

18103

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı

METOPROLOL'UN FINDIK FARELERİNDE
MAKSİMAL ELEKTROŞOK NÖBETİNE (MEN) ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Ecz.Sibel ÖZYAZGAN

Tez Yürütücüsü: Prof.Dr.Zeki ÖZÜNER

İstanbul - 1990

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasından sonuçlandırılmasına kadar her aşamada ilgi ve yardımlarını gördüğüm Danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr.Zeki ÖZÜNER'e, Anabilim Dalımızdaki değerli hocalarım Sayın Prof.Dr.Alâeddin AKÇASU, Prof.Dr.Esat EŞKAZAN, Prof.Dr.Cihat KÜÇÜKHÜSEYİN'e ve çalışmalarım sırasında yardımlarıyla katkıda bulunan arkadaşlarım Uzm. öğrencileri Saadet Aslan ve Öner Süzer'e teşekkürlerimi bildiririm.

- İÇİNDEKİLER -

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1- Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri	3
a) Tarihçe	3
b) Kimyası	5
c) Farmakokinetik	6
d) Sınıflandırılması	8
e) Farmakolojik Özellikleri	9
2- Metoprolol Tartarat	14
ELEKTROŞOK'UN GELİŞMESİ	23
GEREÇ ve YÖNTEM	26
BULGULAR	28
TARTIŞMA	38
ÖZET	41
KAYNAKLAR	42

GİRİŞ

Merkezi noradrenerjik aktivite ile epileptik konvülsiyonlar arasındaki ilişki üzerinde birçok araştırmalar yapılmıştır.

Farklı deneysel modeller üzerinde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarından bazıları, beta-adrenoreseptör blokerlerinin konvülsiyonlar üzerinde önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir(1,2,3,4).

Beta-adrenoseptör blokerlerinden propranolol ile yapılan bir çalışmada, propranololun antikonvulsif etkisini, düşük dozlarda merkezi beta₂-reseptörler üzerinden, yüksek dozlarda ise membran stabilize edici etkisi üzerinden gösterdiği bildirilmiştir(5,6).

Beta-adrenoseptör blokerlerinin antikonvulsif aktiviteye sahip olduğunu bildiren çalışmaların yanısıra, farklı deneysel epilepsi modellerinde yapılan çalışmalarda, propranololun nöbetleri kolaylaştırdığını bildiren raporlarda mevcuttur(7,8,9,10).

Beta-adrenoseptör blokerlerinden propranololun epileptik nöbetlere olan etkisi üzerinde, araştırmacılar arasında

tam bir görüş birliğinin olmaması üzerine anabilim dalımızda propranololun deneysel epilepsi modellerinden "maksimum elektroşok nöbetleri" üzerinde etkisi araştırılmıştır. Çalışmaların sonucunda nonselektif beta-bloker propranololun Elektroşok nöbet eşiğini doza bağlı olarak anlamlı bir şekilde yükselttiği bildirilmiştir(11).

Bu çalışmalar ve literatürdeki bulguları dikkate alarak daha selektif beta₁-bloker olan ve kan beyin seddini geçebilen metoprololun belirli dozlarda uygulandığında Maksimal Elektroşok Nöbetini(MEN) ne yönde etkileyebileceğini düşündük. Bu konuda literatür taraması yapıldığında, bu yöntemle metoprololun etkilerini araştırıran bir çalışmaya rastlayamadık. Dolayısıyla çalışmamızda metoprololun konvülsif aktivite üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1- BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

A) TARİHÇE

1895 yılında surrenal ekstrelerin etkisi ilk defa Oliver ve Schöfer tarafından gösterilmiştir.

1899'da Abel tarafından bu ekstredeki pressör etkili aktif maddeye epinefrin adı verilmiş ve 1931'de Stolz ve Dackin tarafından sentezlenmiştir. Barger ve Dale 1910'da epinefrinle ilişkili sentetik aminlerin farmakolojik aktiviteleeri üzerinde çalışmış ve bunların etkisine sempatomimetik etki demişlerdir. Bu önemli çalışma sonucunda etkili olan asıl yapı tanımlanmıştır.

Daha sonra kokain veya efektör organlardaki kronik denervasyon sonrasında efedrin ve tiramine cevapların azaldığı fakat epinefrinin etkisinin arttığı görülmüştür. Sonuçta anlaşılmıştır ki sempatomimetik aminlerin farklılıkları yalnız kantitatif değildir(12,13).

Ahlquist 1948'de Epinefrin, Norepinefrin ve İsoproterenolün değişik hedef hücrelerde etkileri üzerinde çalışmış ve bu katekolaminlerin farklı etkilerinin iki ayrı tip resep-

törle açıklanabileceğini ileri sürmüş ve adrenerjik reseptörleri alfa ve beta olarak sınıflamıştır.

Daha sonra selektif agonist ve antagonistlerin gelişmesi ile alfa ve beta adrenerjik reseptörleri de ayırmak mümkün olmuştur(14,15).

1967'de Lands. ve arkadaşları çalışmaları sonucu beta reseptörleri β_1 ve β_2 diye ayırmışlardır. β_1 reseptörlerin kardiyak dokularda, β_2 reseptörlerin düz kaslarda ve salgı bezlerinde bulunduğunu göstermişlerdir. 1979'da Minneman farklı dokuların hem β_1 hem de β_2 reseptörlerini değişen oranlarda içerdiğini göstermiştir(16).

Adrenerjik reseptör blokerleri ise, 1910 da Dale tarafından semptomimetik aminlerin ve sempatik sinir uyarısının cevaplarının belli ilaçlarla bloke edildiğini gösterdikten sonra anlaşılmıştır. Powell ve Slater 1958 yılında ilk beta reseptör blokeri dikloroisoproterenolü bulmuşlardır(17).

Dikloroisoproterenol beta-adrenoseptör blokerlerinin etkilerinin araştırılmasında çok faydalı olmasına rağmen hem intrinsik semptomimetik aktivitesinin yüksek olması hemde hayvanlarda tümör oluşturduğu için klinik uygulamaya girmemiştir. Sonra bulunan beta-adrenoseptör blokeri pronetalolunda hayvanlarda karsinojenik etkisi saptanmıştır. Daha sonra bulunan nonselektif beta-blokeri propranolol günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Nonselektif beta-blokerlerin bazı yan etkileri dolayısıyla daha seçici beta-blokerler aranmış ve daha selektif β_1 blokerleri(metoprolol, atenolol, tolamolol, praktolol vs.) bulunduğu gibi ancak deneysel amaçlarla kullanılan daha selektif β_2 blokerleri(N-izopropilmetoksamin, butoksamin) bulunmuştur(15,17,18).

B) KİMYASI

Beta reseptörlerdeki agonist ve antagonistlerin kimyasal benzerlikleri alfa adrenoseptörlere oranla daha fazladır. Beta reseptörlerle agonistlerinin ve antagonistlerinin etkileşmesini sağlayan yapısal özellikler kesin olarak belirlenmiştir. Genel bir kural olarak N-alkil kökü arttığında beta-reseptör etkileşimi alfa-reseptör etkileşimine göre tercih edilirler. İsopropil grubu eklendiğinde ise özellikle etkilidirler. Aromatik halkadaki eklerin yapısı, etkinin aktivasyon mu yoksa blokaj mı yapacağını belirler. Bu yan gruplar kardioselektiviteyi de belirler(19).

Amin grubundaki serbest hidrojen beta-reseptör aktivitesi için gereklidir. Çünkü tersiyer ve kuaternar aminlerin beta-reseptör aktivitesi çok azdır.

Yan zincirdeki beta-karbonun üzerindeki hidroksil grubu da önemlidir. Çünkü oksidasyon sonucu hem agonist hem de antagonist aktivitesi azalır. Beta-karbonun optik yapısı da önemlidir. Çünkü levo izomerler dekstro izomerlerden daha aktiftir. Örneğin propranololun "d" formu aktivitesi, "l" propranololun aktivitesinin % 1'dir. Ayrıca aromatik halkadaki eklerinde gözönüne alınması gerekir. Çünkü beta-agonistik aktivite, aromatik halkanın 3. ve 4. pozisyonlarındaki fenol, hidroksil gruplarının yer değiştirmesi ile antagonistik aktiviteye çevrilebilir.

Beta-agonistlerle klinik önemi olan beta-antagonistler arasında yapısal bir fark vardır. Antagonistlerin yapısında aromatik çekirdek ve etanolamin yan zinciri arasında oksimetlen köprüsü vardır. İlk beta-bloker olan propranolol, bu yapı özelliğinden dolayı, güçlü bir etki gösterir(15,17,18).

C) FARMAKOKİNETİK

Beta-adrenoseptör blokerlerinin büyük bir kısmı lipofilik nitelikte bir kısımda hidrofilik niteliktedir. Bu ayırımın klinik uygulama yönünden de önemi vardır.

1- Hidrofilik ilaçlar mide-barsak kanalından kısmen absorbe olurlar, fakat karaciğerden ilk geçişte fazla metabolize edilmezler.

2- Böbrekten elimine edildikleri için böbrek hastalıklarında dozlarının azaltılması gerekir.

3- Beyine az geçtikleri için santral sinir sistemi ile ilgili yan tesirleri daha az görülür.

Beta-adrenoseptör blokerlerinin bir kısmının, özellikle lipofilik nitelikte olanların, ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından absorpsiyonları tama yakın olur. Ancak biyoyararlanımları % 10-60 arasında değişir. Çünkü karaciğerden ilk geçişleri sırasında önemli derecede tutulur ve biyotransformasyondan dolayı inaktive edilirler. Ayrıca lipofilik ilaçların çoğunun ilk geçişteki inaktivasyon dereceleri bireyler arasında farklılık göstermektedir. Terapötik dozları da buna paralel olarak bireysel farklılık gösterir(13,15,18, 20).

Hidrofilik nitelikte olanlar, karaciğerden ilk geçişte önemsiz derecede metabolize edilirler. Mide-barsak kanalından % 50-75 oranında absorbe edilirler. Bunların dozları bireyler arasında fazla değişkenlik göstermez ve dozlarının ayarlanması daha kolay yapılabilir.

Beta-adrenerjik reseptörleri plazmada proteinlere değişik oranlarda bağlanırlar. Genellikle lipofilik olanlar

proteinlere daha yüksek oranda bağlı bulunurlar. Fakat metoprolol gibi istisna olanlar lipofilik nitelikte oldukları halde proteine en az bağlanırlar ve santral sinir sistemine kolayca girerler (Tablo 1).

Tablo 1
Beta Blokerlerin Farmakokinetik Özellikleri

Drog	Oral Biyo-Yararlanım	K.C.'den ilk Geçişte İnaktivasyon	Başlıca Eliminasyon Yolu	Proteine Bağlama
Propranolol	30	±	KcB	93
Oksprenolol	25-60	±	KcB	-
Pindolol	100	-	KcB,Bİ	57
Metoprolol	40-50	±	KcB	12
Atenolol	50-60	-	Bİ	5
Asebutolol	20-60	±	KcB,Bİ	84
Sotalolol	60	-	Bİ	54
Nadolol	30	-	Bİ	30
Timolol	75	-	KcB,Bİ	-

KcB: Karaciğerde biyotransformasyon, Bİ: Böbrekten itrah

Beta blokerlerin eliminasyon yarılanma ömürleri oldukça farklıdır. Karaciğerde metabolize edilmek sureti ile eliminasyona uğrayanlarda genellikle kısadır. Esas olarak böbreklerden atılan hidrofilik beta blokerlerin eliminasyon yarılanma ömürleri uzundur. Beta adrenerjik reseptör blokerleri plasentayı geçip fetal dolaşıma girebilirler. Doğuma yakın beta-blokerleri kullanan kadınlardan doğan bebeklerde bradikardi, hipotansiyon ve hipoglisemi görülebilir. Ayrıca süt ile itrah edildiklerinden emzirilen bebeğe de geçebildiklerinden dikkatli kullanılmalıdır(20,21,28).

D) SINIFLANDIRILMASI

Beta-adrenoseptör blokerlerinin bazı farmakolojik özellikleri ve bu özelliklerine göre sınıflaması Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2
Beta-Adrenoseptör Blokerlerinin Sınıflandırılması ve Farmakolojik Özellikleri

Drog	Selektivite	ISA	Membran Stabilizasyonu	Beta-Blokaj Gücü
I- Non-selektif (B ₁ +B ₂) adrenoseptör blokerleri				(Propranolol=1)
Propranolol	B ₁ +B ₂	0	++	1
Pindolol	B ₁ +B ₂	+++	+	6
Oksprenolol	B ₁ +B ₂	++	+	0.5-1
Nadolol	B ₁ +B ₂	0	0	1
Timolol	B ₁ +B ₂	0	0	6
Sotatol	B ₁ +B ₂	0	0	0.3
Alprenolol	B ₁ +B ₂	++	+	1
II- Kardioselektif (B ₁) adrenoseptör blokerleri				
Metoprolol	B ₁ , az B ₂	0	±	1
Atenolol	B ₁ , az B ₂	0	0	1
Asebutolol	B ₁ , az B ₂	++	+	0.3
Praktolol	B ₁ , az B ₂	++	0	0.3

E) FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

I- İntrinsik Sempatomimetik Aktivitesi Olanlar (İ.S.A.): Bazı beta blokerler, beta reseptörleri, duruma göre bloke veya aktive ederler. Bu bir parsiyel agonistik aktivitedir(21,23). Bu özelliğe sahip bir beta-blokerin etkisi parsiyel etki gücüne, çeşitli organlarda bulunan reseptör dağılımına ve kanda dolaşan katekolaminlerin düzeyine bağlıdır.

Beta-reseptör blokerleri İ.S.A. etki derecelerine göre 3 gruba ayrılmaktadır(25):

1- Yüksek İ.S.A.'lı olanlar:

İstirahat kalp hızını, kalp debisini ve total periferik vasküler direnci (TPVD) etkilemeyenler.

- Pindolol

2- Orta İ.S.A. güçlü olanlar:

İstirahat kalp hızını, debisini ve TPVD'yi orta derecede azaltanlar.

- Oksprenolol, Alprenolol, Asebutolol, Praktolol.

3- İ.S.A.'sız olanlar:

İstirahat kalp hızını, kalp debisini belirgin azaltanlar ve TPVD'yi etkilemeyenler.

- Propranolol, Timololol, Sotalol, Nadolol, Atenolol, Metoprolol.

Akut uygulamalarda büyük fark olmamakla beraber uzun süreli uygulamalarda İ.S.A.'lı ve İ.S.A.'sız beta-blokerlerde hemodinamik farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Drogların İ.S.A. değeri arttıkça kalp hızında ve kalp debisindeki azalmada o derece az olmaktadır(26,27).

İ.S.A.'sız drogların uygulanması ile kalp hızında ve debisinde saptanan azalma, aylarca süren ağızdan tedaviler sonucunda, büyük değişiklik göstermeksizin korunmaktadır.

Genede uzun ve akut tedavilerde kan basıncı ve TPVD de belirgin farklılıklar bulunmuştur. Akut uygulamada kan basıncının değişmediği ancak TPVD'de İ.S.A.'sız droglarla çok belirgin bir artma geliştiği gözlenmiştir(30).

II- Membran Stabilize Edici Aktivite(M.S.A.): Bazı beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin hücre membranı üzerinde etkisi vardır. Bu etki, membran stabilizan aktivite, lokal anestezi etki veya kinidine benzer etki olarak tanımlanmaktadır. Bir beta reseptörün bu etkisi varsa hücre membran geçirgenliğini bazı iyonlara (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) karşı azaltır. Bu etkinin beta-adrenerjik bloker etki ile ilgisi yoktur. M.S.A. özelliği drogun beta bloker etkisini bozamaz. M.S.A. drogun antiaritmik etki gücünü artırdığı ileri sürülmüşse de halen tartışmalıdır. Bu etkinin terapötik dozların çok üzerinde belirgin olduğu düşünülmektedir(28,29,31).

III- Kardiyoselektivite (Beta₁-Selektivite): Beta reseptörler beta₁ ve beta₂ olmak üzere 2 tiptedirler. Bunların çeşitli agonist ve antagonistlere affiniteleri değişiktir. Kardiyoselektif droglar özellikle beta₁ reseptörleri etkilerken, kardiyoselektif olmayanlar hem beta₁ hemde beta₂ reseptörlere etkilidirler. Klinikte beta blokerler çoğunlukla kardiyak etkileri için kullanılırlar. Başka bir deyişle asıl istenen beta₁ reseptörlerinin bloke edilmesidir(22,23).

Beta₁ reseptörler özellikle kalpte, pacemaker hücreler, myokard ve barsakta bulunurlar. Adrenerjik sinir ucundan kaynaklı noradrenalin ile sürrenal medullası kaynaklı adrenalin beta₁ reseptörü üzerinde eşit etkide bulunurlar. Bu reseptörler uyarıldıklarında sinüs düğümünden uyarı hızı artar. Atrium adelesi ve purkinje sisteminde ileti hızı artar. Myokard kontraktilesi güçlenir ve kalp debisi artar. Beta₁ blokerler kullanıldığında myokard kasılma gücünün, kalp hızının, iletim hızının ve uyarılabilirliğin azaldığı görülür.

Nabız sayısı azalır. Negatif kronotrop ve negatif inotrop etkileri ile koroner akımda azalma olur.

Beta₂ reseptörler bronşlarda, barsaklarda ve kan damarlarında bulunur. Agonistleri izoprenalin, adrenalin ve noradrenalinidir. Beta₂ reseptörler uyarıldığında düz kaslar gevşer. Solunum yolu kaslarında, arterlerde, sindirim sistemindeki düz kaslarda, dalak kapsülünde gevşeme olur. Beta₂ reseptörlerin bloke edilmesi halinde uyarılabilirlik azalır, vasküler düz kaslar gevşer(16,29,32).

IV- Bronşlar Üzerine Etkileri: Beta-adrenoseptör blokerlerinin en önemli etki yerlerinden biri ise bronşlar üzerindedir. Bronşlardaki beta₂ reseptörlerine etki eden blokerler hava yollarında direnci artırır. Solunum hacmini düşürürler. Bu etkiler normal akciğer fonksiyonları olan hastalarda önemli olmasada bu bronş daralması ve solunum hacminin azalması bronşiyal astmalılarda ciddi olabilir(33,34).

V- Renin Salgısı Üzerine Etkileri: Böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinden renin salgılanmasının beta-adrenoseptörlerle düzenlendiği düşünülmektedir. Çoğu beta-blokerler artmış olan renin salgısını inhibe ederler. Normal durumdaki renin salıverilmesi üzerine inhibitör etkileri fazla yoktur. Bazı araştırmacılara göre plazma renin aktivitesinin azaltılması antihipertansif etkiye neden olmaktadır(13,18,23).

VI- Metabolizma Üzerine Etkileri: Beta-adrenoseptör blokerler lipositlerin membranındaki beta₁ reseptörleri bloke etmek suretiyle lipoliz ve kısmende glikojenolizi inhibe ederler. Sempatik sinir uyarılması veya semptomimetik ilaçların plazmada oluşturduğu serbest yağ asitlerindeki artmayı önlerler. Ayrıca bu faktörlerin karaciğerde glikojenolizi artırarak meydana getirdikleri hiperglisemiye azaltırlar. Pankreas sempatik sinirlerinin stimülasyonu sonucu oluşan in-

sülin salgısındaki artmayı inhibe ederler. İstirahat halindeki normal kişilerde glisemi ve insülin düzeyi üzerinde belirgin bir etkileri yoktur(36).

Karbonhidrat metabolizması üzerine adrenerjik blokerlerin etkileri değişiktir. İlgili hücrelerde beta₂ reseptörlerin blokajına bağlıdır. Katekolaminlerin glikojenoliz ve lipoliz etkileri beta-adrenoseptörlerle oluşur ve blokerleriyle bloke edilir. Beta blokerlerin sözkonusu metabolik etkileri kısmen görülür. Dolaşımdaki katekolaminlerin hipoglisemiye refleks cevap olarak artması ayrıca hipogliseminin neden olduğu taşikardi, titreme gibi ön belirtiler beta blokerlerle maskelenirler. Bundan dolayı insülin kullanan diyabet hastalarında bu droglar dikkatle kullanılmalıdır(16,17,18).

VII- Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Öncelikle bir kardiovasküler drog olarak düşünülen beta-blokerlerin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine bir yan etki gözüyle bakılmıştır. Bu etkiler uyusukluk, bellek bozulması, halusinasyon, korkulu rüya görme, uykusuzluk, yorgunluk, iştahsızlık hatta katatoni ile kendini gösteren tam bir depresyon tablosu şeklindedir. Bu belirtilen yan etkilerin bir veya birkaçının görülme sıklığı % 15'in altındadır.

1972 Weber ve Rein tarafından propranololun migren profilaksisinde kullanılabileceği ilk kez gösterilmiştir. Daha sonraları migren nöbet sıklığının azaltılmasında propranololun rolü kesin olarak kanıtlanmasına rağmen etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu etki intrinsik sempatomimetik aktivitesi olmayan beta-blokerlerde özellikle metoprololde de gözlenmiştir. İntrinsik sempatomimetik aktivitesi olan beta-blokerler migren nöbet sıklığı azaltılmasında, muhtemelen beyin damarlarını genişlettikleri için, etkisiz veya az etkili bulunmuştur.

Beta-reseptör blokerlerinin anksiyete giderici nitelikleri vardır. Topluluk önüne çıkacaklarda veya bazı akut panik semptomlarında koruyucu olarak verildiklerinde etkili oldukları gözlenmiştir. Bir yandan periferik etki mekanizması aracılığı ile taşikardiye inhibe ederken diğer yanda da muhtemelen santral etkileriyle bir çeşit anksiyolitik drog gibi etki eder. Bu nedenlerle kullanıldığında sanatçıların, aktörlerin, sakinleştiği ve müzisyenlerin performanslarının arttığında gösterilmiştir. Fakat gözönünde bulundurulması gereken en önemli özellik propranolol veya diğer beta-blokerlerin kronik anksiyetede santral veya periferik etkileri olmadığıdır(18,21,56).

Beta-adrenoseptör blokerlerinin anti-tremor etkisi, iskelet kasında bulunan beta₂ reseptörlerin blokajı ile ilgilidir. Deneysel olarak katekolaminlerin verilmesi sonucu oluşan tremorları önleselerde esansiyel tremor ve parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda tremora etkisi kesinlik kazanamamıştır.

Beta-blokerlerin antikonvülsif etkileri üzerinde de çeşitli araştırma ve görüşlere rastlanmaktadır. 1982'de Papanikola ve ark. çeşitli beta-blokerlerin antikonvülsif etkilerini karşılaştırmıştır. Bu etkilerin membran stabilizasyonuna bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir(6,11).

Beta-blokerlerin klinik kullanımı:

- 1- Hipertansiyon
- 2- Angina pectoris
- 3- Aritmiler
- 4- Myokard infarktüsü
- 5- Hipertroidizm
- 6- Migren
- 7- Digitalis intoksikasyonu

- 8- Feokromositoma
- 9- Q-T intervali uzaması
- 10- Mitral stenozu
- 11- Kardiyojenik şok
- 12- Fetal taşikardi
- 13- Anksiyete halleri
- 14- Endotrakeal entübasyona hipertansif yanıt.

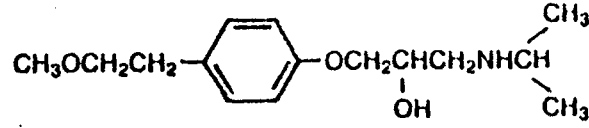
Önemli Yan Etkleri: Kalp yetmezliği, sinüs bradikardisi, A-V blok, bronkokonstrüksiyon, hipoglisemi, periferde kan akımının azalmasına bağlı istenmeyen etkiler, mental depresyon ve psikotik bozukluklar gibi santral sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkiler, karsinojenik etki, bulantı kusma ishal gibi sindirime ilişkin bozukluklar, allerjik etki, hiperkalemi, ödem, fibrozis, ateş ve geçici sağırliktır.

Önemli Kontraendikasyonları: Kalp yetmezliği, ağır bradikardi, A-V blok, periferik vasküler yetmezlik, astma bronşiyale, akciğer infeksiyonları, diabetes mellitus, ağır psikotik depresyon, karaciğer ve böbrek yetmezliği.

2- METOPROLOL TARTARAT

TARİHÇE

Metoprolol ilk defa 1974 yılında İsveç'te hipertansiyon tedavisiyle klinik kullanıma girmiştir. Beta-adrenoseptör blokleri propranololun Amerika Birleşik Devletlerinde 1967 yılında aritmi tedavisi için kullanılmasından sonra 1978 yılında da metoprolol geniş kapsamlı olarak klinikte kullanılmaya başlanmıştır(36).



Şekil 1- Metoprolol Tartarat

Fizikokimyasal Özellikleri

Metoprolol 1-izopropilamino-3- {p-(2-metoksietil)-fenoksi-2-propanol} dekstro tartarattır (Şekil 1). Beyaz, kokusuz, kristal toz halindedir. Erime noktası yaklaşık 120 derecedir. Suda çok iyi, alkol ve kloroformda az erir, aseton ve eterde erimez. Sudaki % 10'luk solüsyonunun PH'sı 6-7 arasında değişir. PKa'sı 9.6, zayıf bazik ve yağda çözünür. Gastrointestinal sistem PH'sında tamamen iyonize haldedir. Hava almayan kaplarda, ışıktan korunarak saklanması gerektiği bildirilmiştir(19).

Farmakokinetik Özellikleri

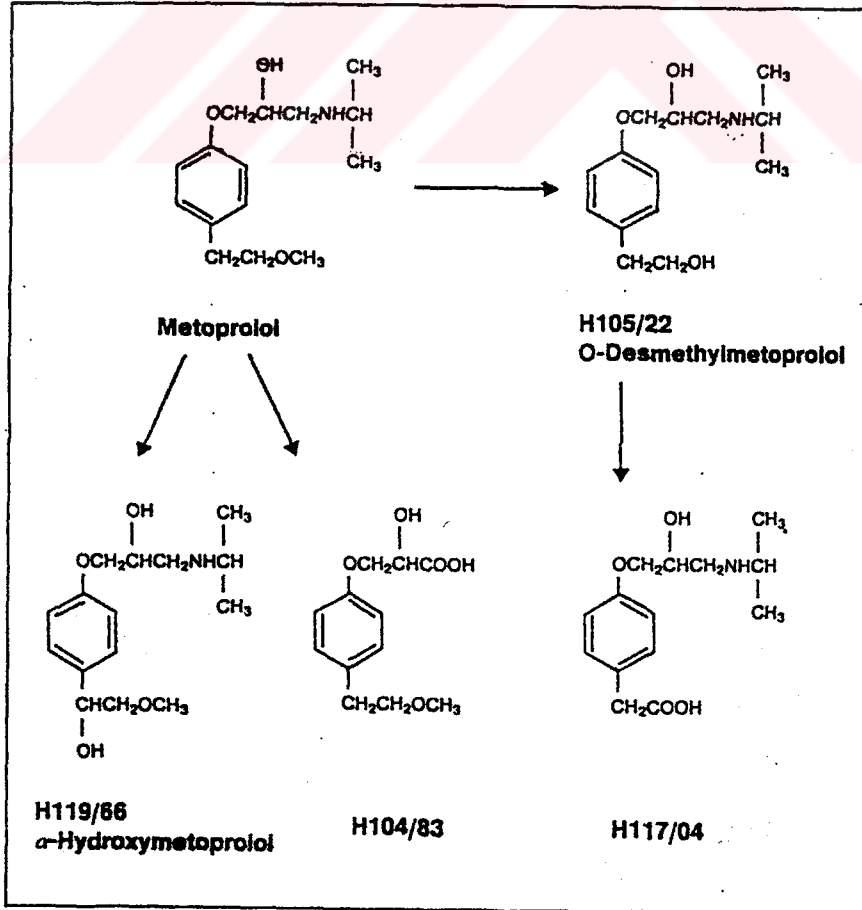
Metoprolol oral kullanılır ve sindirim sisteminde emilimi tamdır. Metoprololun mide, duodenum, jejunum, ileum ve kolondan 1. derece kinetiği ile emildiği gösterilmiştir. Mideden emilim miktarı önemsenmeyecek kadar azdır(37,38,39). Metoprololun yaklaşık 2/3'ü duodenumdan emilir(40). Oral verildiğinde maksimum kan konsantrasyonuna ortalama 1.5 saate ulaşır(18).

Metoprololun lipofilik nitelikte olması ve genellikle lipofilik olanlar proteinlere daha yüksek oranda bağlanmasına rağmen metoprolol plazma proteinlerine % 12 gibi az bir oranda bağlanırlar. Plazmadaki proteinler arasında en çok albümine bağlanırlar. Metoprololün yaklaşık dağılım hacmi 5.6 lit/kg'dır ve kan-beyin bariyerini geçmektedir. Serebrospinal sıvıda metoprolol konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık % 78'i ola-

rak bildirilmektedir. İlâveten metoprolol plasental bariyerinde geçer. Benzer konsantrasyonda anne kanındaki gibi fetüs kanında da mevcuttur. Anne sütündeki konsantrasyonunu plazmadakinin yaklaşık 3 katı fazladır.

Metoprolol karaciğerden ilk geçişleri sırasında, yoğun bir şekilde mono-oksijenaz sistemiyle metabolite edilirler (Tablo 3). Oral biyoyararlanımları % 40-50 civarındadır. İlginç bir özellik olarak farmakolojik yarılanma ömrü yani kalp ve kan basıncı üzerindeki etkilerinin yarılanma ömrü (5-7 saat), eliminasyon yarı ömründen (2.5-4.5 saat) daha uzun bulunmuştur(41). Biyoyararlanım ve eliminasyonun çeşitliliği her hasta için doz ayarlaması gerektirmektedir. Bazı kişilerde tekrarlayıcı verilmeler biyoyararlanımlarını artırabilir.

Tablo 3- Metoprolol Metabolitleri



Metabolitleri olan o-dimetil metoprolol ve α -hidroksi-metil metoprolol beta₁ blokaj aktivitesine sahiptir. Fakat etkisi ve plazma konsantrasyonu ana bileşikten çok daha az olduğu için normal karaciğer ve böbrek fonksiyonlu kişilerde beta blokaj aktivitesinin yaklaşık % 5 oranında olduğu bildirilmektedir(42).

Karaciğerde metabolize olduktan sonra inaktif metabolitler halinde atılırlar. Oksidatif deaminasyon, o-dealkilasyon ve alifatik hidroksilasyonla oluşan metabolik ürünleri idrarla atılır(17). Ağızdan ve intravenöz verildikten sonra % 95'i idrarla 72 saatte atılır ve bunun yaklaşık % 3'ü değişime uğramadan kalan kısmıdır. Sağlıklı kişilerde renal klerens 6.5 litre/saat ve total klerensi 43.2-92.4 litre/saat arasında değişir(19,44).

Metoprololun farmakokinetik özellikler üzerinde yaşın çok az etkisi vardır. Metabolizmasında genetik olarak tayin edilen farklılıktan dolayı plazma konsantrasyonu kişiler arasında 17 kat kadar değişebilirlik gösterdiği bildirilmektedir. Hamilelik süresince atılımında artabilmektedir(43).

Farmakolojik Özellikleri: Radyoligand bağlama tekniği ile yapılan incelemeler metoprololun beta₁ reseptörlere olan affinitesinin, beta₂ reseptörlerden 10-20 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir. Böylece propranolol hem beta₁ hemde beta₂ reseptörleri etkili bir biçimde bloke ederken metoprololun beta₁ reseptörleri için nisbi bir seçiciliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nisbi seçiciliğinden dolayı kardiyoselektif olarak tanımlanmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kardiyak adrenoseptör blokajı gerekli olduğundan metoprolol tercih edilmektedir. Çünkü günde 100 mg'den fazla kullanılmadığı sürece metoprolol beta₂ reseptörleri bloke edemezler(45,46). Böylece adrenerjik bronkodilatasyon için gerekli olan beta₂ reseptörler serbest kalmaktadır. Ben-

zer şekilde düşük dozlarda metoprolol, rezistans damarların genişlemesini sağlayan periferik arteriyollerdeki beta₂ reseptörleri bloke edemezler.

Metoprololun antihipertansif etkiyi başlatma ve devamlı kılmayı hangi mekanizmalarla sağladığı tam olarak bilinmemektedir. Hipertansif vakalarda metoprolol sistolik kan basıncını kardiyak etkilerine bağlı olarak hızla azaltırken total periferik dirençte başlangıçta bir artma gözlenir. Diastolik basınçta azalmanın başlaması için en az 3-4 hafta gerekmektedir. Antihipertansif etkide metoprololun kardiyak etkileri, renin salgısını azaltıcı etkisi, merkezi sinir sistemi üzerinden sempatik tonusun azaltılması gibi çeşitli faktörler rol oynarlar(47,48). Myokard iskemisi kalb adelesinde beslenme bozukluğunu dolayısıyla yeterli oksijen gelmediğini ifade etmek için kullanılmaktadır. Belirli bir efor sırasında myokard iskemisi olanlarda kalb adelesi yeterli oksijen alamamaktadır. Beta-blokerlerin kullanılmasında, arteriyel basıncın azalması, kalbin atım sayısı ve kalp kasılma gücünün azalması sonucu myokardın oksijen ihtiyacı azalmakta ve dolayısıyla efora karşı toleransda artmaktadır. Bu etkilerinden dolayı iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde beta-blokerleri önemli bir yer işgal etmektedir(50).

Akut enfarktüsün yayılmasını sınırlamada ve yeni enfarktüslerin önlenmesinde metoprololun ve bazı beta-blokerlerin etki mekanizması üzerinde yapılan araştırmalar halen tartışmalıdır. Köpekler üzerinde deneysel olarak yapılan bir çalışmada 1-2 mg/kg metoprololun az perfüze olan myokardın nekrotik dokuya dönüşümünde azalma meydana getirdiği bildirilmiştir(49).

Bronş kaslarında beta-adrenoseptör uyarısı bronkodilasyon meydana getirir. Bu farmakodinamik etki beta blokajla görülebilen bronkospazmı açıklar. Sağlıklı kişilerde metopro-

lolun bronşlar üzerine önemli bir etkisi yoktur. Beta₂-adrenoseptörleri kısmen etkilediklerinden yüksek dozda kullanıldığında bronşiyal astmalı hastalarda sakıncalı olabilir. Bronşiyal astmalı kişilerde yapılan çalışmada metoprololun FEV₁ (Forced Expirium Volum) sadece (1 sn.'de % 3.6) kadar azalttığı saptanmıştır. Yani metoprolol ve beta₁ selektif blokerler selektif olmayan blokerlerden daha az bronkospazm oluşturmaktadır(51).

Beta-blokerlerin karbonhidrat metabolizması üzerine bilinen olumsuz etkileri özellikle kardiyoselektif olmayan droglar için geçerlidir. Selektif beta₁-blokeri olan metoprololun yan etkileri yok denecek kadar azdır(52).

Diabetik hipertansif hastaların glukoz toleransında metoprolol non-selektif beta-blokerlere nazaran daha etkili olmaktadır. Ayrıca glukoz verilmesini takiben serum insülin düzeyindeki değişmeler metoprolol tedavisinden sonra nonselektif beta-bloker tedavisine oranla anlamlı bir artış göstermektedir(53,54).

Metoprolol ve bazı beta-blokerlerin lipid metabolizmasındaki etkileri total plazma trigliserit ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VDLP) konsantrasyonlarını artırmalarıdır. Plazma kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDP) konsantrasyonlarını değiştirmezler. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi hafi düşer veya sabit kalır. Fakat metoprololun bu değişikliklerle iskemik kalp hastalığını artırdığına dair herhangi bir araştırma bulunmamaktadır(45,46).

Sağlıklı kişiler ve hipertansif hastalarda yapılan çalışmalar metoprololun plazma katekolamin konsantrasyonları üzerinde etkisinin değişken olduğunu göstermiştir. Metoprolol ağır ekzersiz sırasında verildiğinde plazma adrenalın konsantrasyonu değişmeden kaldığı halde noradrenalin konsantras-

yonu artmaktadır. Bir çalışmada da plazma dopamin konsantrasyonları metoprololün kullanılmasının 4. haftasından sonra etkilenmezken 15. haftasından sonra gerek istirahat gerekse ekzersiz esnasında 10-12 defa yükseldiği gösterilmiştir(55,56,57).

Metoprololun sağlıklı hipertansif kişilerde kısa ve uzun süreli uygulanmasından sonra plazma renin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada metoprololun hipertansif hastalarda bazal plazma renin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Farklı görüşler olmasına rağmen genel kanı ise metoprololun renin salgılanması kontrolünde sadece sınırlı bir etkiye sahip olduğu şeklindedir(58,59,60).

Santral Sinir Sistemi Üzerinde Etkileri: İntrinsik semptomimetik aktivitesi(İSA) olan beta-blokerlerin migren tedavisinde etkisiz veya az etkili olduğu bulunmuştur. İSA-sı olmayan bazı beta-blokerler özellikle metoprololun bilinmeyen bir mekanizma ile migren tedavisinde etkili oldukları bildirilmektedir. Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan beta-blokerler selektivite, yağda erirlik ve membran stabilize edici etkilerine görede farklılık göstermektedirler. Metoprolol gibi beta₂ reseptör aktivitesi olmayanlar güvenilirlik açısından tercih edilirler. Metoprolol ile yapılan bir çalışmada 30 hastanın 28'inde migren ataklarının sayısı ve şiddetinin azaldığı görülmüştür(21,50,63).

Mental stres, esansiyel tremorlu hastalarda, istirahat tremorunun artışına sebep olmaktadır. Çeşitli araştırmacılar metoprololun hem esansiyel tremoru hemde esansiyel tremorlu hastalarda mental streslerin artırdığı tremoru azaltıcı yönde etki yaptıklarını bulmuşlardır. Mental stresle artan tremorun azaltılmasında daha da fazla etkili olduğu bulunmuştur. Metoprololun strese bağlı artan tremoru azaltıcı etkisi zamana bağlı olarak serum konsantrasyonu ile ilişkilidir ve konsan-

trasyon azaldıkça etkide azalmaktadır. Bir doz oral metoprololun bu yönde etkisi 7 saatten az sürmektedir. Yapılan bir çalışmada metoprololun strese bağlı tremoru %79, istirahat tremoru %59 azalttığı gösterilmiştir(61).

Beta-blokerler uyanıklık seviyesinde değişiklik yapmaktadır. İlaç kullanımının oluşturduğu uyku halinden, sistolik kan basıncındaki azalmanın sorumlu olabileceği ileri sürülürken bazı araştırmacılar indirekt etkili santral mekanizmanında gözönünde tutulmasını önermektedirler. Uyanıklık seviyesindeki değişiklikler kişisel değerlendirmelerle ortaya konmaya çalışılmış isede, objektif metod olmadığı için, güvenirliliği olmamaktadır. EEG kullanımındaki amaç metoprololun oluşturduğu uyanıklık seviyesini objektif olarak ortaya koymaktır. Plasebo ile mukayese edildiğinde metoprololun verilmesinden sonra uyanıklık seviyesinde bir azalma meydana geldiği EEG analizi ile ortaya konmuştur(62).

Diğer Droglarla Etkileşimleri ve Yan Etkileri: Belirli dozlarda anginalı hastalara verapamil ile birlikte verildiğinde A-V bloklar ve kalp hızında azalma görülmektedir. Sağlıklı kişilerde ve hastalıklı gruplarda Warfarinin antikoagulan aktivitesi il metoprololun etkilenmediği gözlenmiştir(65). Kesin olmamakla birlikte metoprololun antihipertansif etkisinin indometasin ile zayıfladığı bildirilmiştir(67).

Metoprolol uzun süre kullanıldıktan sonra ciddi yan etkileri olmadığı görülmüş ve güvenirliliği kanıtlanmıştır. Uykusuzluk, yorgunluk, baş dönmesi, ishal, kusma bulantı, bradikardi, cilt döküntüleri ve görme bozukluğu en fazla görülen yan etkilerdir. Bunlar geçici olup çoğunlukla tedavinin erken döneminde ortaya çıkmaktadırlar(66).

Metoprolol diabetik ve astmatik hastalarda iyi tolere edilmektedir. Böylece nonselektif beta-blokerlere tercih

edilmelidir. Fakat astma ve periferik vasküler bozukluğu olanlarda yinede dikkatli verilmelidir(64,70).

Akut myokart enfarktüsü esnasında beta-blokerlerle tedaviye başlandığında hemodinamizmde bozulma görülebilir. Bu bakımdan bradikardi, atrio-ventriküler blok, konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon riski gözönünde bulundurulmalıdır(68,69).

Metoprolol selektif beta₁ blokeri olmasına rağmen doza bağımlı olarak beta₂ reseptör blokajı ile görülebilen yan etkilere seyrekte olsa rastlanmaktadır. Buda beta₁ seçiciliğinin mutlak değil nisbi olduğunu göstermektedir.

ELEKTROŞOK'UN GELİŞMESİ

Elektrik akımının konvülsiyonlar oluşturduğu ilk olarak 1870 yılında Fritsh ve Hitzig isimli iki araştırmacı tarafından yapılan deneylerle gösterilmiştir. Hayvanların serebral korteksine akım uygulamış ve konvülsiyonların oluştuğunu gözlemişlerdir(71). Bu gözlemlerden bir süre sonra 1882'de Albertoni deneklerin kafataslarına delikler açmış ve buradan beyine uyguladığı faradik akımın etkilerini incelemiştir(72). Bu gelişmelerden sonra, yapılan yeni çalışmalar, konvülsiyonların, belli bir akım şiddetine ulaşıldığında ortaya çıktığı görüşünü getirmiş ve akımda eşik değer kavramını oluşturmuştur. Daha sonraları ise eşik değer yanında akımın geçiş süresinin de önemli bir faktör olduğu farkedilmiştir. Bu değerlerin saptanmasına yönelik çalışmaları ile Schilf (1922) dikkati çekmektedir. Schilf, bu amaçla hayvanlarda korneal elektrotlar kullanmış ve elektriksel stimülasyon sırasında akımın eşik değerini ve süresini ölçmeye çaba göstermiştir. Ayrıca elektrik akımı ile nöbetler arasındaki ilişkiyi de kurmaya çalışmıştır(73). Bir süre sonra akım-nöbet ilişkilerini daha ayrıntılı bir biçimde ortaya koymaya yönelik araştırmaları 1937 de Putnam ve Merrit, yine 1937'de Spiegel ve 1942'de Knoefel ve Lehmann'la görmekteyiz(74).

Bütün bu önemli çalışmaların yanında nörofarmakolojik yönden en ilginç adım yine Putnam, Merrit ve Spigel tarafından atılmıştır (1937). Bu araştırmacılar, ilk kez bazı drog-

ların elektroşok nöbet eşiğine etkisini incelemeye yönelmişlerdir. İşte bu şekilde, konvülsiyonlar üzerine etkili maddelerin araştırılmasına başlanmıştır. Elektroşok yöntemiyle yapılan deneylerin ve gözlemlerin sayısı arttıkça, bu metotla oluşturulan nöbetlerin epilepsi modeli olarak standardizasyonuna gidilmiştir(75,76). Zamanla gelişen teknik, akım ile nöbet meydana getiren aygıtların daha fonksiyonel olmasını sağlamış ve akım şiddetinin, frekansının, süresinin ve diğer özelliklerinin en hassas bir biçimde ayarlanabilmesine imkan veren aletler yapılmasına olanak sağlamıştır(77).

Hayvanlarda elektroşok aygıtları ile deneysel olarak meydana getirilen epilepsi modeli, insanda görülen büyük nöbete benzemektedir ve bu model klinikte Grand Mal epilepsi nöbeti olarak adlandırılan jeneralize konvülsif nöbete yaklaşım olanağı vermektedir. Bunun yanında, psikiyatrik hastalarda elektroşok uygulanması, elektrik akımının, insanda da deney hayvanlarındakine benzeyen konvülsiyonlar ortaya çıkardığını göstermiştir. 1941'de Hemphill ve Walter, 1943'de ise Kolinowsky ile Kennedy epileptik olmayan psikiyatri hastalarında antiepileptik drogların elektroşok nöbet eşiğine olan etkilerini incelemişlerdir(78,79). Bütün bu çalışmalar ve sonuçları dikkate alındığında, standart elektroşok yöntemi ile oluşturulan nöbetlerin, deneysel 'büyük nöbet' tablosunu göstermesi, konvülsiyonlar üzerine etkili olan drogların araştırılmasında ne kadar önemli olduğunu göstermektedir(80).



Tonik Fleksiyon ve Maksimal Elektroşok Nöbeti(MEN)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada deney hayvanı olarak, Swiss albino türü fındık fareleri kullanılmıştır. Heriki cinsden seçilen 20-30 gramlık erişkin denekler, deneylerde ikinci defa kullanılmamıştır. Elektroşok uygulamak için 60 Hz. kare dalga üreten bir akım vericiden (Ugo Basile, ECT unit) yararlanılmıştır. Şok sırasında, akım süresi 0.2 sn ve her kare dalganın süresi 0.4 ms olarak sabit tutulmuş ve elektroşok uygulamaları, her seferinde günün belli saatleri arasında yapılmıştır.

Şok sırasında aygıtın elektrotları kulaklığa takılmış ve fareler kuyruklarından sabitleştirilerek sırtüstü yatırılmışlardır. Bu şekilde, nöbet anında ön ve arka bacaklarda oluşan tonik ve klonik kasılmalar net bir şekilde izlenebilmiştir. Fındık farelerinde, maksimal elektroşok nöbet(MEN) tablosu, elektrik akımının verilmesinden ortalama 1.6 saniyelik bir aradan sonra ekstremiteletin kısa bir başlangıç fleksiyonu, ardından ortalama 13.2 saniye süreli arka bacakların tonik ekstansiyonu ve 7.6 saniye süren terminal klonustan oluşur(81).

Çalışmanın ilk bölümü konvülsif akım 50(KA 50) değerinin saptanmasını içermektedir. Bunun için herbiri 20 fındık faresi içeren 5 grup hazırlanmış ve her fareye intraperitoneal olarak 0.5 ml serum fizyolojik uygulanmıştır. Bir saat sonra gruplara diğer özellikleri yukarıda belirtilen 30, 40,

50, 60, 70 mA şiddetinde akım verilmiştir. Bu gruplarda ortaya çıkan maksimal konvulsif nöbet sayıları ve % değerleri saptanmıştır. Belirtilen mA'lerdeki şok uygulamalarından sonraki maksimal konvulsif nöbet sayısının % değerleri log mA karşılıkları esas alınarak çizilen grafik üzerinde konvülsif akım (KA 50) saptanmıştır. Grafik üzerinde belirlenen noktalardan yararlanılarak elde edilen bağıntının doğrusal olup olmadığının saptanması için korrelasyon katsayısı ve standart sapması bulunmuştur.

Çalışmanın ikinci bölümünde 100, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001, 0.0001 mg/kg dozlarda, metoprolol intraperitoneal (İ.P.) yol ile hayvanlara verilmiş ve injeksiyondan bir saat sonra kontrol grubunda bulunduğumuz KA₅₀ değeri olan 46 mA ile elektroşok uygulanmıştır. 50 hayvandan oluşan her gruptaki MEN sayıları ve %'leri saptanmıştır.

Elektroşokların, injeksiyonu izleyen birinci saatin sonunda yapılması, metoprololun maksimum kan konsantrasyonunun bu zamana rastlamasındandır(18,44).

BULGULAR

I- Kontrol Grubunda KA_{50} ve MEN Doz-Yanıt İlişkisi

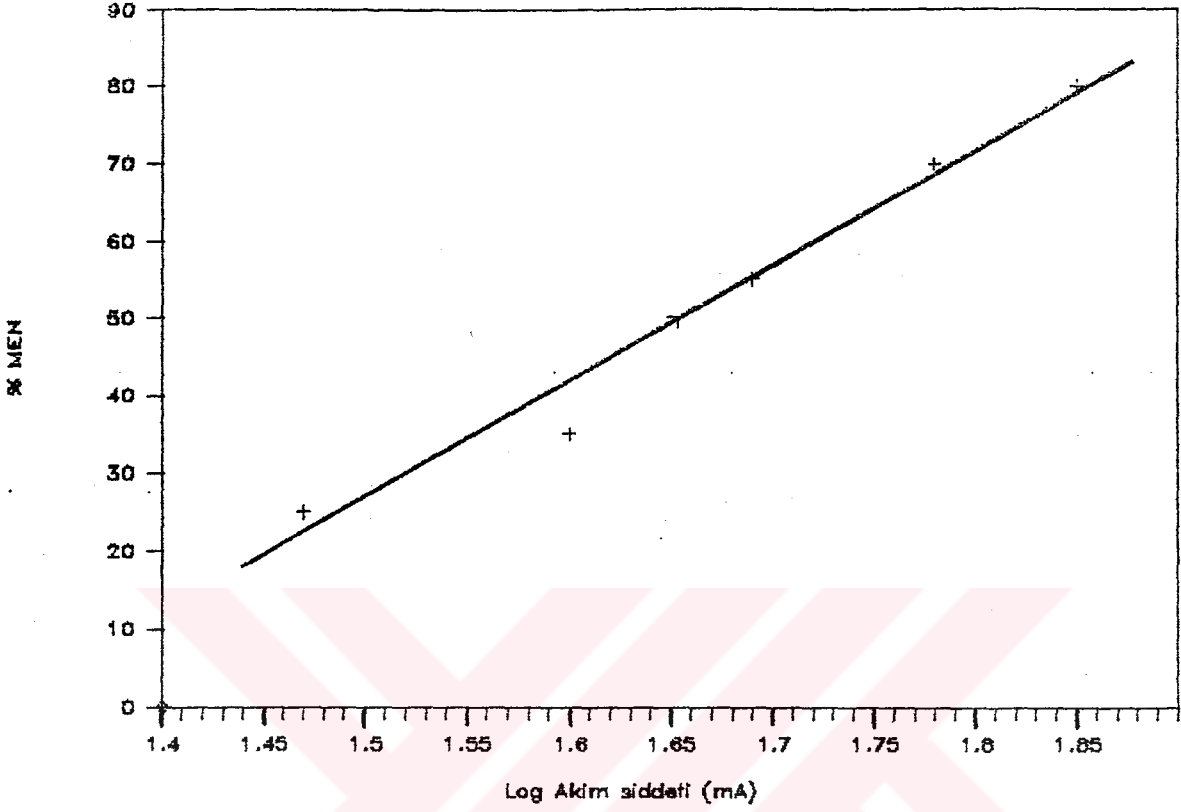
Daha önce yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde fındık farelerinde yapılan deneylerle ilişkili istatistik veriler Tablo 4'de görülmektedir. Belirtilen mA'lerde şok uygulamalarından sonraki maksimal konvulsif nöbet sayısının % değerleri log mA karşılıkları esas alınarak çizilen doz-yanıt eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir. Burada KA_{50} 'nin grafik üzerindeki değerinin 46 mA olduğu görülmektedir.

Teorik olarak grafikten bulunan bu değer, daha sonra tarafımızdan yapılan deneylerde de 46 mA olduğu saptanmıştır. Ayrıca anabilim dalımızda yapılan bu çalışmada da aynı tür hayvanlarda bu değer 46 mA olarak bulunmuştur(82).

Tablo 4

Kontrol Grubunda MEN Verileri ve İstatistiksel Değerlendirilmesi

Şok yapılan hayvan sayısı (N)	akım şiddeti (mA)	MEN		regresyon doğrusuna göre beklenen nöbet (%)
		sayısı	% si	
20	30	5	25	21.1
20	40	7	35	40.7
20	50	11	55	55.9
20	60	14	70	68.9
20	70	16	80	78.8



Şekil 2- Kontrol Grubunda MEN Grafiği

KA₅₀ ve Bunun İstatistiksel Hesaplanması

Maksimal konvulsif nöbet sayısı % değerlerinin, akımın logaritmasıyla orantılı olduğu bilindiğinden maksimal konvulsif nöbetlerin akım şiddetine göre hesaplanmasında log akım değerleri kullanılmıştır(82). Öncelikle bağıntının doğrusal olup olmadığı korelasyon katsayısı ile saptanmıştır.

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n})(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}}$$

Bu formülde x yerine log akım, y yerine % MEN alınmıştır.

$$r = 0.988$$

$r^2 = 0.0975$ bulunmuştur. Bu değerden bağıntının doğrusal olduğu ve tesadüfi olmadığı anlaşılmıştır.

Doğrusal bağıntıların analitik denklemi $y = a + bx$ şeklindedir. Bu durumda b değeri,

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}} = 156.8$$

$y = a + bx$ formülünden a değeri -210.5 bulunmuştur.

Bu denklemin standart sapması:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum y^2 - a \sum y - b \sum xy}{n-2}}$$

formülünden $SD = 4.2$ olarak bulunmuştur.

$$\% \text{ MEN} = 156.8 \log \text{ akım} - 210.5 (4.2)$$

$$\begin{aligned} \text{Serbestlik derecesi} &= 5 - 2 = 3 \\ (n-2) &= 3 \end{aligned}$$

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} = 10.88$$

3 Serbestlik derecesinde ve bu nedenle 0.01 hata payında $t = 5.841$ 'dir. $p < 0.01$ bulunmuştur.

KA_{50} 'nin hesaplanmasında formülde $\% \text{ MEN}$ yerine 50 konulduğunda KA_{50} 45.8 mA bulunmuştur. Bu değer 46 mA 'e en yakın değer olduğundan kontrol grubu olarak 46 mA kullanılmış-

tır. Ayrıca bu hesaplamalardan sonra 46 mA şok uygulanan 50 fareden 26'sının maksimal konvulsif nöbet geçirdiği ve bunun % 52 maksimal nöbete eşit olduğu saptanmıştır. Tablo 'da her değer için beklenen nöbet yüzdesi formülde hesaplanarak gerçek nöbet yüzdesinin yanında yazılmıştır.

II- Metoprololun İntraperitoneal Uygulanmasından Sonra MEN

1- 100 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 76'ya yükselmiştir.

2- 40 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 74'e yükselmiştir.

3- 20 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 72'ye yükselmiştir.

4- 10 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 72'ye yükselmiştir.

5- 5 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 70'e yükselmiştir.

6- 2.5 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN Değeri % 70'e yükselmiştir.

7- 1 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN Değeri % 56'ya yükselmiştir.

8- 0.5 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 54'e yükselmiştir.

9- 0.1 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 44'e düşmüştür.

10- 0.05 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 36'ya düşmüştür.

11- 0.01 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 38'e düşmüştür.

12- 0.005 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 44'e düşmüştür.

13- 0.001 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN Değeri yine % 50 bulunmuştur.

14- 0.0001 mg/kg metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra % 50 olan kontrol MEN değeri % 54 bulunmuştur.

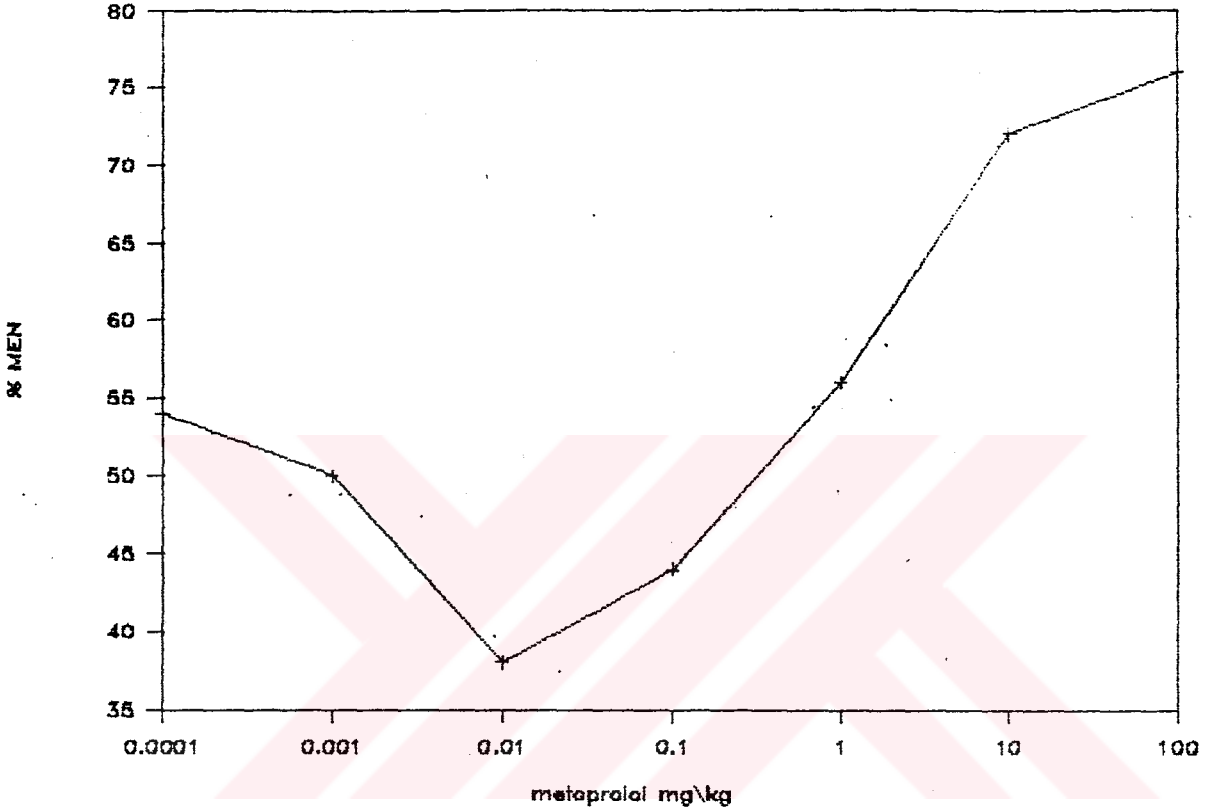
Fındık farelerinde intraperitoneal 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 mg/kg metoprololun tatbik edilmesinden bir saat sonra ortaya çıkan veriler, % MEN değerlerinin kontrol grubu ile istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5

Metoprolol Uygulanmasından Sonra MEN ve Kontrol Grubu
İstatistiksel Karşılaştırılması

DOZ mg/kg	DENEK SAYISI	MAKSİMAL NÖBET		% MEN	KI-KARE DEĞERLERİ	KONTROLE GÖRE FARKINI ANLAMLIĞI
		GEÇİREN	GEÇİRMEYEN			
100	50	38	12	76	6.25	p<0.05 *
10	50	36	14	72	4.24	p<0.05 *
1	50	28	22	56	0.16	p>0.05
0.1	50	22	28	44	0.64	p>0.05
0.01	50	19	31	38	1.98	p>0.05
0.001	50	25	25	50	0.04	p>0.05
0.0001	50	27	23	54	0.04	p>0.05

Tablo 5'de gösterilen dozlarda metoprololun uygulanmasından sonra maksimal elektroşok nöbetindeki değişimin grafiksel ifadesi Şekil 3'de görülmektedir.

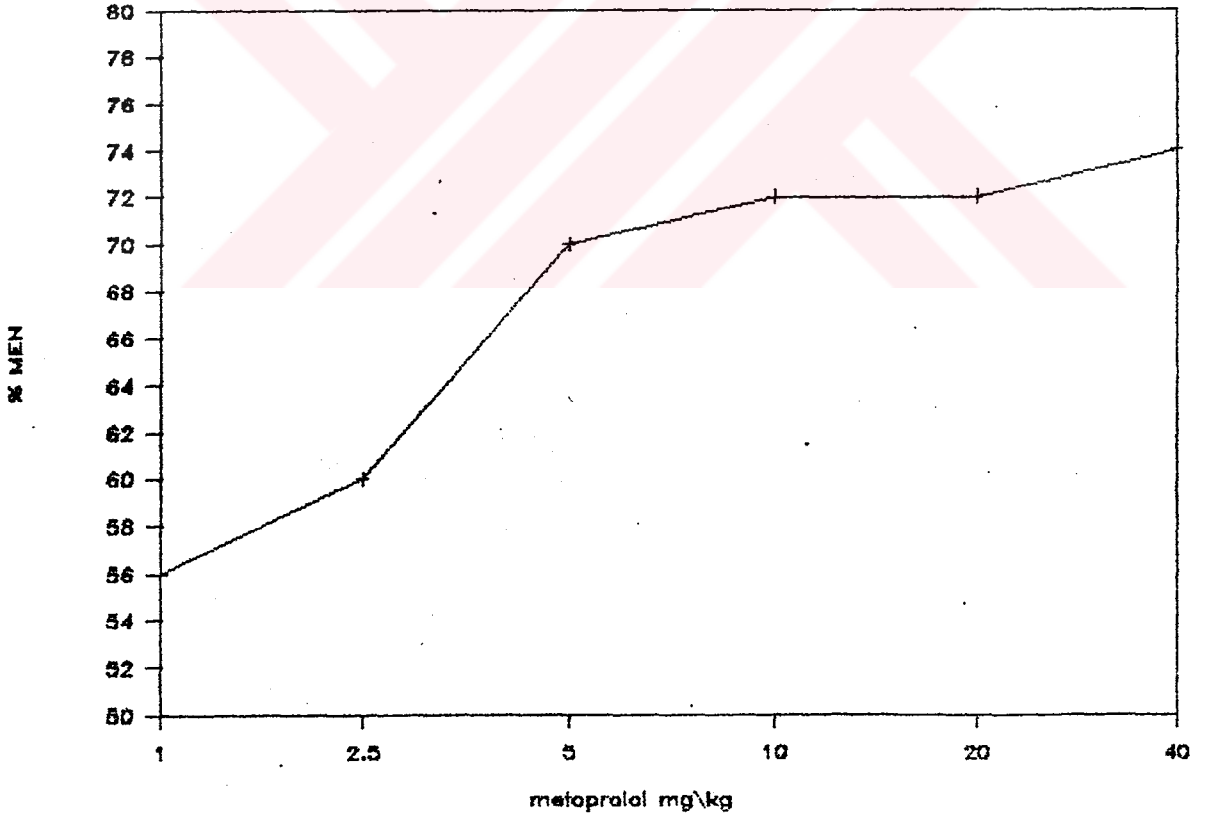


Şekil 3- Metoprololun İntraperitoneal Uygulanmasından Sonra MEN

Metoprololun 40, 20, 10, 5, 2.5, 1 mg/kg dozlarda fındık farelerine tatbik edilmesinden bir saat sonra % MEN değerleri ve kontrol grubu ile istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 6'da gösterilmiştir. Tablo 6'nın grafiksel ifadesi Şekil 4'de görülmektedir.

Tablo 6
Metoprolol Uygulamasından Sonra MEN ve Kontrol Grubu
İstatistiksel Karşılaştırılması.

DOZ mg/kg	DENEK SAYISI	MAKSIMAL NÖBET		% MEN	KI-KARE DEGERLERI	KONTROLE GÖRE FARKIN ANLAMLILIGI
		GEÇİREN	GEÇİRMEYEN			
40	50	37	13	74	5.19	p<0.05 *
20	50	36	14	72	4.24	p<0.05 *
10	50	36	14	72	4.24	p<0.05 *
5	50	35	15	70	3.40	p>0.05
2.5	50	30	20	60	0.65	p>0.05
1	50	28	22	56	0.16	p>0.05

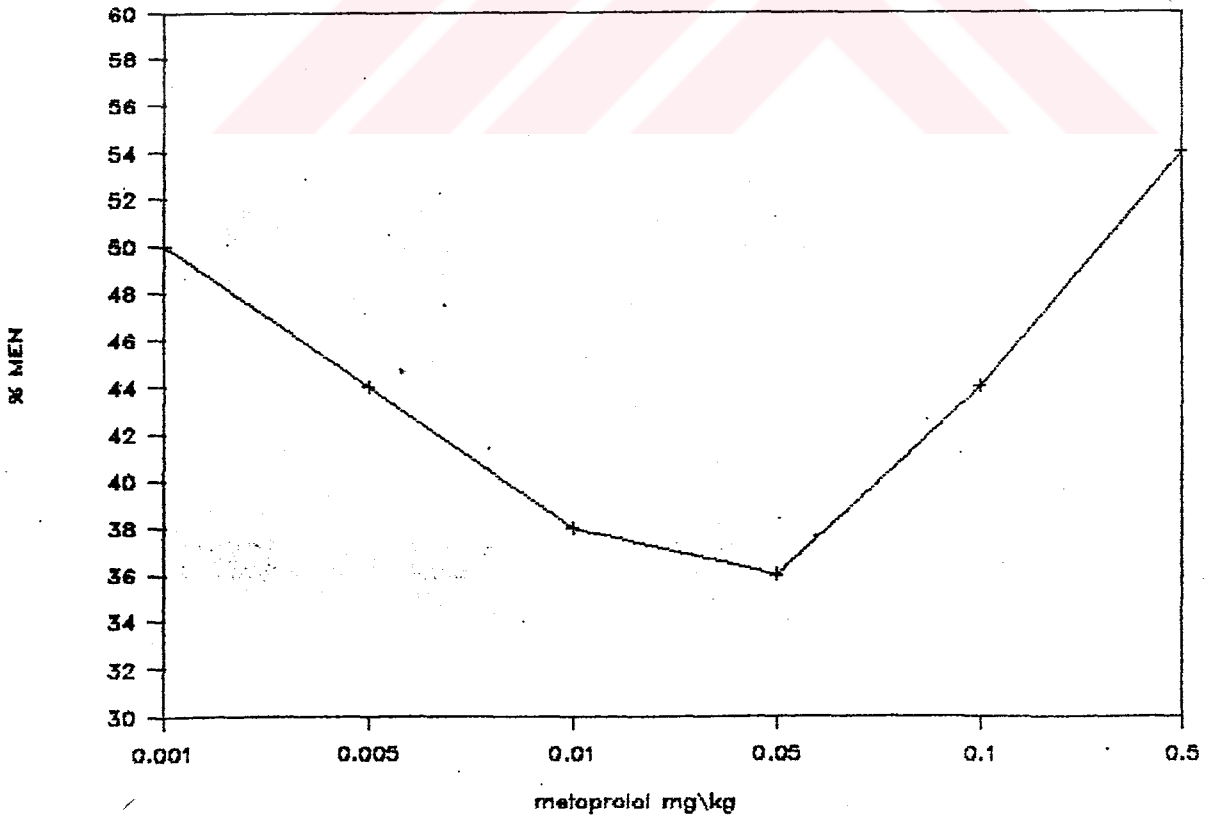


Şekil 4- Metoprololun intraperitoneal uygulanmasından sonra MEN

Metoprololun 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 mg/kg dozlarda fındık farelerine tatbik edilmesinden sonra bir saat sonra % MEN değerleri ve kontrol grubu ile istatistiksel karşılaştırılmaları Tablo 7'de gösterilmiştir. Şekil 5'de grafiksel ifadesi görülmektedir.

Tablo 7- Metoprolol Uygulanmasından Sonra MEN ve Kontrol Grubu İstatistiksel Karşılaştırılması

DOZ mg/kg	DENEK SAYISI	MAKSİMAL NÖBET		% MEN	KI-KARE DEGERLERİ	KONTROLE GÖRE FARKIN ANLAMLILIGI
		GEÇİREN	GEÇİRMEYEN			
0.5	50	27	23	54	0.04	p>0.05
0.1	50	22	28	44	0.64	p>0.05
0.05	50	18	32	36	2.60	p>0.05
0.01	50	19	31	38	1.98	p>0.05
0.005	50	22	28	44	0.64	p>0.05
0.001	50	25	25	50	0.04	p>0.05



Şekil 5- Metoprololun İnteraperitoneal Uygulanmasından Sonra MEN

Tablo 5,6,7'de gösterilen her doz denemesi deneklerin maksimal konvulsif nöbet geçirme sayıları ölçümle belirlenmediğinden verilen kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırılmaları her doz için ayrı ayrı olarak parametrik olmayan dört gözlü ki-kare testi ile yapılmıştır.

Örneğin 40 mg/kg doz denemesi için Tablo 8 hazırlanmıştır.

Tablo 8
40 mg/kg Doz Denemesi

MAKSIMAL ELEKTROKONVULSIF NÖBETİ			
	GEÇİREN	GEÇİRMEYEN	TOPLAM
Kontrol	26 (31.5)	24 (18.5)	50
40 mg/kg dozda	37 (31.5)	13 (18.5)	50
TOPLAM	63	37	100

Tabloda gözlenen her nöbet sayısının yanına beklenen değerler yazılmıştır. Daha sonra her doza ait x^2 değerleri

$$x^2 = \frac{(\text{Gözlenen} - \text{Beklenen})^2}{\text{Beklenen}}$$
 formülü ile hesaplanmıştır.

Her doz için bulunan değerlerin toplamı Tablo 5,6,7'de gösterilmiştir.

Serbestlik derecesi $(2-1)(2-1) = 1$ olarak bulunmuştur.

Serbestlik derecesi her tabloda $(\text{satır sayısı}-1)(\text{sütun sayısı}-1)$.

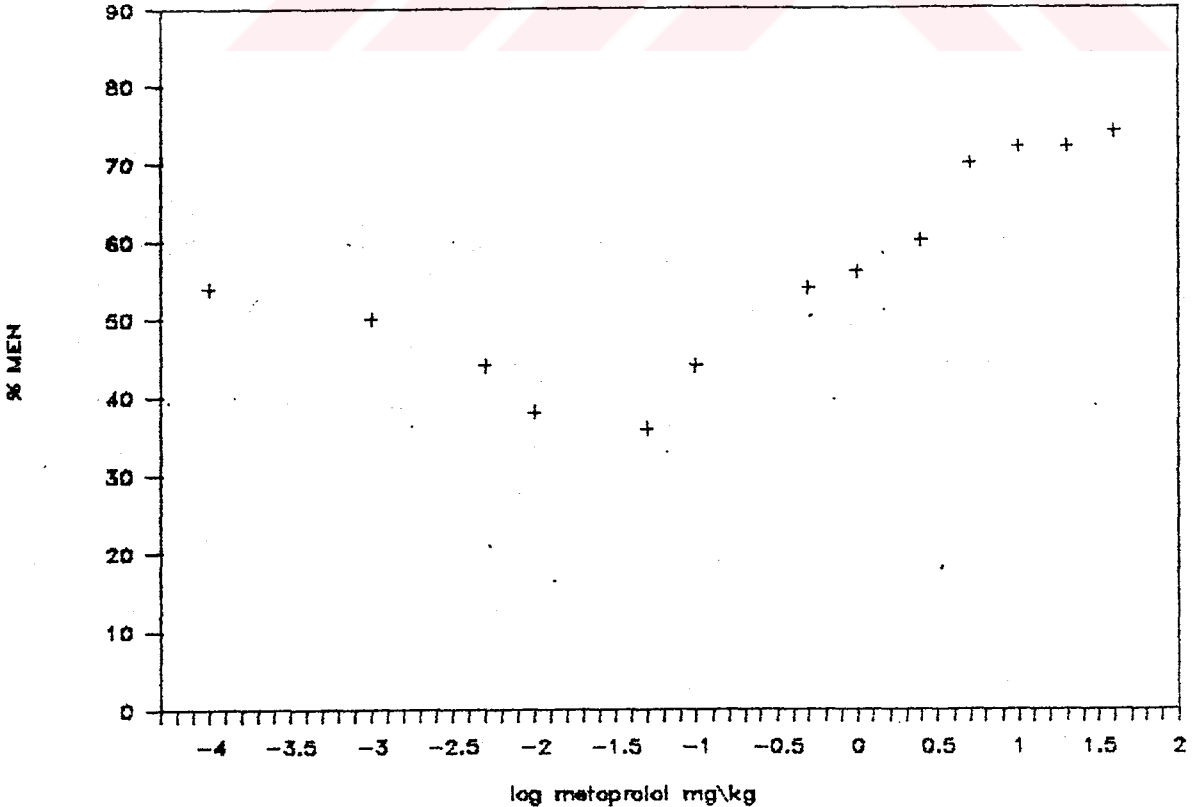
0.05 anlamlılık derecesindeki x^2 değeri bir serbestlik derecesi için 3.841'dir, bu değer üzerinde hesaplanan x^2

değerleri anlamlı olarak belirtilmiştir. $P < 0.05$ olan değerlerin tabloda kolayca göze çarpması için yanlarına * işareti konmuştur.

Gerekli istatistiksel işlemler yapıldığında metoprololun 100, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1 mg/kg dozlarda intraperitoneal uygulanmasından sonra yapılan elektroşokların maksimal konvulsif nöbetleri artırdığı fakat sadece 100, 40, 20, 10 mg/kg dozlarda anlamlı olduğu görülmüştür.

0.1, 0.05, 0.01, 0.05 mg/kg dozlarda intraperitoneal metoprolol uygulanmasından sonra yapılan elektroşokların maksimal konvulsif nöbetleri azalttığı fakat nöbetlerin önlenmesi bakımından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

0.001 ve 0.0001 mg/kg dozlarda intraperitoneal metoprolol uygulandığında ise kontrol grubundaki gibi sadece serum fizyolojik uygulanarak yapılan elektroşoklar maksimal konvulsif nöbet eşiğinde etkilerinin olmadığı görülmüştür. Bu uygulamaların grafiksel ifadesi Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6- MEN Üzerine Metoprolol Doz-Yanıt Eğrisi

TARTIŞMA

Drogların antiepileptik etkilerini araştırmak için genellikle standardize edilmiş iki metod kullanılmaktadır. Bunlar maksimal elektrokonvülsif nöbet (MEN) ve pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan nöbetlerdir. Genellikle antiepileptik drogların bu modellerle saptanan etkinliği klinik kullanımı hakkında önemli fikirler vermektedir(83).

Çeşitli drogların antikonvülsif etkileri araştırıldığı gibi, beta-blokerlerde incelenmiştir.

İlk kez 1965 yılında Leszkovszky ve Tardos beta-adrenoreseptör blokleri propranololun elektrokonvülsif nöbet üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar fındık farelerine bitemporal yerleştirilen elektrotlarla 0.2 sn, 2-4 mA'lik akımlar uygulayarak konvülsiyonlar oluşturmuşlar ve propranololun konvülsif etkisini incelemişlerdir. Deri altına propranolol uygulandıktan sonra arka bacadaki tonik ekstan-sör kasılmaları inhibe edici etkisine parsiyel inhibisyon, bacaklardaki klonik kasılmaları ortadan kaldırmasını ise tam inhibisyon olarak tanımlamışlardır(2).

1966'da Murmann ve arkadaşları deri altı yolu ile fındık farelerine 0.3 sn süre ile 150 Hz, 0.5 msn'lik elektroşoklar uygulayarak naftil grubu içeren ve içermeyen beta-blokerlerinin antikonvülsif etkilerini incelemişlerdir. D,L

INPEA 2-izopropilamino-1-1 (p-nitrofenil) etanol gibi naftil grubu içermeyen beta-blokerleri etkisiz, naftil grubu içeren propranolol ve pronethalolu ise etkili bulmuşlardır. Bu bakımdan araştırmacılar, antikonvülsif etki mekanizmasında naftil grubunda rol oynadığını düşünmüşlerdir(4).

1974'de Madan ve arkadaşları, fındık farelerine 50 mA, 60 Hz ve 0.2 sn'lik akımlar uygulamışlar ve çeşitli beta-blokerleri deneyerek farklı antikonvülsif etkiler bulmuşlardır. Bunu ise beta-blokerlerin lokal anestezi özelliği arasındaki farklılığa bağlamışlardır(3).

1979'da Anlezark ve arkadaşları ise propranololun (-) ve (+) izomerlerinin eşit membran stabilizan etkilerini ve (-) izomerin (+) izomere göre 10-100 kat daha fazla beta-blokaj yaptığını gözönüne alarak bu izomerlerin maksimal elektroşok üzerine etkilerini araştırmışlardır. Her iki izomerinde eşit antikonvülsif etkiye sahip olduğunu saptayarak bu etkiyi membran stabilizan etkisine bağlamışlardır(1).

Anabilim dalımızda 1988 yılında yapılan bir çalışmada, 5, 10, 20 mg/kg dozlarda propranololun % MEN üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu dozların hepsinde propranololun antikonvülsif etkisi olduğu saptanmış ve bu etki droğun membran stabilizan etkisine bağlanmıştır(11).

1982'de Papanicolaou ve arkadaşları, sıçanlarda pentilen tetrazolla konvülsiyonlar oluşturarak çeşitli beta-blokerlerin antikonvülsif etkilerini karşılaştırmalı olarak açıklamaya çalışmışlardır. Bu çalışmalarda intratekal uygulanan beta-adrenoseptör blokleri timololun antikonvülsif ve oral uygulanan beta₂ adrenoseptör blokleri ICI 118.551'in güçlü antikonvülsif etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beta₁-adrenoseptör blokleri olan praktolol ise çeşitli dozlarda denenmiş, oral olarak 1-10 mg/kg dozlarda etkisiz olduğu gösteril-

miştir. Ayrıca β_1 -adrenoseptör blokeri olan praktolol ise çeşitli dozlarda denenmiş, oral olarak 1-10 mg/kg dozlarda etkisiz olduğu gösterilmiştir. Ancak intratekal uygulandığında 0.01 mg/kg dozda hafif antikonvulsif etkisi olduğunu bulmuşlardır(6).

Çalışmamızda, kan beyin bariyerini geçebilen ve β_1 -adrenoseptör blokerleri olan metoprololun, çeşitli dozlarda intraperitoneal uygulamasının, MEN üzerinde etkisini inceledik. Metoprololun küçük dozlarda (0.1, 0.01, 0.05 mg/kg) antikonvulsif etkisi olduğunu ve yüksek dozlarda (100, 40, 20, 10 mg/kg) ise konvulsif etkisi olduğunu gözledik ($p < 0.05$).

Literatürler incelendiğinde, beta-blokerlerin verilmiş yolu ve doza bağımlı olarak MEN üzerinde farklı etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Metoprololünde yüksek dozlarda konvulsif ve küçük dozlarda antikonvulsif etki göstermesi, doza bağımlı etki farklılığı olduğunu düşündürmektedir.

MEN üzerindeki etkide, gerek beta-blokerlerin gerekse metoprololun kullanılış yolu ve doza bağımlı olarak farklılık göstermesi, β_1 ve β_2 reseptörlerine etki selektivitesi, beta-bloker etki gücü ve membran stabilizan etki farklılıklarının rolü olduğunu düşündürmektedir.

ÖZET

Genellikle antiepileptik drogların konvülsiyon üzerindeki etkinliği maksimal elektrokonvulsif nöbet (MEN) ve Pentilentetrazol (PTZ) modelleri ile araştırılmaktadır. Çeşitli beta-blokerlerin, propranolol, timolol gibi, konvülsiyon üzerine etkileri olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda β_1 selektif olan metoprololun, fındık farelerinde, elektroşokla oluşturulan konvulsif nöbeti ne yönde etkilediği incelenmiştir.

Çalışmanın birinci bölümünde konvulsif akım (KA_{50}) değeri saptanmış ve KA_{50} değeri 46 mA olarak bulunmuştur. Çalışmanın ikinci bölümünde metoprolol 100 - 0.0001 mg/kg dozları arasında intraperitoneal olarak uygulandıktan sonra meydana gelen değişiklikler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Metoprololun küçük dozlarda antikonvulsif ve büyük dozlarda ise konvulsif etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

Bu veriler literatür bilgileri ile beraber değerlendirildiğinde, gerek beta-blokerlerin gerekse metoprololun kullanılış ve doza bağımlı olarak MEN üzerindeki etkide farklılık göstermesi; β_1 ve β_2 reseptörlere etki selektivitesi, beta-bloker etki gücü ve membran stabilizan etkisindeki farklılıklardan kaynaklandığını düşündürmektedir.

SUMMARY

The effect of anticonvulsant drugs are usually studied on the maximal electroconvulsive seizures (MES) and the Pentylenetetrazol (PTZ) models. It has been determined that various beta-blocking agents such as propranolol and timolol have influences on the convulsions.

In our study, the effect of metoprolol, a selective beta₁-antagonist, on convulsions produced by electroshock (MES) is examined in mice.

In the first part, the value of CC 50 (convulsive current 50) of the animals is determined and it has been calculated as 46 mA. In the second part of our study, after the administration of metoprolol between the dosages ranging from 100 to 0.0001 mg/kg given intraperitoneally, the observed changes are compared using statistical methods. It has been shown that at low dosages metoprolol acts as an anticonvulsant drug whereas at high dosages it enhances convulsions.

When these data are evaluated together with the informations in the previous articles, it is clear that the beta-blocking agents especially the metoprolol have effect on MES depending on the way of administration and the dosages given. Thus, this effect of these drugs presumably depends on the selectivity of them on beta₁ or beta₂ receptors and the differences in their beta blockade and membrane stabilizing activities.

KAYNAKLAR

- 1- Anlezark,G.M., Horton,R.N., Meldrum,B.S.: The anticonvulsive action of the (-) and (+) enantiomers of propranolol. J. Pharm. Pharmac., 3:482-485, 1979.
- 2- Leszkovsky,G., Tardon,L.: Some effects of propranolol on the central nervous system. J. Pharm. Pharmac., 17:518-519, 1965.
- 3- Madan,B.R., Barar,F.S.K.: Anticonvulsant activity of some beta-adreceptor blocking agents in mice. Eur J. Pharmac., 29:1-4, 1974.
- 4- Murman,W., Alminante,L., Saccani,M.: Central nervous system effects on four beta-adrenergic receptor blocking agents. J. Pharm. Pharmac., 18:317-318, 1966.
- 5- Yeoh,P.N., Wolf,H.H.: Effect of some adrenergic agents on low frequency electroshock seizures. J. Pharm. Sci., 57:340-342, 1968.
- 6- Louis,W.J., Papanicolaou,J., Summers,R.J., Vajda,F.J.E.: Role of central beta-adrenoceptors in the control of pentylenetetrazol-induced convulsions in rats. Br.J. Pharmac., 75:441-446, 1982.

- 7- Keillogg,C.: Audiogenic selzures: Relation to age and mechanisms of monoamino neurotransmission. Brain.Res., 106: 87-103, 1976.
- 8- Callaghan,D.A., Schwark,W.S.: Involvement of catecholamines in kindled amygdaloid convulsions in the rats. Neuropharmacology, 18:541-545, 1979.
- 9- Faiman,M.D., Heble,A.: Hyperbaric oxygen and brain norepinephrine and 5-hydroxytryptamine. Oxygen pressure interactions. Life Sci., 8:1163-1178, 1969.
- 10- Killian,M., Frey,H.H.: Neuropharmacology 12: 681-692, 1973. In. Anlezark,G.M., Horton,R.N., Meldrum,B.S.: The anticonvulsive action of the (-) and (+) enantiomers of propranolol. J. Pharm. Pharmac., 482:3, 1979.
- 11- Akkan,A.G., Yıllar,O., Eşkazan,E., Akcasu,A., Özüner,Z.: The effect of propranolol on maximal electroschock seizures in mice. Intern. J. Clin. Pharmacol. Therapy. Toxicol., 27:255-257, 1988.
- 12- Innes,I.R., Nickerson,M.: Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines, The Pharmacological Basis of Therapeutics Edit. Goodman,S.L., Gilman,A. Mac Millan Publishing Com., New York, 1975.
- 13- Katzung,B.G.: Basic and Clinical Pharmacology, p.106, Third edition, Lange, Beirut, 1987.
- 14- Ahlquist,R.P.: A study of adrenotropic receptors. Am. J. Physiol., 153:586, 1948.
- 15- Kayaalp,O.S.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. İkinci Baskı, Cilt 3, 2393-2394, 1983.

- 16- Lands,A.M., Arnold,A., McAuliff,F.D., Luduena,F.D., Brown,T.G.: Differentiation of receptor systems activated by sempathomimetic amines. Nature, 214:597, 1967.
- 17- Craig,C.R., Stitzel,R.E.: Modern Pharmacology. Little Brown and Company, Boston-Toronto, 185-197, 1986.
- 18- Weiner,N.: Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. Ed: Goodman,S.L., Gilman,A.G., Mac Millan Publishing Com., New York, 1985.
- 19- Dale,M.: The Extra Pharmacopeia., 28th. Edition. Edit. James,E.F., Reynalds, The Pharmaceutical Press. 1982.
- 20- Kayaalp,O.S.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Dördüncü Baskı, Cilt 2, 1258-1288, 1988.
- 21- Ekmekçi,A., Canberk,A., Koylan,A., Meriç,M., Boztaş,G.: Beta-adrenoseptor blokerlerindeki ISA gücünün hemodinamik metabolik ve klinik önemi. s.2-6, Sandoz Yayınlar, Orhonlar Matbaası, İstanbul, 1984.
- 22- Frishman,W.H.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. p.21. Clinical pharmacology of the beta adrenoceptor blocking drugs. Appleton-Century-Crafts. New York 1980.
- 23- Lowder,S.C., Homet,P., Liddle,G.W.: Contrasting effects of hypoglycemia on plasma renin activity and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in low renin and normal renin essential hypertension. Cir.Res., 38:105, 1976.
- 24- Kirkendall,N.M.: Beta adrenaseptors for the treatment of hypertension p.57. Beta-blockers in the treatment of cardiovascular disease. Ed. Kastis,J.B., De Felice,E.A., Raven press, New York, 1984.

- 25- Kathali,R.E., Wintermitz,S.R., Operil,S.: Role of the renal nerves in the pathogenesis of one kidney renal hypertension in the rat. Hypertension, 3:404, 1981.
- 26- Strosberg,A.D.: Molecular and functional properties of beta adrenergic reseptors. Am. J. Cardiol., 59:3F, 1987.
- 27- Taylor,S.H.: Role of cardioselectivity and intrinsik semptomimetic activity in beta blocking dogs in cardiovascular disease. Am. J. Cardiol., 59:18F, 1987.
- 28- Nothcote,R.J.: The clinical significance of intrinsik sympathomimetic activity on potential unwanted noncardiovascular effects of beta blokera. Am. J. Cardiol., 59:44F, 1987.
- 29- Tarazi,R.C., Duston,H.P.: Beta adrenergic blokade in hypertension. Am.J.Cardiol., 29:633, 1972.
- 30- Kendall,M.J.: Impact of beta₁ selectivity and intrinsic sympathomimetic activity on potential unwanted noncardiovascular effects of beta blokera. Am.J.Cardiol., 59:44F, 1987.
- 31- Clark,J.B.: Beta-adrenoceptor-bloking agents: Are pharmacologic differences relevant? Am. Heart. J., 104-334, 1980.
- 32- Opie,L.H.: Drugs and the heart. I. Beta blocking agents. Lancet, 1:693, 1980.
- 33- Sue,D.Y., Hansen,J.E., Wasserman,K.: The value of exercise in testing beta blokade and airway reactivity in asthmatic patients. Am. Heart. J., 104-442, 1980.

- 34- Thiringer,G., Svedmyi,N.: Interaction of orally administered metoprolol, practolol and propranolol with isoprenaline in asthmatics. Eur. J. Clin. Pharmacol. 10:163-170, 1976.
- 35- Day,J.L., Metcalfe,J., Simpson,C.N.: Adrenergie mechanisms in control of plasma lipid concentrations. Br. Med. J., 284:1145-8, 1982.
- 36- Koch-Weser,J.: Metoprolol, N. Engl. J. Med., 301:698-703, 1979.
- 37- Godbillon,J., Evard,D., Duval,M., Schoeller,J.P.: Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. III. Metoprolol in the colon. Br. J. Clin. Pharmacol., 19:113-118, 1985.
- 38- Jobin,G., Cortot,A., Godbillon,J., Duval,M., Schoeller,J. P.: Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. I. Metoprolol in the stomach, duodenum and jejunum. Br.J.Clin.Pharmacol., 19:97-105, 1985.
- 39- Vidon,N., Evard,D., Godbillon,J., Rongier,M., Duval,M.: Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. II. Metoprolol in the jejunum and ileum. Br.J.Clin.Pharmacol., 19:107-112, 1985.
- 40- Hirtz,J.: The gastrointestinal absorption of drugs in man. A review of current concepts and methods of investigation. Br. J. Clin. Pharmacol., 19:77-83, 1985.
- 41- Regardh,C.G., Johnsson,G.: Clinical pharmacokinetics of metoprolol., Clin. Pharmacokin., 5:557-569, 1980.

- 42- Johnsson,G., Jordö.L., Lundborg,P., Regardh,C.G., Rönn, O.: Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release and ordinary tablets in healthy volunteers. Intern. J. Clin. Pharmacol. Therapy Toxicol. 18:292-297, 1980.
- 43- Lennard,M.S., Silas,J.H., Freestone,S., Trevethick,J.: Defective metabolism of metoprolol in poor hydroxylators of debrisoquine. Br.J.Clin.Pharmacol. 14:301-303, 1982.
- 44- Gengo,F.M., Ermer,J.C., Corey,C., Kalonaros,C.G., McHugh, W.B.: The relationship between serum concentrations and central nervous system actions of metoprolol. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 48:101-106, 1985.
- 45- Brogden,R.N., Heel,R.C., Speight,T.M., Avery,G.S.: Metoprolol: a review² of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angino pectoris. Drugs. 14:321-348, 1977.
- 46- Johnsson,G., Regardh,C.G., Sölvell,L.: Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergic Beta₁-receptor antagonist metoprolol. Acta. Pharmacol. Toxicol. 5:31-44, 1975.
- 47- Fouad,F.M., Tarazi,R.C., Bravo,E.L.: Relation of cardiovascular response to the hypotensive effect of metoprolol. Am. Heart. Journ. 104:803-811, 1982.
- 48- Wikstrand,J., Trimarco,B., Buzzeti,G., Ricciardelli,B., Luca,N.: Increased cardiac output and lowered peripheral resistance during metoprolol treatment. Acta. Med. Scandinavica 672:105-110, 1983.

- 49- Lange,R., Nieminen,M.S., Kloner,R.A.: Failure of pindolol and metoprolol to reduce the size of non-reperfused infarct in dogs using area at risk techniques. Cardio. Res. 18:37-43, 1984.
- 50- Hendry,W.G., Silke,B., Taylor,S.H.: Haemodynamic dose-response effects of i.v. metoprolol in coronary heart disease. Europ. J. Clin. Pharmacol. 19:323-327, 1981.
- 51- Greefhorst,A.P.M., Herwaarden,C.L.A.: Ventilatory and haemodynamic effects of terbutaline infusion during beta₁ selective blockade with metoprolol and acebutolol in asthmatic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 23:203-208, 1982.
- 52- Ferlito,S., Damante,G. Del Campo,F., Di Vincenzo,S.: The effect of metoprolol on the glucose, insulin and glucagon response to glucose oral load in normal and diabetic subjects. Panminerva Medica. 25:93-97, 1983.
- 53- Groop,L., Totterman,K.J., Harno,K., Gordin,A.: Influence of betablocking drugs on glucose metabolism in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. Acta. Medica Scandinavica. 211:7-12, 1982.
- 54- Micossi,P., Pollavini,G., Raggi,U., Fibrenti,M.E.: Effects of metoprolol and propranolol on glucose tolerance and insulin secretion in diabetes mellitus. Hormone and Metabolic Res. 16:59-63, 1984.
- 55- Kindermann,W., Schnabel,A., Schmitt,W.M., Biro,G., Hippchen,M.: Catecholamine, S.T.H., Cortisol, Glucagon, Insulin and sexual hormone bei körperlicher Belastung und Beta₁ Blockade. Klinische Wochenschrift 60:505-512, 1982.

- 56- Brod,J.: Essential Hypertension. Lancet, 8:773, 1960.
- 57- Franz,I.W., Wiewel,D., Ketelhut,R.: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients during a long-term treatment with a beta-receptor blocker. J. Hypertension 3:402, 1985.
- 58- Hansson,B.G., Dymling,J.F., Manhem,P.: Effects of pentu-
tolol and metoprolol on blood pressure, plasma catechola-
mines and renin activity in hypertensive patients. Europ.
Heart. Jour. 4:57-60, 1983.
- 59- Sonkodi,S., Agabiti,E., Fraser,R., Leckie,B.J.: Response
of the renin-angiotensin-aldosterone system to upright
tilting and to intravenous frusemide: effect of prior
metoprolol and propranolol. Br.J.Clin.Pharm. 13:341-350,
1982.
- 60- Waal-Manning,H.J.: Effects of some beta-blockers on renal
function in hypertension. New Zealand Medical Journ. 96:
914-915, 1983.
- 61- Gengo,F.M., Kalonaros,C.G., McHugh,W.B.: Attenuation of
Response to Mental Stress in Patients with Essential Tre-
mor Treated with Metoprolol. Arch. Neurol. 43:687-689,
1986.
- 62- Matousek,M., Hjalmarson,A., Koch,J., Petersén,I.: The use
of the EEG for assessment of Vigilance Changes Caused by
Beta-Blockers. Neuropsychobiol. 12:55-59, 1984.
- 63- Steiner,T.J., Rajiv,J., Hedman,C., Clifford,R.: Metopro-
lol in the prophylaxis of Migraine: Parallel Groups Com-
parison with Placebo and Dose-Ranging Follow-up Headache,
28:15-23, 1988.

- 64- Gengo,F.M., Huntoon,L., McHugh,W.: Lipid-Soluble and water-Soluble Beta-blockers: Comparison of the Central Nervous system Depressant Effect. Arch. Intern. Med., 147:39-43, 1987.
- 65- Bax,N.D.S., Lennard,M.S., Tucker,G.T., Woods,H.F., Porter,N.R.: The effect of beta-adrenoseptör antagonists on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin after a single dose. Br.J.Clin.Pharmacol., 17:553-557, 1984.
- 66- Webster,J.: Interaction of NSAIDs with diuretics and beta-blockers. Mechanisms and clinical implications. Drugs, 30:32-41, 1985.
- 67- Sorkin,E.M., Clissoid,S.P., Brogden,R.N.: Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic drugshheart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs, 30:182-274, 1985.
- 68- Baird,M.G., Bentley-Taylor,M.M., Carruthers,S.G., Dawson,K.G., Laplante,L.E.: A study of efficacy, tolerance and compliance of one-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. Clin. Invest. Med., 7:95-102, 1984.
- 69- Lyngstam,O., Ryden,L.: Metoprolol and atenolol administered once daily in primary hypertension. Act. Med. Scandinavica, 209:261-266, 1981.
- 70- McDevitt,D.G.: Clinical significance of cardioselectivity state-of-the-art. Drugs, 25(Suppl 2):219-226, 1983.

- 71- Fritsch,G., Hitzig,E.: Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Archiv for Anatomie und Physiologic Wissenschaftlichen. Medizin, 37:300, 1870.
- 72-Albertoni,P.: Untersuchung über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Grosshirns nebst Beiträgen zur Therapie der Epilepsie. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, 15:248-288, 1882.
- 73- Schilf,E.: Ueber experimentelle Erzeugung epileptischer Anfälle durch dosierte strakstamenengie. Zeitschrift für die Gesamte experimentelle Medizin einschliesslich experimentelle Chirurgie. 28:127, 1922.
- 74- Putnam,T.J., Merritt,H.H.: Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. Science, 85:525-526, 1937.
- 75- Knoefel,P.K., Lehmann,G.: The anticonvulsant action of diphenylhydantoin and some related compounds. J. Pharmacol. Exp. Ther., 76:194-201, 1942.
- 76- Spiegel,E.A.: Quantitative determination of the convulsive reactivity by electrical stimulation of the brain with skull intact. J. Labon. and Clin. Med., 22:1274-1276; 1937.
- 77- Lasagna,L.: The clinical evaluation of morphine and its substitutes as analgesics. Pharmacol. Rev., 16:47-83, 1964.
- 78- Hemphill,R.E., Walter,W.G.: Epanutin and electric convulsion therapy. Lancet, 240:446-448, 1941.

- 79- Kolinowsky,L.B., Kennedy,F.: Observations in electric-shock therapy applied to problems of epilepsy. J. Nerv. Mental Disease, 98:56-57, 1943.
- 80- Swinyard,E.A.: Electrically induced convulsions. In "Experimental Models of Epilepsy", Edited by Purpura, D.P. et al. Raven Press, Publishers, New York, 434-458, 1972.
- 81- Swinyard,E.A., Castellion,A.W., Fink,G.B., Goodman,L.S.: Some neurophysiological and neuropharmacological characteristics of audigenic-seizure-susceptible mice. J. Pharmacol. Exp. Ther., 140:375-384, 1963.
- 82- Eşkazan,E., Akcasu,A., Yıllar,O.: Tebain'in fındık farelerinde maksimal elektroşok nöbetine (MEN) etkisi. İst. Tıp Fak. Mecmuası, 46:497-502, 1983.
- 83- Porter,R.J.: new antiepileptic drugs: prospects for improved treatment of seizures. Ed: Pedley,T.A., Meldrum, B.S.: Recent Advances in Epilepsy, Churchill Livingstone, 1988.