

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

**KLONİDİN, DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAM'IN NORMAL VE  
PERİTONİTLİ SIÇAN KOLON PERİSTALTİK HAREKETLERİ ÜZERİNE  
OLAN İNHİBİTÖR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**EMRE ÇOLAKOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD.DOÇ.DR. BÜLENT SARAÇ**

**SİVAS  
2009**

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Tijen Kaya Temiz

Üye: Doç. Dr. Sinan Gürsoy

Üye: Yard. Doç. Dr. Bülent Saraç

Bu tez çalışması, 25/06/2009 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Tijen KAYA TEMİZ  
SAğLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24/09/2008 tarih ve 007 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre yazılmıştır.

## ÖZET

### KLONİDİN, DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAM'IN NORMAL VE PERİTONİTLİ SIÇAN KOLON PERİSTALTİK HAREKETLERİ ÜZERİNE OLAN İNHİBİTÖR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Emre ÇOLAKOĞLU

Yüksek Lisans Tezi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Bülent SARAÇ

2009, 60 sayfa

Bu deneysel çalışmada, genellikle yoğun bakımda sedasyon amacı ile kullanılan deksmedetomidin, midazolam ve klonidinin normal ve peritonitli sıçan kalın barsak motilitesi üzerindeki inhibitör etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda her birinde 8 adet erkek Wistar-Albino cinsi erişkin rat içeren 2 grup oluşturuldu. 1. grup olan kontrol grubuna sham operasyonu yapıldı. 2. grupta (peritonit grubu) dokular alınmadan 24 saat önce çekum ligasyonu ve delme (CLP) yöntemi ile peritonit oluşturuldu. Operasyonlardan 24 saat sonra her iki gruptaki sıçanlar intraperitoneal tiyopental enjeksiyonu ile öldürülerek karınları açıldı proksimal kolon ve distal kolon dokuları alınıp Krebs Bikarbonat solüsyonu içinde çevre dokularından ve barsak içeriklerinden temizlenerek 1 cm'lik preparatlar halinde kesildi. Kesilen preparatlar 37 °C de ısıtılan ve % 95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılan organ banyosuna asılarak KCl ile kastrıldıktan sonra, spontan kasılma yanıtları ve spontan kasılmalar üzerine deksmedetomidin, midazolam ve klonidin'in inhibitör etkilerine bakıldı.

Çalışmamızda KCl yanıtlarında her 2 grupta ve proksimal ve distal kolon arasında anlamlı bir fark yoktu. Spontan kasılmalar yönünden proksimal kolonun spontan kasılmaları distal kolona göre daha fazlaydı ve peritonitli grupta kontrol grubuna göre spontan kasılmalar daha fazlaydı. İlaçların etkileri hem kontrol hem de peritonitli grupta konsantrasyona bağlı olarak spontan kasılmalarda inhibitör özellikteydi. Bu inhibitör etkiler kontrol grubunda peritonitli gruba göre daha fazlaydı. Her grup ve her dokuda da bu 3 ilacın spontan kasılmalar üzerinde inhibitör etki bakımından en güçlüsü deksmedetomidin ve distal kolon peritonitli grup hariç (burada

klonidin ve midazolam benzer inhibitör etki yapmışlardı) en zayıfı da klonidindi. Bu sonuçlar bize spontan aktiviteleri azaltma ve önleme açısından özellikle kontrol gruplarında deksmedetomidinin diğerlerine göre daha etkili olduğunu ve yoğun bakımdaki ishallerde (peritonit veya değil) bu 3 ilacın da kullanılabileceği ama deksmedetomidinin diğerlerine göre daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Deksmetomidin, Midazolam, Klonidin, Peritonit, Spontan kasılmalar, Yoğun bakım

## ABSTRACT

### COMPARISON OF INHIBITOR EFFECTS OF CLONIDINE, DEXMEDETOMIDINE AND MIDAZOLAM ON COLON MOTILITY OF RATS, IN EITHER THE PRESENCE OR ABSENCE OF PERITONITIS.

Emre ÇOLAKOĞLU

Master of Science Thesis, Department of Pharmacology

Supervisor : Assist. Prof. Dr. Bülent SARAÇ

2009, 60 pages

In this experimental study, the inhibitor effects of dexmedetomidine, midazolam and clonidine, generally used for sedation in intensive care units, on rat colon motility in control and peritonitis groups were investigated.

Sixteen male wistar-albino rats were divided in two groups (eight in each) in this study. The first group consisted of sham surgical controls that underwent the same procedure as the peritonitis group. Rats in the second group underwent cecal puncture and ligation. At the second laparotomy, 24 h later, the rats were killed by thiopental sodium injection. The abdomen was opened with a midline incision and proximal and distal colon were removed and placed in previously aerated (95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>) Krebs-bicarbonate solution. Proximal and distal colon segments with 1 cm thickness were placed in circular direction in a 10 mL tissue baths, filled with pre-aerated Krebs Bicarbonate solution (KBS) at 37°C. By this way, after KCl contraction responses, spontaneous contraction responses, and inhibitor effects of dexmedetomidine, midazolam and clonidine on spontaneous contractions were evaluated.

In our study, contractions induced by 80 mmol/L KCl were not significantly different between the peritonitis group and the control group. The amplitude of spontaneous contractions of proximal colon was higher than distal colon. Also the amplitude of spontaneous contractions of peritonitis group was higher than control group. Dexmedetomidine, midazolam and clonidine inhibited spontaneous contractions of colon strips in both peritonitis and control groups. This inhibitor effect was prominent in control group. In case of inhibitor effect on colon motility, in all groups and tissues, although the most powerful drug was dexmedetomidine, the feeblest drug

was clonidine. Distal colon was the only exception of this generalization. The inhibitor effects of midazolam and clonidine was similar in distal colon.

These results suggest that Dexmedetomidine is more effective than other drugs in inhibition of spontaneous contractions, especially in control groups and these drugs, especially dexmedetomidine, may be used for the patients with diarrhea in intensive care units.

**Key Words:** Dexmedetomidine, Midazolam, Clonidine, Peritonitis, Spontaneous contractions, Intensive care unit.

## TEŐEKKÖR

Tezimi yazmamda katkıda bulunan tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Bülent SARAÇ'a Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Tijen KAYA TEMİZ'e, çalışmalarım sırasında katkısını esirgemeyen Doç.Dr. İhsan BAĞCIVAN'a, Doç. Dr. Sinan GÜRSOY'a Yrd.Doç.Dr. Ziyet ÇINAR'a, Vet.Dr. Yücel YALMAN'a ve Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Öğretim elemanlarına teşekkür ederim.



# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALARDİZİNİ.....	xv
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Barsak Anatomisi.....	3
2.1.1 İncebarsaklar.....	3
2.1.2Kalın Barsak Anatomisi.....	4
2.2 Gastrointestinal Motilitenin Kontrolü.....	6
2.2.1 Gastrointestinal Motilitenin Hormonal Kontrolü.....	6
2.2.2 Gastrointestinal Motilitenin Sinirsel Kontrolü.....	6
2.2.3Peristaltizm.....	8
2.3 Periton.....	9
2.4 Peritonit.....	11
2.4.1 Primer Peritonitler.....	16
2.4.2 Sekonder Peritonitler.....	16
2.4.3 Tersiyer Peritonitler.....	17
2.4.4 Karın İçi Abseler.....	17
2.5 Deksmetomidin.....	18
2.5.1 Fizikokimyasal Özellikleri.....	18
2.5.2 Farmakokinetik Özellikleri.....	19
2.5.3 Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	20
2.5.4 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	20
2.5.5 Solunum Sistemine Etkileri.....	22
2.5.6 Diğer Sistemlere Etkileri.....	22
2.5.7 Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları.....	22

2.6 Midazolam.....	22
2.6.1 Fizikokimyasal Özellikleri.....	23
2.6.2 Farmakokinetik Özellikleri.....	24
2.6.3 Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	24
2.6.4 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	25
2.6.5 Solunum Sistemine Etkileri.....	25
2.6.6 Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları.....	26
2.7 Klonidin.....	26
2.7.1 Fizikokimyasal Özellikleri.....	27
2.7.2 Farmakokinetik Özellikleri.....	27
2.7.3 Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	28
2.7.4 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	28
2.7.5 Solunum Sistemine Etkileri.....	29
2.7.6 Diğer Sistemlere Etkileri.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1 Deney Hayvanlarının Seçimi.....	30
3.2 Cerrahi İşlem.....	30
3.3 Hayvanların Dokularının Alınması ve Deneylere Hazırlanışı.....	32
3.4 Deneylerde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar.....	33
3.5 Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler.....	33
4.BULGULAR.....	34
4.1 KCl Kasılma Yanıtları.....	34
4.2 Spontan Kasılma Yanıtları.....	34
4.2.1 Amplitüd.....	34
4.2.2 Frekans.....	34
4.3 Klonidin, Deksmetomidin ve Midazolam'ın Spontan Kasılmalar Üzerindeki İnhibitör Etkileri .....	34
4.3.1 Proksimal Kolon .....	35
4.3.2 Distal Kolon .....	35
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46

KAYNAKLAR.....49

ÖZGEÇMİŞ.....60

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.1.** Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı

**Şekil 1.2** Deksmetomidin'in Farmakokinetiği

**Şekil 1.3** Midazolamın Kimyasal Yapısı

**Şekil 1.4** Klonidinin kimyasal yapısı

**Şekil 4.1** Sıçan proksimal ve distal kolonunda kontrol ve peritonit gruplarından alınmış dokulardaki 80 mM KCl kasılma yanıtları.

**Şekil 4.2.1** Sıçan proksimal ve distal kolonunda kontrol ve peritonit gruplarından alınmış dokulardaki spontan kasılma yanıtları (Amplitüd). \*  $p<0,05$ .

**Şekil 4.2.2** Sıçan proksimal ve distal kolonunda kontrol ve peritonit gruplarından alınmış dokulardaki spontan kasılma yanıtları (Frekans). \*  $p<0,05$ .

**Şekil 4.3** Sıçan proksimal ve distal kolonda her iki grupta deksmedetomidin'in spontan kasılma yanıtları üzerine inhibitör etkisi (Amplitüd ve Frekans). \* kontrol grubuna göre  $p<0,05$ .

**Şekil 4.4** Sıçan proksimal ve distal kolonda her iki grupta midazolam'ın spontan kasılma yanıtları üzerine inhibitör etkisi (Amplitüd ve Frekans). \* kontrol grubuna göre  $p<0,05$ .

**Şekil 4.5** Sıçan proksimal ve distal kolonda her iki grupta klonidin'in spontan kasılma yanıtları üzerine inhibitör etkisi (Amplitüd ve Frekans). \* kontrol grubuna göre  $p<0,05$ .

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 4.1** Proksimal ve distal kolonda her iki grupta (kontrol ve peritonit) KCl kasılma yanıtları ve spontan kasılma yanıtları (amplitüd ve frekans). \* proksimal kolon kontrol grubu, distal kolon kontrol ve peritonit gruplarına göre  $p<0,05$ . \*\* proksimal kolon kontrol grubuna, proksimal kolon peritonit ve distal kolon peritonit grubuna göre  $p<0,05$ . \*\*\* proksimal kolon kontrol grubuna, proksimal kolon peritonit ve distal kolon kontrol gruplarına göre  $p<0,05$

**Tablo 4.2** Deksmetomidin, midazolam ve klonidin'in proksimal ve distal kolonda her iki grupta (kontrol ve peritonit) amplitüde göre  $[10^{-4} \text{ M}]$  'da yaptığı % inhibisyon yanıtları. \* kontrol grubuna göre  $p<0,05$ .

**Tablo 4.3** Deksmetomidin, midazolam ve klonidin'in proksimal ve distal kolonda her iki grupta (kontrol ve peritonit) frekansa göre  $[10^{-4} \text{ M}]$  'da yaptığı % inhibisyon yanıtları. \* kontrol grubuna göre  $p<0,05$ .

## RESİMLER DİZİNİ

**Resim 3.1.** Çekum ligasyonu

**Resim 3.2.** Çekum perforasyonu

**Resim 3.3.** Çekumun manüplasyonu

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- Ach:** Asetilkolin  
**APC:** Kemik iliği kaynaklı antijen sunulan hücreler  
**ATP:** Adenin trifosfat  
**CLP:** Çekum ligasyonu ve delme  
**GALT:** Gut-associated lymphoid tissue  
**IgA:** İmmünglobulin A  
**MALT:** Mucosa-associated lymphoid tissue  
**MODS:** Multipl organ disfonksiyonu sendromu  
**NO:** Nitrik oksit  
**PP:** Peyer plakları  
**SIRS:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu  
**TLR:** Toll like reseptörler  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör- $\alpha$   
**VIP:** Vazoaktif intestinal polipeptit  
 **$\alpha_2$ :** Alfa 2