

Klonidin, deksmedetomidin ve midazolamın normal ve peritonitli sıçan kolon peristaltik hareketleri üzerine olan inhibitör etkilerinin karşılaştırılması

Comparison of inhibitor effects of clonidine, dexmedetomidine and midazolam on normal and peritonitis rat colon motility.

Emre Çolakoğlu, Bülent Saraç, Ahmet Altun, Nedim Durmuş, Tijen Kaya Temiz, İhsan Bağcivan

Yük. Ecz. E. Çolakoğlu, Farmakoloji Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. B. Saraç, Arş. Gör. Dr. A. Altun, Arş. Gör. Dr. N. Durmuş, Prof. Dr. T. K. Temiz, Doç. Dr. İ. Bağcivan), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas.

Özet

Amaç. 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. **Yöntem.** Çalışmamızda her grupta 8 adet rat olan 2 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna sham operasyonu, peritonit grubuna ise çekum ligasyonu ve perforasyonu operasyonu yapıldı. Operasyonlardan 24 saat sonra her iki gruptaki sıçanlar öldürülerek proksimal kolon ve distal kolon dokuları alınıp Krebs Bikarbonat solüsyonu içinde 1 cm'lik preparatlar halinde organ banyosuna asılarak KCl ile kastırıldıktan sonra, spontan kasılma yanıtları ve spontan kasılmalar üzerine deksmedetomidin, midazolam ve klonidin'in inhibitör etkilerine bakıldı. **Bulgular.** Çalışmamızda KCl yanıtları arasında fark yoktu. Proksimal kolonun spontan kasılmaları distal kolona göre daha fazlaydı ve peritonitli grupta kontrol grubuna göre spontan kasılmalar daha fazlaydı. İlaçların üçü de her iki grupta konsantrasyona bağlı olarak spontan kasılmalarda inhibisyon yaptı. 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 en zayıfı da klonidin'di. **Sonuç.** Bu sonuçlar bize spontan aktiviteleri azaltma ve önleme açısından özellikle kontrol gruplarında deksmedetomidinin diğerlerine göre daha etkili olduğunu ve yoğun bakımdaki ishaller hastalarda (peritonit veya değil) bu 3 ilacın da kullanılabileceği ama deksmedetomidinin diğerlerine göre daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Deksmetomidin, midazolam, klonidin, peritonit, spontan kasılmalar, yoğun bakım

Abstract

Aims. 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. **Methods.** Sixteen rats were allocated into two groups (eight in each). The first sham group underwent the same surgical procedure with the peritonitis group. Rats in the second group underwent cecal puncture and ligation. At the second laparotomy, 24 h later the rats were killed. The abdomen was opened and proximal and distal colon were removed and placed in Krebs-bicarbonate solution. Proximal and distal colon segments with 1 cm thickness were placed in circular direction in tissue baths, filled with Krebs Bicarbonate solution (KBS). By this way, after KCl contraction responses, spontaneous contraction responses and inhibitor effects of dexmedetomidine, midazolam and clonidine on spontaneous contractions were evaluated. **Results.** In our study, contractions induced by 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 potent drug was dexmedetomidine, the less was clonidine except in distal colon. The inhibitor effects of midazolam and clonidine was similar in distal colon. **Conclusion.** 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.

Keywords: Dexmedetomidine, midazolam, clonidine, peritonitis, spontaneous contractions, intensive care unit.

Geliş tarihi/Received: 13 Ağustos 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 02 Kasım 2009

İletişim adresi:

Dr. Bülent Saraç, Farmakoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi TR-58140 Sivas. Eposta: saraculent@cumhuriyet.edu.tr

Giriş

Son yıllardaki gelişmelere rağmen intraabdominal enfeksiyonların (ve özellikle peritonitlerin) mortalitesi halen kabul edilemeyecek kadar yüksektir ve peritonit halen cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki mortalite ve morbiditenin en sık rastlanan sebebidir [1]. Peritonit ve sepsis, çeşitli proinflatuar mediyatörlerin aşırı salınımı nedeniyle karın içi organlarda ciddi lokal hasara neden olan patolojik bir durumdur [2]. Peritonitli hastalar da dahil olmak üzere dismotilite yoğun bakım hastalarında en sık rastlanan gastrointestinal semptomdur ve peritonitte en çok düşük hacimli ishale rastlanır [3,4].

Alfa2 (α_2) adrenoseptör agonistleri olan, klonidin ve deksmedetomidin ve bir benzodiazepin olan midazolam, anestezide ve yoğun bakım ünitelerinde sedatif, amnestik, analjezik ve anestezi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır [5,6]. Klonidin α_2 adrenoseptör agonistlerin prototipi olup yaklaşık 30 yıldan beri kullanılmaktadır [7]. Deksmedetomidin ise klonidine göre yeni ve kısmen daha yüksek α_2/α_1 aktivitesine sahip (220:1'e karşılık, 1620:1) ve daha spesifik bir α_2 adrenoseptör agonistidir [8]. Midazolam hipnotik etkisi hızlı başlayan ve tek bolus dozunun etki süresi kısa olan, kritik durumdaki hastalarda sedatif, amnestik ve anksiyolitik olarak da kullanılan bir benzodiazepin türevidir [9]. Farklı hayvan türlerinde ve insanlarda yapılan çalışmalar [10,11] ve klinik gözlemler [12,13] klonidin, deksmedetomidin ve midazolam'ın barsak motilitesi üzerinde inhibitör etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu konuda detaylı çalışmalar olmaması nedeniyle bu 3 ilacın, bu etkiyi nasıl yaptığı tam olarak bilinmemektedir [7].

Yoğun bakımda yatan, peritonitli hastalarda sedatif ve analjezik olarak klonidin, deksmedetomidin ve midazolam yaygın olarak kullanılmaktadır [14]. Özellikle peritonite bağlı ishal gelişen hastalarda sedatif ve analjezik amaçlı bu üç ilacın kullanılması daha uygun olabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız yoğun bakım servislerinde sedatif amaçlı sık olarak kullanılan klonidin, deksmedetomidin ve midazolam'ın normal ve peritonitli sıçan barsağındaki peristaltik hareketler üzerine inhibitör etkilerini karşılaştırmak ve bu açıdan en güçlü olan ajanı belirlemektir.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan onayı alındıktan sonra (Tarih: 08.01.2009 No:145) Şubat 2009-Mayıs 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı koşullarında bakımı yapılan, ağırlıkları 250-350 gr arasında olan, 16 adet (8 tanesi kontrol ve 8 tanesi peritonit grubu olmak üzere) erişkin Winstar Albino türü erkek sıçan kullanıldı. Peritonitli gruptaki sıçanların dokuları alınmadan 24 saat önce çekum ligasyonu ve perforasyonu ile peritonit oluşturuldu [15] ve kontrol grubu sıçanların dokuları alınmadan 24 saat önce ise sham operasyonu yapıldı. Hayvanların operasyondan önce ve sonra istedikleri kadar yemelerine ve su içmelerine izin verildi.

Çalışmamızda peritonit oluşturmak için, daha önce tanımlanan, çekum ligasyonu ve perforasyonu modeli kullanıldı. Bu model 24 saat içinde sepsise neden olan, hiperdinamik ve normotansif peritonit modelidir [15]. Bu modelde sıçanlara anestezik ajan olarak 3 mg/kg im xylazine ve 90 mg/kg im ketamin verildi. Daha sonra sıçanlar supin pozisyonunda yatırıldı ve 2 cm'lik bir abdominal insizyon ile karın açıldı. Peritonitli gruptaki hayvanların (n=8) çekumu ortaya çıkarıldı ve barsak pasajını engellemeyecek şekilde ileoçekal valvin altından 4/0 ipek ile bağlandı. Sonra 18 numaralı iğne ile çekum 1 cm aralıklarla antimezenterik yüzden 3 yerden delindi. Delinen çekumdan feçesin dışarı çıkması için hafifçe sıkıldı. İşlem sona erdikten sonra çekum tekrar karın boşluğuna yerleştirildi ve insizyon 2 tabaka olarak dikildi [15]. Kontrol grubuna ise (n=8) aynı şekilde anestezi uygulandı, laparotomi yapıldı ve çekum manüpile edildi fakat ligasyon ve delme yapılmadı, bu işlemler sonunda çekum karına yerleştirilip 2 tabaka olarak dikildi. Her iki gruptaki hayvanlara da operasyonlardan sonra analjezik amaçlı 4 mg/kg dozunda subkutan carprofen verildi.

Operasyonlardan 24 saat sonra sıçanlar yüksek doz (200 mg/kg) intraperitoneal tiyopental enjeksiyonu ile öldürülerek karınları ortahat insizyon ile açıldı. Proksimal ve distal kolon dokuları alınıp önceden gazlandırılmış Krebs Bikarbonat solüsyonu (içeriği: NaCl: 120 mM, KCl: 4,6 mM, CaCl₂: 2,5 mM, MgCl₂: 1,2 mM, NaHCO₃: 22 mM, NaH₂PO₄: 11,5 mM ve glukoz: 11,5 mM'dir) içinde çevre dokular ve barsak içeriklerinden temizlendi ve 1 cm'lik tüm kat preparatlar halinde kesildi. Kesilen bu preparatlar ilaçların denenmesi için solüsyon içeren 37°C ısıtılan ve %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan 10 ml'lik organ banyosuna karşılıklı 2 uçtan çapraz olarak klipslere asıldı ve alttaki klips organ banyosunun dibine ve üstteki klipsde 4/0 ipek ile Force Displacement Transducer'a asıldı. Dokulara 1,5 gram ön gerilim verildi ve dokular her 15 dakikada bir taze solüsyon ile yıkanarak 1 saatlik dengelenme periyoduna bırakıldı. Doku hareketleri Grass FT 03 poligraf (Quincy, MA) ile kaydedildi. Dengelenme periyodunu ardından spontan kasılmaların amplitüdlerini değerlendirmek amacıyla dokulara 80 mM KCl verildi. Kasılmalar platoya ulaştıktan sonra yıkandı ve 30 dakikalık dengelenme periyodundan sonra klonidin, deksmedetomidin ve midazolam'ın spontan hareketler üzerine konsantrasyona bağlı inhibitör etkilerine bakıldı. KCl kasılma yanıtları mg olarak grafiklendi. Proksimal ve Distal kolonun spontan hareketleri amplitüd ve frekans olarak grafiklendirildi. Amplitüdlere KCl kasılmalarına göre yüzde (%) olarak, frekanslar ise sayı/10 dakika olarak grafiklendirildi. İlaçların spontan kontraksiyonların amplitüd ve frekansları üzerindeki inhibitör etkileri yüzde (%) inhibisyon olarak grafiklendirildi. Deneylerde kullanılan tüm ilaçlar suda çözüldü ve her deney için günlük hazırlandı.

Tüm veriler ortalama±standart hata olarak sunuldu. Gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal Wallis ANOVA testi ile grup içi fark olup olmadığı Tukey testiyle incelendi ve p değerinin 0,05'den küçük olması halinde fark anlamlı kabul edildi.

Bulgular

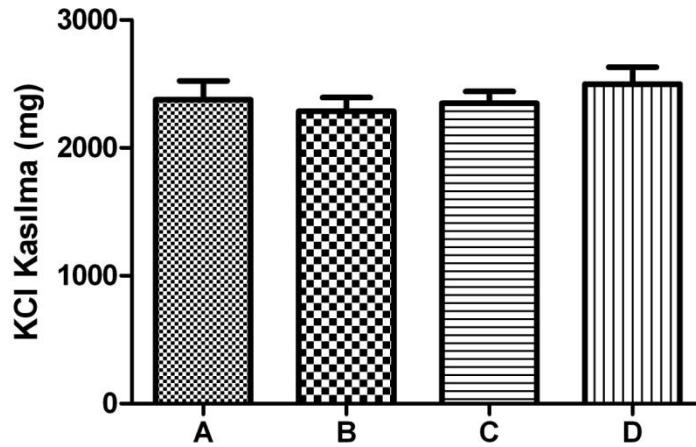
Her iki dokuda, kontrol ve peritonit gruplarında ilk olarak 80 mM KCl ile kasılma yanıtları elde edildi. Hem proksimal kolonda, hem de distal kolonda her iki gruptaki (kontrol ve peritonit) 80 mM KCl ile yapılan kasılma yanıtları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0,05) (Tablo 1, Şekil 1). Daha sonra iki dokudaki kontrol ve peritonit gruplarında spontan kasılma yanıtları hem amplitüd ve hem de frekans açısından incelendi. Spontan kasılmaların amplitüdlere KCl'e göre yüzde (%) olarak hesaplandı.

Spontan kasılmaların frekansları ise 10 dakikada sayı olarak hesaplandı. Hem kontrol grubunda, hem de peritonit grubunda proksimal kolonun spontan kasılmalarının amplitüdüleri ve frekansları distal kolondakilere göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). Aynı zamanda her iki dokunun da (proksimal ve distal kolonun) peritonitli gruplarındaki kasılmaların amplitüdüleri ve frekansları kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$) (Tablo 1, Şekil 2a, 2b).

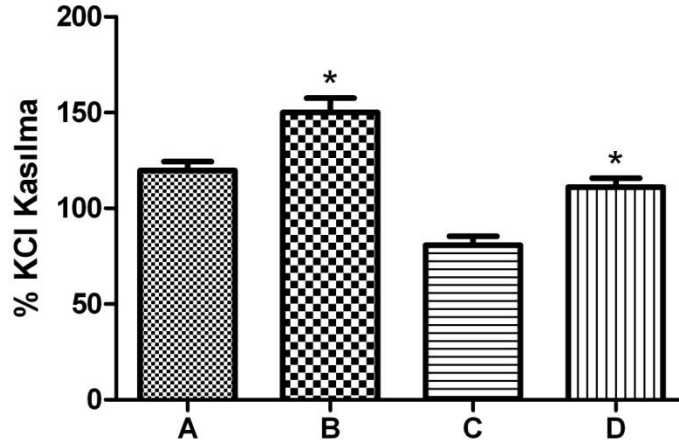
En son olarak da klonidin, deksmedetomidin ve midazolam'ın her iki dokudaki kontrol ve peritonit gruplarında spontan kasılmalar üzerine inhibitör etkileri hem amplitüd ve hem de frekans açısından incelendi. Spontan kasılmalar üzerinde ilaçların yaptığı inhibisyon, amplitüdüleri ve frekansları açısından başlangıç durumunun yüzdesi olarak hesaplandı. Her 3 ilaçta 2 grupta da (kontrol ve peritonit) ve her iki dokuda da (proksimal kolon ve distal kolon) konsantrasyona bağlı spontan kasılmalarda azalma (inhibisyon) yaptılar. Her 3 ilaca bağlı inhibitör etkiler de hem proksimal kolonun kontrol grubunda hem de distal kolonun kontrol grubunda peritonitli gruplara anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). Proksimal kolon kontrol, proksimal kolon peritonit ve distal kolon kontrol gruplarında spontan kasılmaları inhibe edici etkiler bakımından deksmedetomidin en güçlü ve klonidin en zayıfı ($p<0,05$). Distal kolon peritonit grubunda ise yine deksmedetomidin en güçlü ($p<0,05$) ve midazolam ile klonidin ise benzer inhibitör güçteydi ($p>0,05$) (Tablo 2 ve 3; Şekil 3, 4 ve 5).

Tablo 1. Proksimal ve distal kolonda her iki grupta (kontrol ve peritonit) KCl kasılma yanıtları ve spontan kasılma yanıtları (amplitüd ve frekans). * kontrol grubuna göre $p<0,05$.

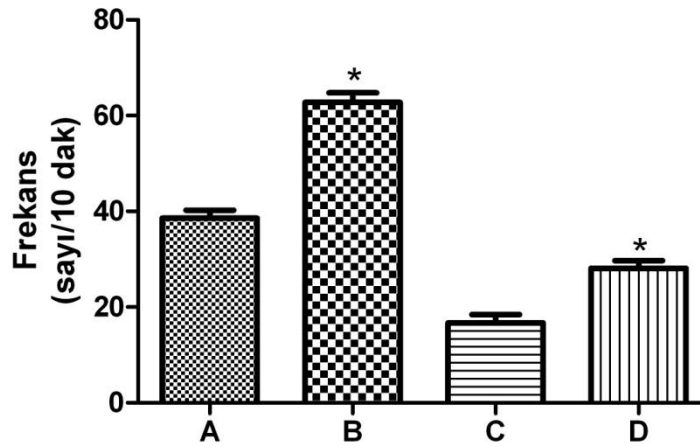
	Proksimal kolon		Distal Kolon	
	Kontrol	Peritonit	Kontrol	Peritonit
KCl ile kasılma (mg)	2373,7±152,4	2283±119,7	2355,7±145,5	2494,2±152,6
Spontan kasılma (amplitüd) (% KCl)	119,6±8,6	150,2±7,6*	80,9±10,5	111,4±9,0*
Spontan kasılma (frekans) (Sayı/10 dk)	40,7±2,8	62,8±4,2*	17,7±3,1	28,1±4,0*



Şekil 1 Her iki doku ve grupta KCl yanıtları. A-Proksimal Kolon Kontrol Grubu, B-Proksimal Kolon Peritonit Grubu, C-Distal Kolon Kontrol Grubu, D-Distal Kolon Peritonit Grubu.



Şekil 2.a Her iki doku ve grupta spontan kasılma yanıtları (Amplitüd). A-Proksimal Kolon Kontrol Grubu, B-Proksimal Kolon Peritonit Grubu, C-Distal Kolon Kontrol Grubu, D-Distal Kolon Peritonit Grubu. * kontrol grubuna göre p<0,05.



Şekil 2.b Her iki doku ve grupta spontan kasılma yanıtları (Frekans). A-Proksimal Kolon Kontrol Grubu, B-Proksimal Kolon Peritonit Grubu, C-Distal Kolon Kontrol Grubu, D-Distal Kolon Peritonit Grubu. * kontrol grubuna göre p<0,05.

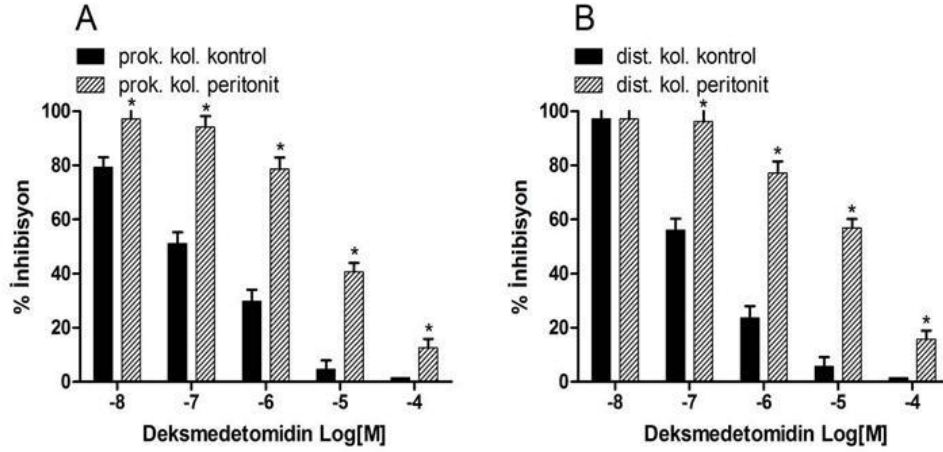
Tablo 2 Deksmetomidin, midazolam ve klonidin'in her iki kolonda ve her iki grupta amplitüde göre yaptığı maksimal inhibisyon yanıtları.*kontrol grubuna göre p<0,05.

	Proksimal Kolon		Distal Kolon	
	Kontrol	Peritonit	Kontrol	Peritonit
Amplitüd				
Deksmetomidin ($[10^{-4}$ M] 'da % inhibisyon)	100±0,00	87,37±4,16*	100±0,00	84,25±2,94*
Midazolam ($[10^{-4}$ M] 'da % inhibisyon)	89,25±2,76	56,50±2,97*	84,37±2,96	59,12±4,61*
Klonidin ($[10^{-4}$ M] 'da % inhibisyon)	78,87±3,21	40,37±4,09*	81,87±4,66	66,00±2,93*

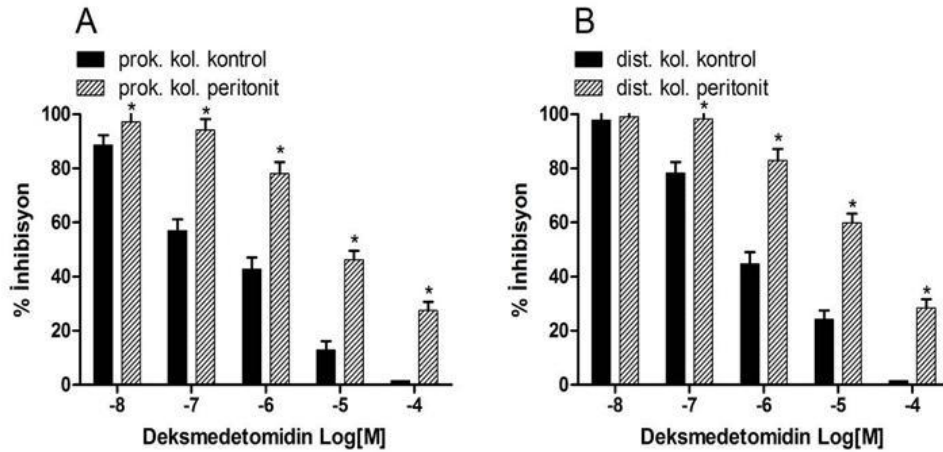
Tablo 3 Deksmetomidin, midazolam ve klonidin'in her iki kolonda ve her iki grupta frekansa göre yaptığı maksimal inhibisyon yanıtları.*kontrol grubuna göre p<0,05.

Frekans	Proksimal Kolon		Distal Kolon	
	Kontrol	Peritonit	Kontrol	Peritonit
Deksmetomidin ($[10^{-4}$ M] 'da % inhibisyon)	100±0,00	83,50±2,16*	100±0,00	82,62±3,90*
Midazolam ($[10^{-4}$ M] 'da % inhibisyon)	84,25±3,07	44,37±2,67*	85,25±2,74	56,50±3,81*
Klonidin ($[10^{-4}$ M] 'da % inhibisyon)	82,37±3,22	24,62±4,13*	71,00±3,66	58,22±3,99*

Amplitüd

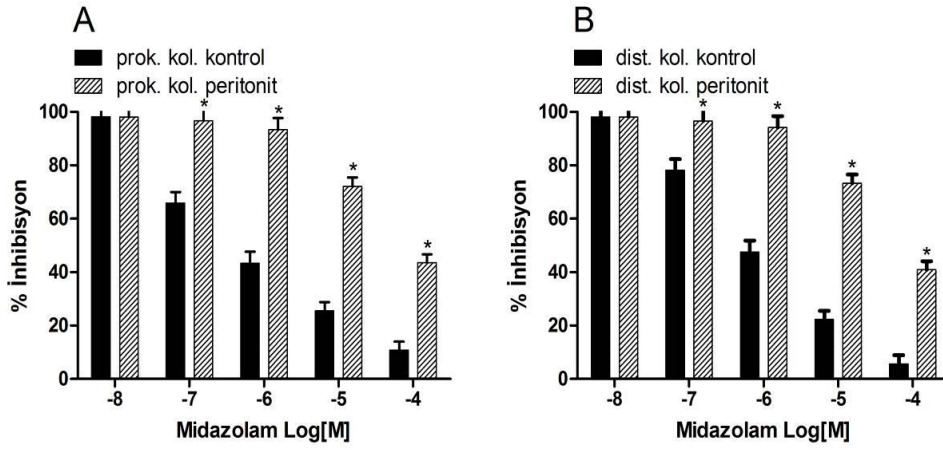


Frekans

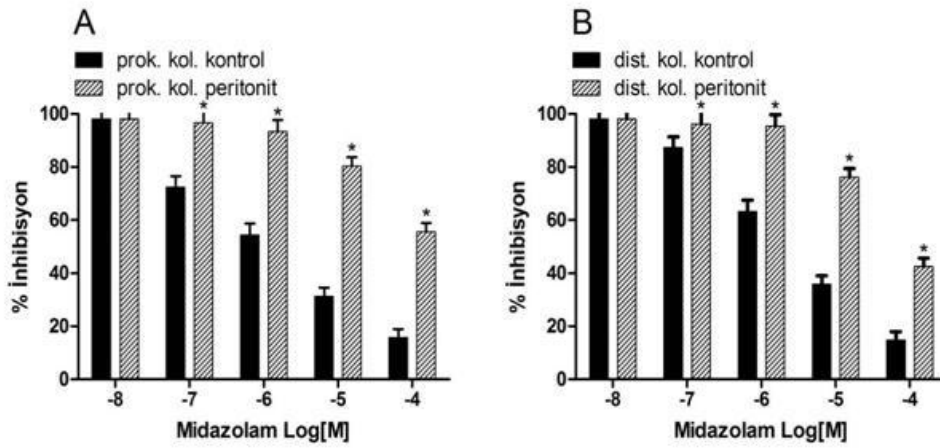


Şekil 3 Deksmetomidin'in spontan kasılma yanıtları üzerine inhibitör etkisi. * kontrol grubuna göre p<0,05.

Amplitüd

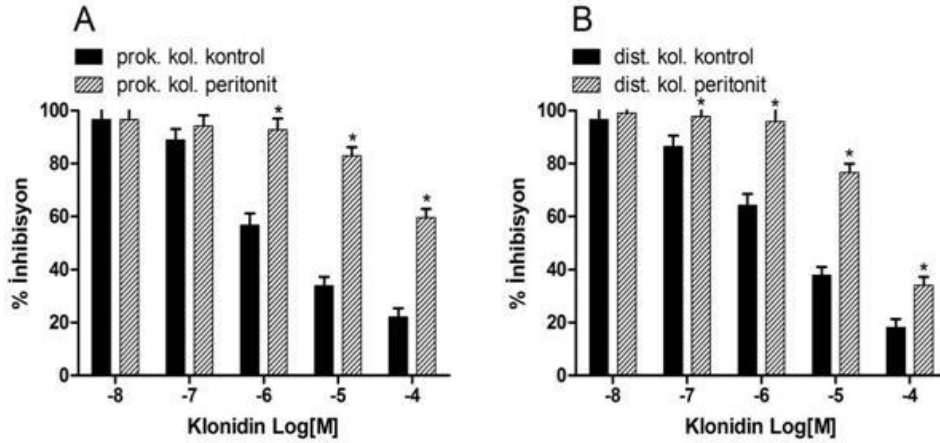


Frekans

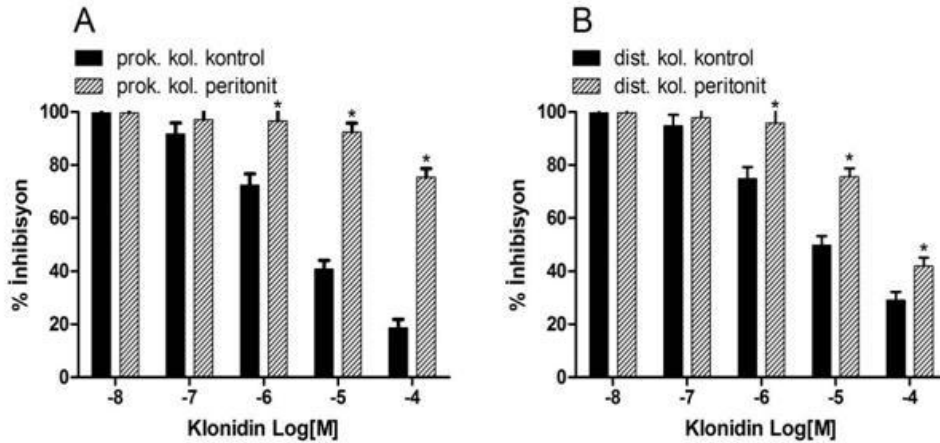


Şekil 4 Midazolam'ın spontan kasılma yanıtları üzerine inhibitör etkisi. * kontrol grubuna göre $p < 0,05$.

Amplitüd



Frekans



Şekil 5 Klonidin'in spontan kasılma yanıtları üzerine inhibitör etkisi. * kontrol grubuna göre $p < 0,05$.

Tartışma

Bu çalışmada yoğun bakım servislerinde sedatif amaçlı sık olarak kullanılan klonidin, deksmedetomidin ve midazolam'ın normal ve peritonitli sıçan barsağındaki peristaltik hareketler üzerine inhibitör etkilerini karşılaştırmak ve bu açıdan en güçlü olan ajanı belirlemek amaçlandı.

Peritonit ve sepsis, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β , interlökin 6 ve siklooksijenaz ürünleri gibi çeşitli proinflatuar mediyatörlerin aşırı salınımı nedeniyle karın içi organlarda ciddi lokal hasara neden olan patolojik bir durumdur [1,2]. Bu mediyatörlerin sistemik mikrosirkülatuar yaralanmaya yol açtığı ve sepsisteki hasardan esas olarak bu olayın sorumlu olduğu düşünülmektedir [16-18].

Çalışmamızda potasyum klorür ile her iki grupta ve her iki dokuda da birbirinden farklı olmayan yanıtlar alınmıştır. Kontrol ve peritonit gruplarındaki her iki dokuda potasyum klorür ile birbirinden farklı olmayan kasılma yanıtlarının alınması, peritonitin hücre

düzeyinde kasıcı mekanizmaları etkilemediğini ve peritonitte kalın barsak düz kasındaki fizyolojik kontraktıl mekanizmaların sağlam olduğunu göstermektedir.

Peritonit, cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki mortalite ve morbiditenin en sık rastlanan sebebidir [1]. Peritonit en çok düşük hacimli ishal olmak üzere pek çok semptomu neden olabilir [3,4]. Bu durum çok net olmamakla birlikte peritonite, ince barsak ve kalın barsağın farklı ölçüde kasılma yanıtları vermesiyle açıklanmaktadır [15]. Çalışmamızda peritonitli grupta, kontrol grubuna göre her iki dokuda da spontan kasılmalarda hem amplitüd olarak ve hem de frekans olarak artış vardır. Bu da 24 saatlik peritonite bağlı deney hayvanlarında da spontan kasılmalarda artış olduğunu ve peritonitin erken dönemde ishale neden olabildiğini göstermektedir.

α_2 adrenoseptör agonistleri olan, klonidin ve dexmedetomidine anestezi ve yoğun bakım ünitelerinde sedatif, amnestik, analjezik ve anestezi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır [5,6]. Farklı hayvan türlerinde ve insanlarda yapılan çalışmalar [10,11] ve klinik gözlemler [12,13] klonidin ve deksmedetomidin'in barsak motilitesi üzerinde inhibitör etkisinin olduğunu göstermiştir. Liu ve arkadaşları [19] α_2 adrenoseptör agonistlerinin hem kontrol grubunda ve hem de peritonit grubunda, sıçan ileumunda nörojenik kasılmaları inhibe ettiğini bulmuşlardır. Deksmmedetomidin'in in vitro olarak kobay ince barsak peristaltizmini konsantrasyona bağlı inhibe ettiği de bildirilmiştir [7]. Bu bulgular bizim bulduğumuz sonuçlarla paralellik göstermektedir. Bu konuda detaylı çalışmalar olmaması nedeniyle klonidin ve deksmedetomidin'in bu etkiyi nasıl yaptığı tam olarak bilinmemektedir [7].

Benzodiazepinler (başta midazolam olmak üzere) kritik durumdaki yoğun bakım hastalarında, sedatif amaçlı olarak oldukça yaygın kullanılmaktadır [20]. Midazolam sedatif olmasına rağmen aynı zamanda kritik durumdaki hastalarda amnestik ve anksiyolitik olarak da oldukça faydalıdır [9]. Midazolam, klonidin ve deksmedetomidin gibi barsak peristaltik hareketlerini inhibe edici etkiye sahiptir ve Castedal ve arkadaşları [21] yaptıkları manometrik çalışmada midazolam'ın ince barsak motilitesi üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. Yoğun bakımda yatan, peritonitli hastalarda sedatif ve analjezik olarak klonidin, deksmedetomidin ve midazolam yaygın olarak kullanılmaktadır [14]. Özellikle peritonite bağlı ishal gelişen hastalarda sedatif ve analjezik amaçlı bu üç ilacın kullanılması daha uygun olabilir. Bizim çalışmamızda bu 3 ilaçta hem kontrol hem de peritonitli grupta her iki dokuda da konsantrasyona bağlı olarak spontan kasılmalarda inhibitör etkiler gösterdiler. 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 ishali hastalarda (peritonit veya değil) bu 3 ilacın da kullanılabileceği ama deksmedetomidinin diğerlerine göre daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak peritonit kalın barsağın spontan kasılmalarında artışa yol açabilir. Deksmmedetomidin, midazolam ve klonidin hem peritonitte ve hem de peritonitsiz barsakta bu kasılmaları inhibe eder. Bu 3 ilaç arasında barsak kasılmaları üzerinde inhibitör etkisi en fazla olan deksmedetomidin'dir. Bu sonuçlar bize deksmedetomidin'in midazolam ve klonidine göre yoğun bakımdaki ishali olan peritonitli hastalarda sedatif, amnestik ve anestezi olarak tercih edilebileceğini göstermektedir. Elbetteki bu bulguların klinik çalışmalarla desteklenmesi ve olası mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha detaylı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Thijs LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Int Care Med* 1995; 21: 258-63.

2. Pinsky MR, Matunschak GM. A unifying hypothesis of multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *J Crit Care* 1990; 5: 108-14.
3. Yıldız T, Köylüoğlu G, Bağcıvan I, Kaya T, Karadas B, Sarac B, Cankorkmaz L. Alterations in spontaneous contractions of rat proximal and distal colon after peritonitis. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1215-20.
4. Lodato RF, Khan AR, Zembowicz MJ, Weisbrodt NW, Presley TA, Li YF, Lodato JA, Zemboeicz A, Moody FG. Roles of IL-1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1999 ; 276: 1356-62.
5. Kamibayashi T., Maze M., Clinical uses of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9.
6. 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.
7. 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.
8. 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: 9-14.
9. Lowson SM, Sawh S. Adjuncts to analgesia. Sedation and neuromuscular blockade. *Crit Care Clin* 1999; 15: 119-41.
10. Asai T, Mapleson WW, Power I. Differential effects clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* 1997; 78: 301-7.
11. 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.
12. Bauer GE, Hellesstrand KJ. Pseudo-obstruction due to clonidine (short report) *Br Med J* 1976; 1: 769.
13. Stieger DS, Cantieni R, Frutiger A. Acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie's syndrome) in two patients receiving high dose clonidine for delirium tremens. *Intensive Care Med* 1997; 23: 780-2.
14. Walder B, Tramer MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 333-46.
15. Koyluoglu G, Bağcıvan İ, Karadas B, Guney C, Durmus N, Altun A, Kaya T. Alterations in spontaneous contractions of rat ileum and jejunum after peritonitis. *Eur J Pharmacol* 2008; 580: 250-55.
16. Avila A, Warshawki F, Sibblid W, Finley R, Wells G, Holiday R. Increased peripheral microvascular permeability accompanying systemic sepsis. *Surgery* 1985; 97: 685-95.
17. Hersch M, Gnidec AA, Bertsen AD, Troster M, Rutledge FS, Sibbald WJ. Histologic and ultrastructural changes in nonpulmonary organs during early hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1990; 107: 397-410.
18. Judges D, Sharkey P, Cheung H, Craig I, Driedger AA, Sibbald WJ, Finley R. Pulmonary microvascular fluid flux in a large animal model of sepsis: Evidence for increased pulmonary endothelial permeability accompanying surgically peritonitis in sheep. *Surgery* 1986; 99: 222-34.
19. Liu L, Coupar IM. Characterisation of pre- and post-synaptic alpha-adrenoceptors in modulation of the rat ileum longitudinal and circular muscle activities. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1997; 356: 248-56.
20. Ostermann ME, Kenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit. A systematic review. *JAMA* 2000; 283: 1451-59.
21. Castedal M, Björnsson E, Abrahamsson H. Effects of midazolam on small bowel motility in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 571-7.