmen de özellikle klonidin için NO sentez ve/veya salınımına bağlı olduğunu düşündürür. Neticede özellikle klonidin olmak üzere hem klonidin ve hem de deksmedetomidin ERCP'ye bağlı işlemlerden önce OS'i gevşetmek amacı ile gevşetici ajanlar olarak kullanılabilirler gibi görünmektedirler. Elbette ki bu sonuçları doğrulamak için ileri klinik çalışmalar yapmak ve bu ilaçların OS'i üzerindeki gevşetici etkilerinin insan OS'inde de olup olmadığının test edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ponce J, Garrigues V, Pertejo V. Effect of intravenous glucagon and glucagon-(1-21)-peptide on motor activity of sphincter of Oddi in humans. *Dig Dis Sci.* 34:61–64, 1989.
2. Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterialsmooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 288(5789):373376, 1980.
3. Talmage EK, Hillsley K, Kennedy. Identification of thecholinergicneurons in guineapigsphincter of Oddiganglia. *J. AutonNervSys* 1997; 64: 12–8.
4. Sarac B, Durmus N, Bagcivan I. Investigation of relaxanteffects of newagents affect in nitricoxide/cyclicguanosinmonophosphate pathway on sheep oddi sphincter. *Pancreas* 2010; 39(6): 875-8.
5. Wells DG, Talmage EK, Mawe GM. Immunohistochemicalidentification of neurons in ganglia of theguineapigsphincter of Oddi. *J CompNeurol* 1995; 352(1): 106-16.
6. Sarac B, Durmus N, Altun A, Turan M, Kaya T, Sencan M, Bagcivan I. Effectsof cannabinoidagonists on sheepsphincter of oddi in vitro. *Pancreatology.* 2011; 11(4): 428-33.
7. Freeman ML. Understanding risk factor sanda voiding complications with endoscopic retrograd echolangiopancreatography. *CurrGastroenterolRep.* 2003; 5(2): 145-53.
8. Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo-controlledtrial of glyceryltrinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88:1178-82.
9. Brayfield, A, ed. (13 January 2014). “Clonidine” *Martindale: The Complete Drug Reference.* London, UK: PharmaceuticalPress. Retrieved 28 June 2014.
10. Neil, MJ (November 2011). & quot; Clonidine: clinical pharmacology and therapeuticuse in painmanagement. & quot; *Current Clinical Pharmacology* 6 (4): 280–7.
11. Kamibayashi T. Maze M. Clinicaluses of α_2 adrenergicagonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-9.

12. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic α_2 adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69: 818-22.
13. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Lyman L. Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha-2 adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 198; 150: 914.
14. Asai T, Mapleson WW, Power I. Different ile effects clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* 1997; 78: 301-7.
15. Rubinoff MJ, Piccione PR, Holt PR. Clonidine prolongs human small intestine transit time: Use of the lactulose-breath hydrogen test. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 372-4.
16. Bauer GE, Hellesstrand KJ. Pseudo-obstruction due to clonidine (short report) *Br Med J* 1976; 1: 769.
17. Stieger DS, Cantieni R, Frutiger A. Acute colonic pseudo obstruction (Ogilvie's syndrome) in two patients receiving high dose clonidine for delirium tremens. *Intensive Care Med* 1997; 23: 780-2.
18. Arıncı K, Elhan A: *Anatomi (Cilt 1)*. Gunes Kitabevi, Ankara, 1995.
19. Moore KL, Dalley FD: *Clinically Oriented Anatomy*. 4. Baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1992.
20. Borley NR: Hepatobiliary system. In: William PL (Ed.), *Gray's anatomy*, 39. Baskı, Churchill-Livingstone, London, 2005, s:1227-1230.
21. Elta GH. Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct micro lithiasis in acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1023-6.
22. Goodman & Gilman, *Tedavinin farmakolojik temeli*, Laurence L Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker.
23. Herbert MK, Goldbrunner SR, Holzer P, Roewer N. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the guinea pig ileum in vitro. *Anesthesiology* 2002; 97: 1491-9.
24. MacMillan LB(1), Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. Central hypotensive effects of the alpha-2 adrenergic receptor subtype. *Science*. 1996 Aug 9; 273(5276):801-3.

25. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonist sand anaesthesia. Br J Anaesth. 1993 Jul;71(1):108-18. Review.
26. Prof.Dr.S.Oğuz Kayaalp; Akılcı Tedavi Yönünden ,Tıbbi Farmakoloji;2012
27. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. Anesthesiology. 2000 Nov;93(5):1345-9.
28. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patient sunder going abdominal hysterectomy. AnesthAnalg. 1992 Dec;75(6):940-6.
29. Tobias JD. Controlled hypotension in children: A critical review of available agents. Pediatric Drugs 2002; 47:439-53.
30. Laurence L. Brunton, John S.Lazo, Keith L Parker. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11/E.2009 ISBN;0-07-142280-3
31. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. Drugs. 2000 Feb;59(2):263-8; discussion 269-70.
32. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, LimbirdLE. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit andrun" gene target in greveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. ProcNatlAcadSci U S A. 1997 Sep2;94(18):9950-5.
33. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. Anesthesiology. 1992 Dec;77(6):1125-33.
34. Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. Curr Opin Crit Care. 2001 Aug;7(4):221-6.
35. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. Br J Anaesth 1999 Sep;83(3):372-80
36. Bobik A, Dilley R, Kanellakis P. Sympatho-adrenal mechanisms regulating cardiovascular hypertrophy in primary hypertension: a role for rilmenidine JHypertens Suppl. 1998 Aug;16(3):S51-

37. Goldstein JM, Knobloch-Litwin LC, Malick JB. Behavioral evidence for beta-adrenoceptor subsensitivity after subacute antidepressant / alpha2-adrenoceptor antagonist treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1985 Jun;329(4):355-8.
38. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752.
39. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. 1974; 20:148–51.
40. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-8.
41. *Genel Tıp Derg* 2016;26(2):53-57
42. Badalov N, Tenner S, Baillie J. The Prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis. *JOP.* 10(2):88-97, 2009.
43. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 48:1–10, 1998
44. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 101:139–47, 2006
45. Cotton PB, Lehman G, Vennes J. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 37:383–93, 1991.
46. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 54:425-34, 2001.
47. Das A, Singh P, Sivak MV Jr. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc* 65(7):960-8, 2007
48. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 42(6):503-15, 2010.

49. Elfant AB, Bourke MJ, Alhalel R. A prospective study of the safety of endoscopic therapy for choledocholithiasis in an out patient population. *Am J Gastroenterol* 91:1499–502, 1996.
50. Rochester JS, Jaffe DL. Minimizing complications in endoscopic retrograde cholangio pancreatography and sphincterotomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 17(1):105-27, 2007.
51. Coppola R, Riccioni ME, Ciletti S. Analysis of complications of endoscopic sphincterotomy for biliary stones in a consecutive series of 546 patients. *SurgEndosc.* 11:129–32, 1997
52. Stapfer M, Selby RR, Stain SC. Management of duodenal perforation after endoscopic cholangiopancreatography and sphincterotomy. *AnnSur* 232:191–8, 2000.
53. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*34:293–8, 2002.
54. Van den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125:442–7, 1996.
55. Mehal WZ, Culshaw KD, Tillotson GS. Antibiotic prophylaxis for ERCP: a randomized clinical trial comparing ciprofloxacin and cefuroxime in 200 patients at high risk of cholangitis. *Eur J GastroenterolHepatol*7:841–5, 1995
56. Ralph Gertler, MD, H. Cleighton Brown, MD, Donald H. Mitchell. MD, and Erin N. Silvius, MD; Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent;2001;14:13-21).
57. Afsani N. Clinical application of dexmedetomidine. *S Afr J Anaesthesiol Analg.* 2010;16:50-56.
58. Joseph A. Giovannitti, Jr, DMD,* Sean M. Thoms, DMD, MS,† and James J. Crawford, DMD. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications; *Anesth Prog* 62:31–38 2015)
59. Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985;359:177–182.

60. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136–1142
61. Barbas CSV, Matos GFJ, AmatoMBP,Carvalho CRR: Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 952168.
62. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al: SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489–499.
63. Yao K, Uedo N, Muto M, et al. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer* 2017;20(Suppl 1):28–38
64. Kumar S, Asrani SK, Kamath PS. Epidemiology, diagnosis and early patient management of esophagogastric hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:765–82.
65. Moon SH. Sedation regimens for gastrointestinal endoscopy. *Clin Endosc* 2014;47:135–40.
66. Horsley-Silva JL, Vargas HE. Gastrointestinal endoscopy in the cirrhotic patient. *ExpertRevGastroenterolHepatol* 2015;9:1005–13.
67. Tsai HC, Lin YC, Ko CL, et al. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2015;10:e0117585.
68. Nishizawa T, Suzuki H, Sagara S, et al. Dexmedetomidin eversus midazolam for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *DigEndosc* 2015;27:8–15
69. Lowenstein CJ, Dinerman, JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Inter Med* 1994; 120; 227-37
70. Dr.Yusuf Türköz, Dr. Elif Özerol. Nitrik oksit'in patolojik etkileri: *Journal of Turgut Özal Medical Center*4(4):1997

71. Guay AT, Spark RF, Jacobson J, Murray FT, Geisser ME. Yohimbine treatment of organic erectile dysfunction in a dose-escalation trial. *Int J Impot Res.* 2002;14:25-31.
72. Adams H.B. Adrenergic and Antiadrenergic drugs: In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Section 3; Drugs acting on the autonomic and somatic nervous systems. pp.73. Edited by N.H. Booth, L.E. McDonald. 1993.
73. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998;159:433-6.
74. Head GA, Mayorov DN. (2006). Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovas Hematol Agents Med Chem*, 4 (1): 17-32.
75. Raasch W, Schafer U, Chun J, Dominiak P. Biological significance of agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites. *Br J Pharmacol.* 2001;133:755-780.
76. Hudson AL, Gough R, Tyacke R, Lione L, Lalies M, Lewis J, Husbands S, Knight P, Murray F, Hutson P, Nutt DJ. (1999). Novel selective compounds for the investigation of imidazoline receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 881: 81-91.
77. Halaris A, Piletz JE. (2003). Relevance of imidazoline receptors and agmatine to psychiatry. *Ann N Y Acad Sci*, 1009: 1-20.
78. Anderson NJ, Lupo PA, Nutt DJ, Hudson AL, Robinson ES. (2005). Characterization of imidazoline I2 binding sites in pig brain. *Eur J Pharmacol*, 519; 68-74
79. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science.* 1994;263(5149):966-969.
80. Li G, Regunathan S, Reis DJ. Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rat brain. *Ann NY Acad Sci.* 1995;763:325-329.
81. Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21:187-193.
82. Gonzalez C, Regunathan S, Reis DJ, Estrada C. Agmatine is an endogenous modulator of noradrenergic neurotransmission in the rat tail artery. *Br J Pharmacol.* 1996;119:677-684.
83. Sari R, Peitl B, Kovacs P, et al. Cyclic GMP-mediated activation of a glibenclamide-sensitive mechanism in the rabbit sphincter of oddi. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 514-520.
84. Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N. Efficacy of peppermint oil as an antispasmodic during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol Hepatol* 21(9):1394-8, 2006.
85. Bagcivan I, Kaya T, Turan M. Comparative relaxant effects of YC-1 and DEA/NO on the sheep sphincter of Oddi. *Pancreatology.* 6(3):215-9, 2006.

86. akmak E, Ynem , Saraç B, Parlak M, elik C, Ataseven H, et al.
Comparative relaxant effects of ataciguat and zaprinast on sheep sphincter of
Oddi. Balkan Med J 2016;33:453-7



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	RABİA GÖKÇE CANER TAKCI
Doğum Yeri ve Tarihi	SİVAS 1989
Medeni Hali	EVLİ
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Eczanesi
E-posta Adresi	rgcaner@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas FEN LİSESİ, 2006
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 2012
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 2017
Ünvan	Eczacı

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi	Hastane Eczacısı ; 2013-2017
-------------------------	------------------------------

