

T.C.
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

MORFİNOMAN KÖPEKLERDE
SAF ANTAGONİST NALOXON'UN ETKİSİ

80519

(Tıp Bilimleri Doktora Tezi)
(M.Sc.Dr.)

T. 3151

A.Gökhan AKKAN

T.C. TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KONULUŞTURMA BAKANLIĞI

İstanbul - 1985

TEŞEKKÜR

Bana Farmakoloji'yi öğretmeye çalışan ve tezimi titizlikle yöneten sayın hocam Prof.Dr.Alâeddin Akcasu'ya, çalışmalarım sırasındaki yakın ilgi ve yardımlarından dolayı sayın hocalarım Prof.Dr.Zeki Özüner ve Doç.Dr.Esat Eşkazan'a, doktora başlamanın sırasındaki yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr.Perihan Baslo'ya ve sevgili arkadaşım Ass.Okan Yıllar'a, çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı Dr.Gülşel Kavalalı'ya, istatistiksel analizlerimdeki yardımlarından dolayı Doç.Dr.Mustafa Şenocak'a ve gerekli literatürlerin bulunmasında nazik yardım ve alakalarından ötürü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Kütüphane yetkililerine teşekkürlerimi sunarım.

- İ Ç İ N D E K İ L E R -

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ ve YÖNTEM	23
BULGULAR	26
TARTIŞMA	40
ÖZET	42
SUMMARY	44
KAYNAKLAR	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Morfin ve benzeri narkotik analjezikler ile bunların antagonistleri etkilerini beyin ve diğer dokularda yaygın fakat değişik konsantrasyonlarda bulunan reseptörlere bağlanarak gösterirler. Morfin ve benzeri droglar ile agonist-antagonistlerinin etkileri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Narkotik analjeziklerin L izomerleri D izomerlerine nazaran daha aktiftirler. Bu gibi bulgular opiat reseptörlerinin birden fazla olabileceğini düşündürmüş ve daha sonra bu yönde yapılan araştırmalarda mü (μ), kappa (κ), sigma (σ), delta (δ) ve epsilon (ϵ) reseptörlerinin varlığı ileri sürülmüştür(40). Bunlardan mü reseptörlerinin morfin ile uyarıldığı ve bu maddenin yaptığı analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumlu olduğu sanılmaktadır. Ayrıca opiat reseptörlerinin sodyum ile kombine olmuş antagonist ve sodyum yokluğunda beliren agonist durumu olmak üzere iki farklı konformasyonunun bulunduğu ileri sürülmüştür(2). Spesifik opiat reseptörlerinin beyinde limbik sistemde (hipotalamus, hipokampus, amigdala), spinoretiküler traktlarda, medial talamik nukleusta yoğun şekilde ve ayrıca substantia gelatinosada, spinal trigeminal nukleusta, nukleus traktus solitaride, vagus sinirinde ve periferde mast hücrelerinde bulunduğu sanılmaktadır(2,20,30,40,55,63,67,68).

Morfin ve benzeri narkotik analjezikler etkilerini santral sinir sisteminde opiatlarınkine benzer etkiye sahip, opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek gösterirler. Bu

görüş ile çelişkili olan saf antagonistlerinin ağrı eşiğini azaltmaması gibi durumlarında varlığı ortaya konulmuştur.

Opioid benzeri etkinlik gösteren iki endojen peptidin varlığı domuz beyinde yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır(37,68). Bu maddelerin analjezi yaptığı gösterilerek bunlara Metionin-Enkefalin (=Met-Enkefalin) ve Lösin-Enkefalin (=Lö-Enkefalin) adı verilmiştir. Daha sonra aynı endojen peptidler sığır beyinde de izole edilmiştir(62). Bütün bu çalışmalar devam ederken özellikle hipotalamik bölgeden 91 amino asidli bir polipeptid elde edilmiş ve bunada β -Lipotropin (β -LPH) denmiştir. Bu polipeptidin yapısı incelenmiş ve:

61-76 arasındaki amino asidlerin alfa (α) endorfin,
61-77 arasındaki amino asidlerin gama (γ) endofrin,
61-91 arasındaki amino asidlerin beta (β) endorfin

olduğu gösterilmiştir(7,64,72).

Morfine benzer endojen maddeler elde edildikten sonra bu maddelere genel olarak "Endorfinler" denmiştir. Endorfinler özellikle Korpus Striatum, talamus, hipotalamus ve medulla spinaliste bulunmaktadır. Bu bölgelerin elektrikle uyarılması morfininkine benzer analjezi meydana getirir. Endorfinlerin ağrı yolları nöronlarında bir nörotransmitter ve bir nöromodülatör olarak rol oynadıkları ileri sürülmüştür(1). Alfa endorfinlerin farelere intrasisternal verilmesi morfin benzeri yoksunluk belirtileri meydana getirdiği bildirilmiştir(31). Bazı araştırmacılar da fare ve sıçanlara intraventriküler yüksek doz enkefalin verilmesinin kısa süreli analjezi yaptığını göstermişlerdir(9,15,19). Enkefalinler kardiyovasküler sistemde, barsaklarda, vücut temperaturünün ve davranışların ayarlanmasında farmakolojik etkilere sahip maddelerdir(21). Endorfinlerin fizyolojik etkileri ağrının modülasyonu ile ilgilidir. Akupunkturda da bunu görmekteyiz(65). Endorfinlerin narkotik analjeziklere karşı oluşan tolerans

ve fiziksel bağımlılıkta da rolü olduğu sanılmaktadır. Farelere kronik enkefalin perfüzyonu yapılmasıyla veya sık aralıklarla beta endorfin injekte edilmesiyle tolerans ve bağımlılık oluşturabileceği gösterilmiştir(48,73). Endorfinler adenil siklaz enzimi ile c-AMP miktarında yükselmeye neden olurlar. Devamlı verilmeleri halinde ise c-AMP miktarındaki yükselme durarak tolerans oluşur ve belirli bir seviyeden sonra düşme görülür(68). Bütün bunlar endorfinlerin narkotik analjeziklerle oluşan tolerans, fiziksel bağımlılık ve yoksunluk belirtilerinde rol oynadığı düşüncesini kuvvetlendirmektedir.

Son yıllarda çığ gibi büyüyen bir sosyal problem olan narkotik analjeziklere bağımlılık ve tabii sonucu yoksunluk belirtilerinin tedavisi ve oluş mekanizmasının aydınlatılabilmesi için bütün dünyada yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalarda en büyük yeri, narkotik analjeziklerin prototipi morfin ve bunun saf antagonisti nalokson almaktadır.

Morfin ve benzeri narkotik analjezik drogların kısa bir süre devamlı kullanılmaları tolerans ve fiziksel bağımlılık oluşmasına, ilacın kesilmesi veya nalokson gibi bir antagonistin verilmeside yoksunluk belirtilerine neden olur. Yoksunluk belirtilerinin mekanizması hakkında araştırmacılar çeşitli hipotezler ortaya atmışlardır. Bu araştırmacılardan Snyder SH.'ya göre:

"Opiat reseptörleri normal istirahat durumunda enkefalinlerin bazal miktarlarının etkisi altındadır. Morfin verilmeye başladıktan sonra bu opiat reseptörleri morfin ile aşırı doyar. Bunun üzerine bazı hipotetik nöronal feed-back mekanizması ile enkefalin nöronlarından enkefalin salınımı durdurulur. Artık bu andan itibaren postsinaptik hücreler morfin ile kaplanmışlardır ve uzun bir süre enkefalinlerden yoksun kalacaklardır. Morfin verilmesi kesildiğinde opiat reseptörleri artık ne morfin ne de enkefalin bulamayacaklarından yoksunluk belirtileri görülecektir"(68). Ayrıca, narkotik anal-

jeziklerin oluşturduğu tolerans, fiziksel bağımlılık ve yoksunluk belirtilerinin, santral sinir sistemindeki adaptasyonlardaki değişikliklerin bir sonucu olabileceği de ileri sürülmüştür(20).

Morfin vücutta mast hücrelerinden zengin parenkimatöz dokularda depolanır ve etkisini opiat reseptörlere bağlanarak gösterir(4). Fare mast hücrelerinde morfin reseptörlerinin bulunduğu ve beta endorfinlerin depolandığı ve bunların 48/80 ile salındığı gösterilmiştir(22,30). Ayrıca Akcasu ve ark. tarafından yapılan bir araştırmayla da morfin injekte edilen köpeklerin mast hücrelerinden 48/80 ile morfin salındığı kanıtlanmıştır(4). Yine Akcasu morfinin yaptığı etkilerde mast hücrelerinin büyük rolü olduğunu ortaya koymuştur(2). Diğer yandan başka araştırmacılar ise morfine tolerans ve bağımlılığın, narkotik antagonistlerin opiat reseptörlerine olan etkilerini arttırdıklarını ileri sürmüşlerdir(18,32,42,53,71,74,79). Küçük doz nalorfin gibi bir agonist-antagonistin intakt köpeklerde hiçbir etki yapmaması ve aynı doz nalorfinin morfinoman köpeklerde yoksunluk belirtilerine neden olması bu görüşlerini desteklemektedir(78). Ayrıca naloksonun, morfine toleranslı ve bağımlı sıçanlardaki analjezi ve solunum depresyonunu, intakt sıçanlara morfin injekte edilerek oluşturulan analjezi ve solunum depresyonundan daha fazla antagonize ettiğini gösteren araştırmalarda(50,74), bağımlılık ve toleransın, opiat reseptörlerinin narkotik antagonistlere olan etkisini arttırdığı görüşünü kuvvetlendirmiştir.

Morfinoman kişilere nalokson verildikten sonra ortaya çıkan akut yoksunluk belirtilerinin mekanizması, morfinoman kılınmış hayvanlarda yapılan araştırmalarla incelenmiştir. Bu yöndeki ilk araştırmalar 1975 yılında Shen ve Ark. tarafından(59,60) morfinoman kılınmış farelerde yapılmış ve nalokson enjeksiyonundan sonra bu hayvanların beyinlerinde morfin miktarında anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Daha sonra ertesi yıl Way ve ark.(77) bu bulguları araştırmalarıyla

la desteklemişlerdir. Ancak 1977 yılında Jane D. ve ark.(38) yaptıkları araştırmalarında naloksonun morfinoman yapılmış fare beyninde morfin düzeyini etkilemediğini ileri sürmüşlerdir. Fakat 1979 yılında Dwoskin LP. ve ark.(24) yine fare beyninde yaptıkları araştırmada naloksonun anlamlı morfin salınımına neden olduğunu göstererek Shen(59,60) ve Way(77)'i desteklemişlerdir.

Morfine toleranslı ve bağımlı hayvanlarda naloksonun yaptığı yoksunluk belirtilerinin mekanizmasını aydınlatmaya yönelik araştırmalardan elde edilen bulgular, naloksonun morfini bağlandığı sinir dokularındaki spesifik reseptörlerinden kompetitif olarak ayırdığını ve onun yerine geçerek yoksunluk belirtilerini ortaya çıkardığını göstermektedir(17,35,52,56, 59,60). Bugüne kadar yapılan morfinin bağlandığı yerlerden nalokson tarafından salınımıyla ilgili in vivo ve in vitro araştırmalar arasındaki karakteristik farklılıklar, preparasyonlardaki değişikliklerle izah edilebilir. Meselâ: İn vivo çalışmalarda görülen geç ve değişik konsantrasyonlardaki morfin salınımı, belkide naloksonun reseptörlere difüzyonu için belirli bir zamana ihtiyacı olmasından veya nalokson perfüzyon kanülünün morfin düzeyi ölçülecek olan dokuya uzaklığından kaynaklanmaktadır(24,41).

Periferdeki morfin depoları olduğu sanılan mast hücrelerinin(4,22,39) aynı zamanda zengin bir histamin deposu olduğu uzun yıllardır bilinmektedir(57,58). Histamin mast hücrelerinde heparin ile kompleks bir yapı halinde bulunur. Organizmanın allerjik reaksiyonlarından sorumludur. Histaminin mast hücrelerinden ve diğer depolandığı dokulardan allerjik reaksiyonlarla(40), venom ve toksinlerle(40) ve bazı 48/80 gibi histamin liberatörü ajanlarla(40) salındığını gösteren araştırmalar mevcuttur.

Gerek Shen, Way ve Dwoskin ile arkadaşlarının fare beyninde yaptıkları araştırmalarla(24,59,60,77) ve gerekse

Akcasu ve arkadaşlarının(4) köpeklerde yaptıkları araştırmalarla, morfinin bağlandığı dokulardan salındığını göstermesi, bizi morfinoman yapılmış köpeklerde naloksonun kan morfin düzeyine nasıl etki yaptığını inceleyen bir araştırma yapmaya itmiştir. Ayrıca bu konuyla ilgili geçmiş yıllara yönelik bir kaynak taramasında naloksonun morfinoman yapılmış hayvanlarda kan morfin düzeyine yaptığı etkiyi inceleyen bir araştırmaya rastlamamız konuyu incelemeye değer kılmıştır.

Bu yüzden naloksonun, morfinoman kılınmış köpeklerde kan morfin düzeyine yaptığı etkiyi ve bunun yanısıra naloksonun histamin depolarından histamin salınımına neden olup olmadığını ve eğer oluyorsa morfinoman yapılmış köpeklerde, kan histamin düzeyini ne şekilde etkilediğini araştırmaya karar verdik.

GENEL BİLGİLER

OPİUM ALKALOİDLERİ

Afyon bitkisi (Opium) çok eski çağlarda bile bilinen ve kullanılan, ılıman iklimlerde yetişebilen, tek senelik bir nebattır. Özellikle Türkiye, Yugoslavya, Suriye, İran, Pakistan, Hindistan, Çin, Kore gibi memleketlerde yetiştirilmektedir. Afyonda, uyuşturucu madde olarak kullanılan morfin bulunduğu için ekimi serbest değildir.

Afyon ziraati M.Ö.5000 senelerinde Mezopotamya'da Sümerler tarafından yapılmakta idi. M.Ö.1500 senelerinde Babililer vasıtasıyla İran ve Anadolu'ya götürülmüştür. M.Ö.4'üncü ve 3'üncü asırlarda Yunanlılar afyonu kullanmaya başladılar ve bitki salgısı anlamına gelen "Opion" ismini verdiler. Bugün kullandığımız "Opium" kelimesi Opion'ndan gelmektedir. Gerçekten opium alkaloidleri Papaver Somniferum (Haşhaş) bitkisinin tam olgunlaşmamış kapsül biçimindeki meyvalarının keskin bir araçla çizildikten sonra çıkan salgıda bulunur. Daha sonraları M.S.14'üncü yüzyılda Avrupa'da bilhassa Paracelsus'un (1493-1541) katkılarıyla tanındı ve kullanılmaya başlandı(40). Afyonun keyif verici olarak kullanılması 18. asırdan sonralarına rastlamaktadır.

Opium alkaloidlerine ait eski bilgiler Reynold ve Randall(40), Winter(40) ve Martin,W.R.(49) tarafından tekrar gözden geçirilmişlerdir. Daha yakın tarihlerde bu konudaki

daha derin ve daha geniş kapsamlı araştırmalar Kosterlitz(40), Braude(13), Martin ve Sloan(40) ve Adler(40) tarafından yapı-
lıp yayınlanmıştır.

Afyon sütünde 25'i aşkın alkaloid mevcuttur. Tıp yö-
nünden önemli olanlar iki grupta toplanmıştır.

A. Fenantren (Phenanthrene) Halkası İhtiva Edenler:

- 1- Morfin (% 7-20)
- 2- Kodein (% 0.5)
- 3- Tebain (% 0.2)

B. İzokinolein (Isoquinoleine) Halkası İhtiva Edenler:

- 1- Papaverin (% 1)
- 2- Narsein (% 0.3)
- 3- Noskapin=Narkotin (% 6).

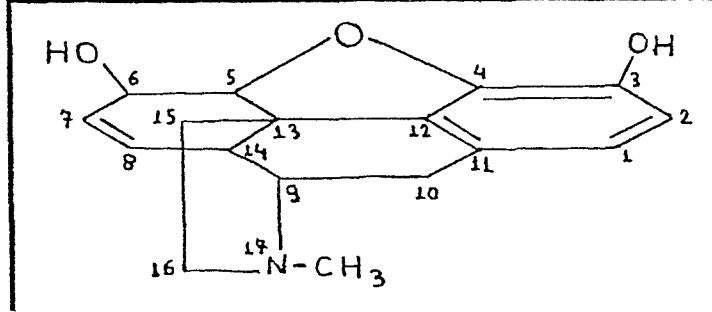
Son zamanlarda artan kavram kargaşasından dolayı yeni bir adlandırmaya gidilmiştir. Genellikle benimsendiğine göre kimyasal yapıları farklı fakat morfin tipi ağrı kesici drog-
ların tümü Narkotik Analjezikler veya Opioid'ler adı altında toplanır. Bunların etki ve eylemlerini antagonize eden bile-
şiklere de Narkotik Antagonistler veya Opioid Antagonistleri adı verilir. Papaver Somniferum'dan elde edilen fenantren halkalı alkaloidlerin yarı sentetik türevlerine de genel ola-
rak Opiat'lar denir.

TABLO 1
Bazı Opioid Analjeziklerin Doz ve Etki Süreleri(40)

İsim	Doz (SC) (mg)	Etki Süresi (h)
Morfin	10	4-5
Eroin	3	3-4
Hidromorfon	1.5	4-5
Oksimorfon	1-1.5	4-5
Metopon	3.5	4-5
Kodein	120	4-6
Dihidrokodein	60	4-5
Levorfanol	2-3	4-5
Metadon	7.5-10	3-5
Meperidin	80-100	2-4

TABLO 2

Bazı Opiat ve Opiat Antagonistlerinin*
Morfin Molekülüne Göre Kimyasal Yapıları(40)



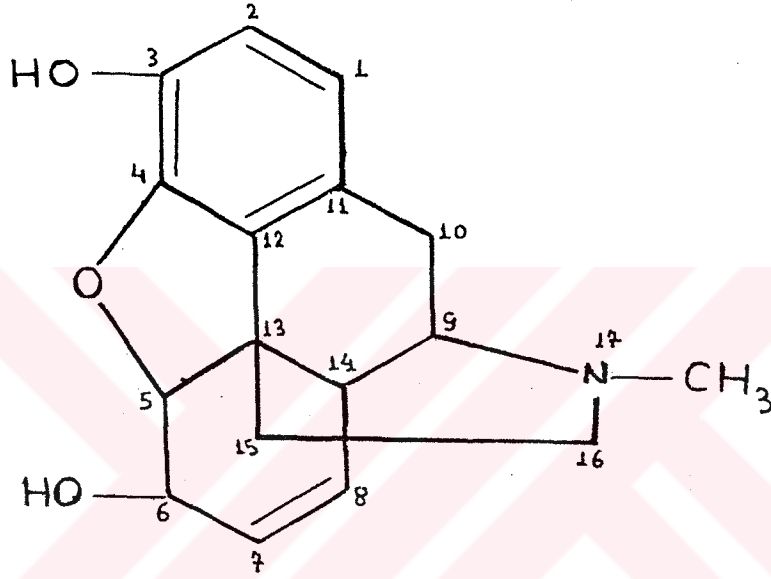
İsim	Morfin Molekülündeki			Diğer Değişiklikler
	3.C	6.C	17.C	
Morfin	-OH	-OH	-CH ₃	-
Eroin	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₃	-
Hidromorfon	-OH	=O	-CH ₃	(1)
Oksimorfon	-OH	=O	-CH ₃	(1)(2)
Levorfanol	-OH	-H	-CH ₃	(1)(3)
Kodein	-OCH ₃	-OH	-CH ₃	-
Hidrokodeon	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(1)
Oksikodon	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(1)(2)
Nallorfin	-OH	-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-
Nalokson	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂	(1)(2)
Naltrekson	-OH	=O	-CH ₂ ◻	(1)(2)
Buprenorfin	-OH	-CH ₃	-CH ₂ ◻	(1)(2)(4)
Butorfanol	-OH	-H	-CH ₂ ◻	(2)(3)
Nalbufin	-OH	-OH	-CH ₂ ◻	(1)(2)

Morfin molekülündeki:

- (1) C7 ve C8 arasındaki çift bağ doyurulmuş,
- (2) C14'e -OH ilavesi,
- (3) C4 ve C5 arasındaki oksijen köprüsü (-O-) kalkmış,
- (4) C6 ve C14 arasına endoeten (-C=C-) köprüsü ve C7'ye (1-Hidroksi-1,2,2 trimetil propil) ilavesi

MORFİN (Morphinum, Morphine)

Morfin 1803 tarihinde opiumdan Sertürner tarafından izole edilmiş ve uyutucu tesirinden dolayı mitolojideki uyku tanrıçası Morpheus'un isminden adını almıştır. Kimyasal yapısı 1925 yılında Golland ve Robinson tarafından aydınlatılmış ve 1952 tarihinde Gates ve Tschudi tarafından sentezi yapılarak Robinson'un teklif ettiği strüktür kanıtlanmıştır.



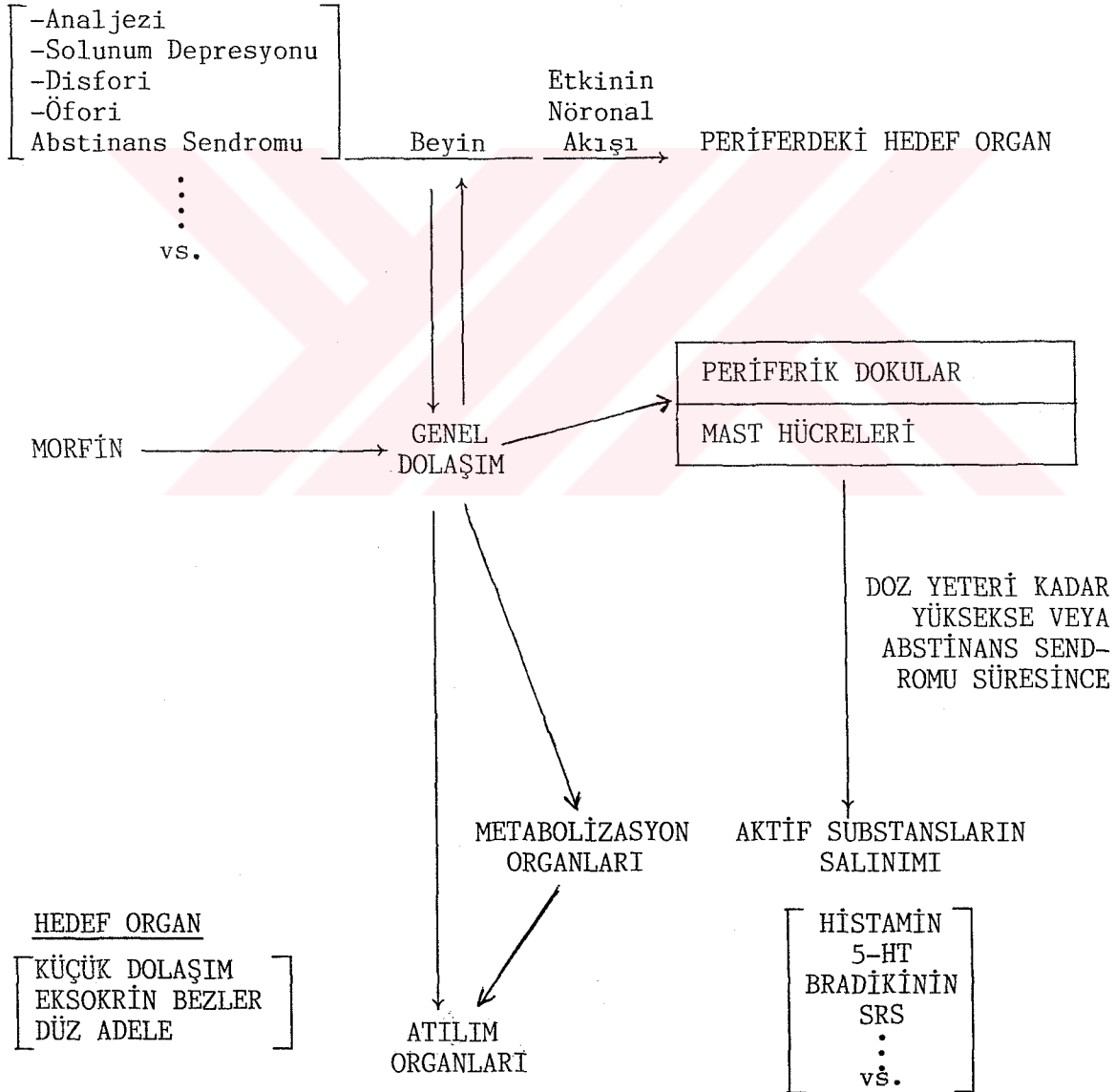
Morfin, Papaver Somniferum'un yetiştirme özelliğine bağlı olarak afyon sütünde % 8-20 oranında bulunur. Yapısında biri fenolik, diğeri alkolik olmak üzere iki hidroksil grubu ve bir oksijen köprüsü bulunur.

FARMAKOKİNETİĞİ

Morfin genellikle 10-15 mg dozunda cilt altında enjeksiyonla uygulanır. Doku içinden çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Cilt altı uygulamasından sonra analjezik etkisi ortalama 20 dakikada başlar, 45-90 dakikada maksimuma erişir ve 4-6 saat kadar devam eder. İntravenöz uygulandığında analjezik etki 1-2 dakika içinde başlar, 10-20 dakikada maksimuma

erişir ve kısa sürer. Ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından tam olarak absorbe edilmeyebilir, ayrıca bu yoldan alınan morfinin önemli bir kısmı karaciğerden geçerken biyotransformasyona uğradığı için kan düzeyi ve etki gücü düşük olur. Bundan dolayı morfin analjezik olarak ağızdan genellikle kullanılmaz.

Dolaşıma geçen morfin kısa bir süre sonra bilhassa parankimatöz (Karaciğer, akciğer, dalak, böbrek) dokularda depolanır.



Morfin'in Vücutta Dağılımının Şematik Gösterilmesi

Morfinin büyük kısmı karaciğerde fenolik hidroksil grubu üzerinden glükuronik asitle birleşmek suretiyle konjugasyona uğrayarak metabolize olur ve idrardaki morfinin çoğu bu konjugat şeklindedir. Morfin karaciğer tarafından safra içinde az miktarda itrah edilir ve verilen dozun yaklaşık % 10'u feçesle çıkar. Bu oran morfine bağımlı kimselerde çok azalır. Genç yetişkinlerde plazma morfin yarılanma süresi yaklaşık 2,5-3 saattir(14,69).

ETKİ MEKANİZMASI

Morfin etkilerini beyin ve diğer dokularda yaygın fakat değişik konsantrasyonlarda bulunan reseptörlerine bağlanarak gösterir.

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Morfinin etkileri iki büyük grupta toplanabilir.

- A) Merkezi Sinir Sistemine Etki
- B) Periferik Etki

A) MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE ETKİ

Morfinin etki gücü, muhtelif hayvan türlerinde filojenetik olarak azalır, çoğalır.

Kurbağa: Yüksek dozlarda (0,5-1 gr) striknin gibi fleksör ve ekstansör kaslarda tonik kasılmalar meydana getirir. Solunum durduğu halde hayvan ölmez, cilt ile solunuma devam eder.

Tavşan: Cilt altı veya intravenöz yoldan verilen morfin süratle sedasyon ve depresyon yapar. Miyosis oluşur.

Polisinaptik refleksler kaybolduğu halde mono sinaptik reflekslerde bir artma mevcuttur.

Fare: 40-80 mg/kg morfin farelerde katatoni ve analjezi meydana getirir.

Sıçan: Sıçanlara 100-200 mg/kg morfin injekte edilirse hiperkinezi ve kuyruk ereksiyonu görülür.

Kedi: 10 mg/kg morfin midriyasis ve hiper aktiviteye neden olur.

Köpek: Cilt altına injeksiyondan 10-15 dakika sonra hayvanlarda yürüme koordinasyonu bozukluğu görülür. Sedasyon, miyosis, defekasyon, ürinasyon, kusma, hipersalivasyon tablosu oluşur. Bradikardi olur ve rektal temperatur düşer(2). Buna karşılık 10 mg/kg intravenöz verilecek olursa 25-30 saniye sonra köpekte şiddetli bir ağrı hissini ifade eden bağırma, kendini yerden yere atma görülür. Bu bir dakika kadar sürer. Kusma, defekasyon, ürinasyon, hipersalivasyon olur ve bütün bu tabloyu sedasyon takip eder. Köpeklerin önce 48/80 gibi kuvvetli bir histamin liberatörü ile histamin depoları boşaltılacak olursa, morfin verilen hayvan normal analjeziye girer ve bağırma sesleri olmaz(3).

İnsan: 5-10 mg gibi terapötik dozlarda verilen morfin baş dönmesi, mental bulanıklık(46,66) ve analjezi meydana getirir. Normalde morfin keyif verici değildir ve disfori, korku ve heyecana sebep olur. Birçok halde bulantı, kusma, yüzde kulaklarda, burunda kaşıntılar görülür. Ağrı çeken insana verince ağrı ortadan kalktığı için sedasyon meydana gelir. Hipnotik etkiye sahip değildir. Ağrının şiddeti ile morfinin analjezik etkisi arasında bir antagonizma vardır. Konvülsiyon giderici değildir. Hatta inhibitör merkezleri inhibe ettiği için konvülsiyon etkilerini potansiyalize eder.

ANALJEZİK ETKİ

Morfinin asıl etkisi, diğer hissi duylara dokunmadan analjezi meydana getirmesidir. Morfin genellikle künt ve devamlı ağrılara, ani ve batıcı tipte olanlara göre daha etkilidir. Eğer ağrı çeken kişiye morfin injekte edilecek olursa, ağrı algılanmasında bir değişiklik ortaya çıkar, ağrı gittikçe lokalize olur, dar alanda toplanmaya başlar ve sonunda ağrı kesilir. Bu dönemde mental fonksiyonlarda fazla bir bozulma görülmez. Morfin sistemik yapılacak olursa lokal analjezik etki göstermez. Morfin polisınaptik refleksleri azalttığı dozlarda monosınaptik refleksler üzerine etki göstermez.

YÜKSEK MERKEZLERE ETKİ

Ağrılı stimülüsler veya retiküler formasyonun elektrikle uyarılması sonucu EEG'de hızlı ve düşük amplitüdü dalgalar meydana gelir(40). Morfin uyanıklık ritmini EEG'de antagonez eder. Bunun analjezi ile bir ilgisi yoktur.

Talamus çekirdeklerinin ve hipotalamusun uyarılara verdiği cevaplar morfinin etkisi ile yavaşlar.

Morfin termoregülatör merkezler üzerine termoinhibitör etkiye sahip olduğu için vücut ısısını düşürür.

Morfin supraoptik nukleusa etki ederek hipofizin anti-diüretik hormon (ADH) sekresyonunu arttırır ve sonuç olarak oligüri görülür.

ACTH sekresyonu morfin ile azalır ve bunun sonucuda 17-Ketosteroid ve 17-Hidroksikortikosteroid'lerin atılımında bir azalma olur.

Morfin bazı hayvanlarda, monro deliği çevresindeki

bölgeleri uyararak adrenalın salınımına yol açar ve kan şekeri yükseltir.

Morfinin en önemli etkilerinden biri de insan ve köpekte miyosis yapmasıdır(23). Miyosis mezensefalonda bulunan ve gözle ilgili parasempatik merkez olan Edinger-Westfall çekirdeği üzerinden supranükleer inhibisyonun morfin tarafından (Disinhibisyona) bağlıdır. Nitekim köpekte dekortikasyondan sonra morfinin miyosis yapmadığı görülmüştür.

Solunum Sistemine Etki: Morfin solunum merkezinin ve ponsta bulunan ve solunum ritmisitesini idare eden merkezleri deprese eder(40,54). Bu etki çok küçük dozlarda bile görülür. Bunun neticesinde solunum hacmi azalır, alveollerde ve kanda pCO_2 artar (Anoksi). Biraz yüksek dozlarda Cheyn-Stokes solunumu görülür. Periyodik solunum gösteren morfin entoksikasyonlarında O_2 inhalasyonu solunumu durdurabilir.

Öksürük Refleksine Etki: Morfin ve diğer narkotik analjezikler öksürük refleksini inhibe eder.

Bulantı ve Kusma: Morfin, Area Posterama'da bulunan Kemo Reseptör Trigerzon'u uyararak kusma meydana getirir(76). Hafif bulantı yapar. Morfinin bu etkisi ambulatuvar hastalarda daha fazladır. Bu etki 2-3 injeksiyondan sonra azalır veya tamamen ortadan kalkar yani tolerans gelişir.

PERİFERİK ETKİ

Kardiovasküler Sisteme Etki: Morfinin kardiovasküler sisteme herhangi bir etkisi mevcut değildir. Köpekte, intravenöz verildiğinde histamini libere ettiği için dolaylı yoldan hipotansiyon yapar. 2-3 injeksiyondan sonra bu etki ortadan kalkar. Morfin arteriyel rezistansı ve venöz tonusu azalttığı için ventriküler yükün, pulmoner konjestiyonun ve ödemin

azaltılmasında önemli rol oynar(5). Histamin, liberasyonu sonucu meydana getirdiği vazodilatasyon genellikle H₁ Histamin Reseptör Blokerleri tarafından antagonize edilir(26). Morfin pCO₂'nin artmasına neden olarak refleks vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır(81). Narkotik analjeziklerin beyin dolaşımına etkisi yoktur fakat pCO₂'yi arttırması sebebiyle beyin omurilik sıvısının (BOS) basıncında bir yükselme görülür.

Spazmojenik Etki: Morfin, gastro-intestinal sistemde bütün sfinkterleri kasar. Koledok kanalında spazm olur. Barsaklarda konstipasyon yapıcı etkisi vardır.

Üreter ve mesanede spazmlar meydana getirir, mesane sfinkterlerini kastiğı için idrar retansiyonu olur. Bu yüzden prostat hipertrofisinde kontrendikedir.

Safra yollarının basıncını arttırır, bu yüzden koliklere neden olabilir. Bu etkiler organik nitritlerle (Trinitrin gibi) ortadan kalkar.

Morfin gastro-intestinal sistemin bütün salgılarını azaltır.

Uterus üzerine büyük etkisi olmamasına rağmen bazen doğum süresini uzatır.

Terapötik dozlarda bronş spazmı yapmaz. Fakat allerjik yapıllılarda astma krizine neden olabilir.

Morfin cilt içine injekte edilirse Lewis'in Tripl (üçlü) Reaksiyonuna neden olabilir(47).

Lewis'in Tripl (Üçlü) Reaksiyonu

a) İnjekte edilen yerde önce bir kızarıklık olur. Bunun nedeni arteriollerin ve kapillerlerin vazodilatasyonudur.

b) Histamin, kapiller permeabilitesini arttırdığı için kanın sıvı kısmı dışarı sızar ve bu yüzden papül meydana gelir.

c) Daha sonra papülün etrafında akson refleksinden dolayı sınırları düzensiz bir kırmızılık olur.

Bütün bunlar morfinin kendi etkisi değil, kuvvetli bir histamin liberatörü olmasından dolayıdır.

TOLERANS VE BAĞIMLILIK

Tebain hariç bütün fenantren grubu opium alkaloidleri ile bunlardan yarı sentezle elde edilenlerin, mutad günlük dozlarda devamlı olarak insan ve hayvanlara 1-2 hafta uygulanması onların analjezik etkileri dahil birçok santral etkilerine karşı tolerans oluşmasına neden olur. Toleransın mekanizması, enkefalinlerin bulunmasından sonra anlaşılır hale gelmiştir(68).

Morfine karşı tolerans kazanan bir kimse diğer narkotik analjezik ilaçlara karşı da toleranslıdır (Çapraz Tolerans).

Morfinin devamlı ve uzun süre kullanılması, ilaca karşı psişik ve fiziksel bağımlılığın oluşmasına neden olur. Morfin'e bağımlılık kazanmış bir kimsede morfinin kesilmesi, son dozdan 8-12 saat sonra başlayan Yoksunluk Belirtilerine (Abstinans Sendromu) neden olur. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti kişiye ve ilaca bağımlılık derecesine göre değişir. Önce lakrimasyon, rinore, eseme ve terleme olur. 12-14 saat sonra kişi huzursuz bir şekilde uykuya dalar ve birkaç saat sonra da perişan uyanır. Tremor, irritabilite, midriasis, arter basıncında (TA) artma, taşikardi, tavuk derisi, bulantı, kusma, haşırma, diyare, karın krampları, kas ağrıları, er-

kekke ejakülasyon, kadında orgazm gibi belirtiler ortaya çıkar. Belirtiler 36-72 saat içinde maksimuma erişir ve gittikçe yavaşlar. Yoksunluk belirtileri 7-10 gün içinde geçer. Bağımlıya yanlışıklıkla nolokson veya diğer narkotik antagonistleri verilecek olursa çok hızlı başlayan ve kısa süren yoksunluk belirtileri görülür. Nalokson bağımlıya 0.4-0.6 mg dozunda I.V. injekte edildiğinde 1-2 dakika içinde başlayan ve yarım saat kadar süren bir yoksunluk belirtileri oluşur (Bağımlılık Teşhisi).

Morfin bağımlılığında morfinin yerine Metadon verilmek suretiyle tedaviye başlanabilir (Metadon ile İkame Tedavisi). Metadon günde ağızdan tek doz halinde verilir. Günlük miktar bağımlının almakta olduğu her 3 mg morfin için 1 mg Metadon hesabıyla saptanır. Metadon dozu gittikçe azaltılarak 3 hafta içinde kesilir. Bu şekilde zaten hafif olan metadon yoksunluk belirtileri asgari dereceye indirilmiş olur. Bazan hızlı detoksifikasyon yapılır, ilaç kesilir. Yoksunluk belirtileri palyatif önlemlerle giderilmeye çalışılır. Bu amaçla Klonidin 15 gün müddetle 17 ug/kg dozunda 3 kerede verilir.

NARKOTİK ANTAGONİSTLER

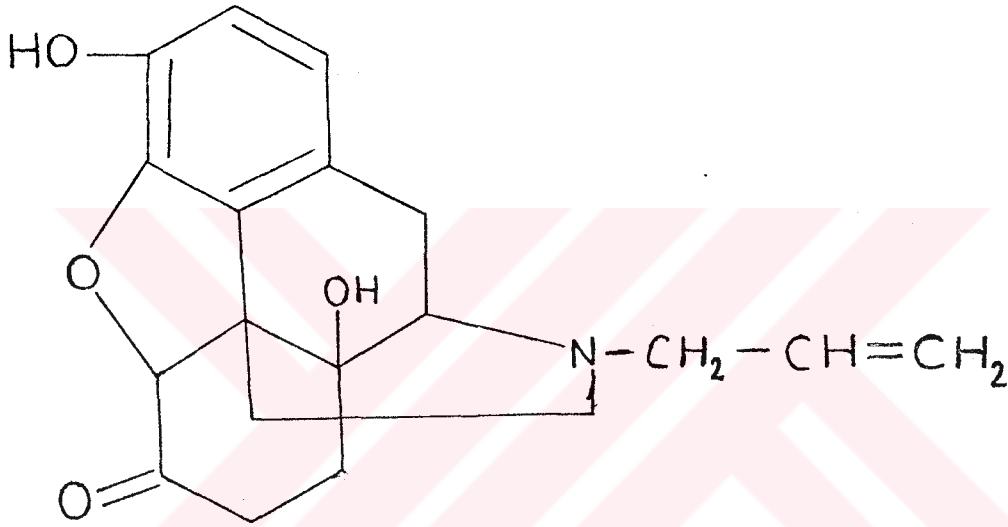
Morfin antagonistleri, gerek sentetik ve gerekse doğal alkaloidler olsun, hepsinin azotuna allil, metilallil, propil, izopropil, propargil, siklopropargilmetil gibi köklerin gelmesi ile elde edilir.

Bunlardan bazıları Nallin, N-Allil-noretorfin gibi agonist-antagonist, bazılarıda Nalokson ve Naltrekson gibi saf antagonistlerdir.

NALOKSON

Nalokson 1960 yılında N.J.Loewenstein ve J.Fishman tarafından sentez edilmiş ve 1961 yılında Blumberg ve arkadaşları bu maddenin saf bir narkotik antagonisti olduğunu göstermişlerdir.

Nalokson kimyaca N-Allilnoroksimorfon'dur.



Nalokson, nalorfin'den daha kuvvetli bir antagonisttir. Bağımlılar Araştırma Merkezinde yapılan araştırmalar naloksonun, morfin veya agonist-antagonistler gibi agonistik etkiler oluşturmadığını ve uzun süre kullanılmasının dahi fiziksel tutsaklık yapmadığını göstermiştir(39). Naloksonun insanlarda ve hayvanlarda terapötik değeri olmayan analjezi meydana getirdiği(11,44) ve solunum sistemini deprese etmediği bildirilmiştir(28,29).

Nalokson mü, kappa ve sigma opiat reseptörlerini bloke etmektedir(40). Nalokson sıçanlarda, kronik morfin uygulamasının:

- Karaciğerdeki NADPH sentezini indüklemesini,
- Akciğer triptofan pirolas aktivitesinin inhibisyonunu indüklemesini,
- Beyinde 5-HT sentezini indüklemesini ve
- Etanol, nikotin gibi drogların karaciğer ve beyin triptofan metabolizmasındaki etkilerini önlediği veya tersine çevirdiği gösterilmiştir(6).

Naloksonun hipovolemik şoktaki hipotansiyonu(26,27), farelerde spinal şoku(34) ve köpeklerdeki hipovolemik şoku(75) antagonize ettiği ileri sürülmüştür. Bu arada yüksek doz naloksonun sıçanlarda, farelerde ve güvercinlerde kasılmalar meydana getirdiği(12,16,23) ve yine yüksek doz naloksonun, pentobarbitalin, etanolun ve diazepamın depresan etkilerini azalttığı bildirilmiştir(10,23,33,36).

Nalokson karaciğerde glukronik asitle konjugasyon sonucu metabolize olur. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir(40). Nalokson verildikten sonra insan idrarında İnce Tabaka Kromatografisi ve Spektrofluorometre ile (N-Allil-7-8 dihidro-14 hidroksi morfin), (7-8 dihidro-14 hidroksi-normorfinon) ve (N-Allil-7-8 dihidro-14 hidroksi morfin) tesbit edilmiştir(70).

Narkotik analjeziklerle akut zehirlenme düşünülen olgularda, zehirlenme etkeni bilinmiyorsa ve özellikle barbitürat ve diğer uyku ilaçları ile zehirlenme olasılığı ortadan kaldırılamıyorsa antagonist olarak nalokson tercih edilmelidir. Ayrıca nalokson tedavi veya kontrol programına alınacak narkotik bağımlıların taranmasında test amacıyla da kullanılır. Testin amacı nalokson enjeksiyonuyla hafif, kısa süreli yoksunluk belirtisi oluşup oluşmadığına bakmaktır.

Nalokson şizofreni tedavisinde denenmişse de pek başarılı sonuçlar alınamamıştır.

Pür opioid antagonistlerinin prototipi nalokson, yalnızca enkefalinerjik ve endorfinerjik olayların fizyolojik rolleri ve opioid analjeziklerin etki mekanizmalarının açıklığa kavuşturulmasında rol oynamayıp, terapötik değeri de gittikçe artmaktadır(51).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmalarda her iki seksten 10-16 kg ağırlıklarında mongrel (=sokak köpeği) köpekler kullanılmıştır. Bu hayvanlar önce laboratuvarlara ve çalışacak kişilere alıştırmışlar ve daha sonra deneylere alınmışlardır.

Çalışma sabahı deney hayvanları 35 mg/kg pentobarbital intraperitoneal (IP) verilerek anestezi edilmişlerdir. Hayvanın önce femoral venine perfüzyon kanülü takılıp 2000 I.U. heparin verilmiş ve daha sonra femoral arterine kimografin kanülü ve aortaya ulaşacak şekilde arteria karotise kan alma kanülü takılmıştır. Böylece kan örneklerinin pulmoner dolaşımdan alınması sağlanmıştır. Bunun nedeni, hem akciğerlerin mast hücrelerinden zengin olması hem de kanın genel dolaşıma atılmadan önce alınmasının istenmesindedir. Ayrıca morfin perfüzyonu yapılan çalışmada deney hayvanına trakeostomi yapıp solunum aygıtı bağlanmıştır. Deneyler sırasında hayvanların arter basınçları devamlı olarak kaydedtirilmiştir. Morfin ve histamin tayinleri için hayvanlardan önce 5 cc inisyal kan örneği alınmış ve daha sonra nalokson verilmiştir. Nalokson verilmesini takiben 1,3,5 ve bir grup hayvanda 10 cu dakikalarda da 5 cc kan alınarak iki saat beklenmiş ve iki saat sonra da aynı işlemler tekrar edilmiştir.

Çalışma programı gereği, deney hayvanları iki gruba ayrılıp kullanılmışlardır.

I. GRUP

Bu gruptaki altı adet köpek:

1. Hafta, sabah-akşam 10 mg/kg morfin SC,
2. Hafta, sabah akşam 20 mg/kg morfin SC,
3. Hafta, sabah-akşam 30 mg/kg morfin SC,
4. Hafta, sabah-akşam 40 mg/kg morfin SC,
5. Hafta, sabah-akşam 60 mg/kg morfin SC,
6. Hafta, sabah-akam 80 mg/kg morfin SC,

verilerek morfinoman hale getirilmişlerdir. Köpeklerin kronik morfinlenmesi sırasında hayvanlarda: Rinore, hipersalivasyon, miyosis, ürinasyon, defekasyon, sırtlan yürüyüşü (arka bacaklarını kullanma güçlüğü) ve injeksiyon anını arzuyla bekleme (injeksiyona hazır pozisyon alma... gibi) gözlenmiştir. Kronik morfinlenmesi biten her hayvan son morfin verilmişinden 24-48 saat sonra deneye alınmıştır.

Bu gruptaki beş morfinoman köpekte, 0.1 mg/kg naloksonun, son morfinoman köpekte ise yüksek doz (1 mg/kg) naloksonun kan morfin ve histamin düzeylerine yaptığı etki araştırılmıştır.

II. GRUP

Bu gruptaki üç adet intakt köpekte akut deneyler yapılmıştır.

Bunlardan bir tanesine 5 mg/kg morfin perfüze edilmiş ve daha sonra nalokson verilip, bu maddenin akut bir deneyde kan morfin ve histamin düzeylerine yaptığı etki incelenmiştir.

Diğer iki adet intakt hayvan deneyi, morfinoman yapılmıştır.

mış köpeklerde nalokson verildikten sonra yapılan morfin tayinlerine naloksonun bizzat kendisinin veya metabolitlerinin etkisinin olup olmadığını görmek amacıyla yapılmıştır. Bunun bir nedeni de, Kupferberg Fluorometrik Morfin tayin metodunun(43) bu çalışmada yetersiz kalabileceği düşüncesindedir. Çünkü, ortamda sadece morfin bulunduğunda doğru sonuçlar veren bu metod, ortama yapı olarak morfine çok benzer nalokson verildikten sonra gerçek değerlerden sapma yapabilmektedir. Bu sapmaların giderilmesi amacıyla bu söz konusu intakt deneyler planlanmıştır.

Kanda morfin tayinleri Kupferberg Fluorometrik Metodu-na göre yapılmış(43) ve (Emisyon: 440 mμ Eksitasyon: 250 mμ) değerlerinde, Histamin tayinleri Shore Fluorometrik Metoduna göre yapılmış(83) ve (Emisyon: 450 mμ Eksitasyon: 360 mμ) değerlerinde spektrofluorometrede okunmuşlardır.

İstatistiksel analizlerde "t" anlamlılık testi uygulanmıştır.

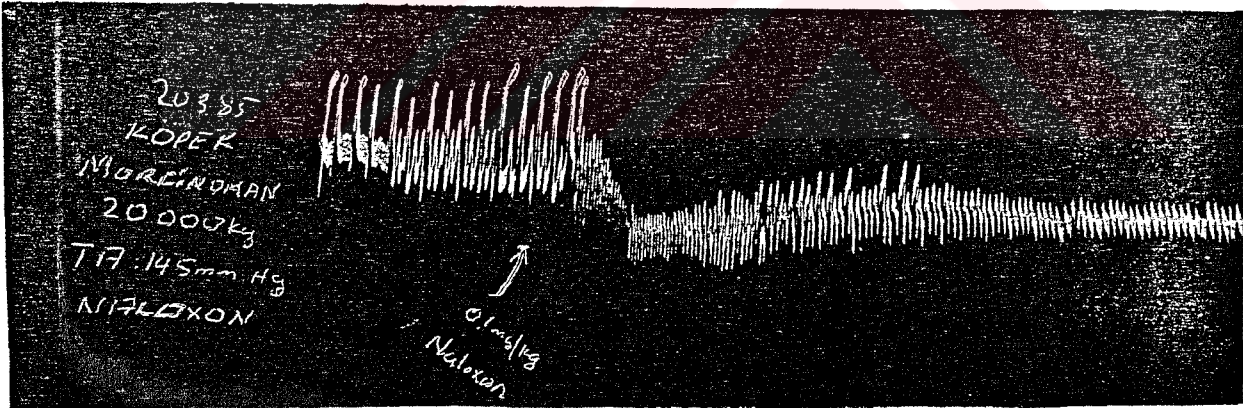
Çalışmalarda deney hayvanı sayısı az gibi görünmekle beraber, her hayvanın kendisinin kontrol olarak kullanılması ve beş adet hayvanda $p < 0.0001$ gibi "çok ileri düzeyde anlamlı" sonucunun alınması bu deney hayvanı sayısının yeterli kabul edilebileceğini ortaya koymuştur.

Çalışmalar, çeşitli kademelerden ve bulguların desteklenmesi amacıyla yan deneylerden meydana geldiği için, her kademenin neden ve niçin yapıldığı ayrıca sırası geldikçe "Bulgular" bölümünde kısaca izah edilmiştir.

BULGULAR

0.1 mg/kg DOZUNDA NALOKSON KULLANILAN KRONİK DENEYLER

Bu bölümde dört morfinoman yapılmış köpekten gerekli deney koşulları sağlandıktan sonra, önce inisyel, daha sonra da 0.1 mg/kg nalokson verilmesini takiben 1,3 ve 5 ci dakikalarda ikişer adet kan örneği alınmıştır.

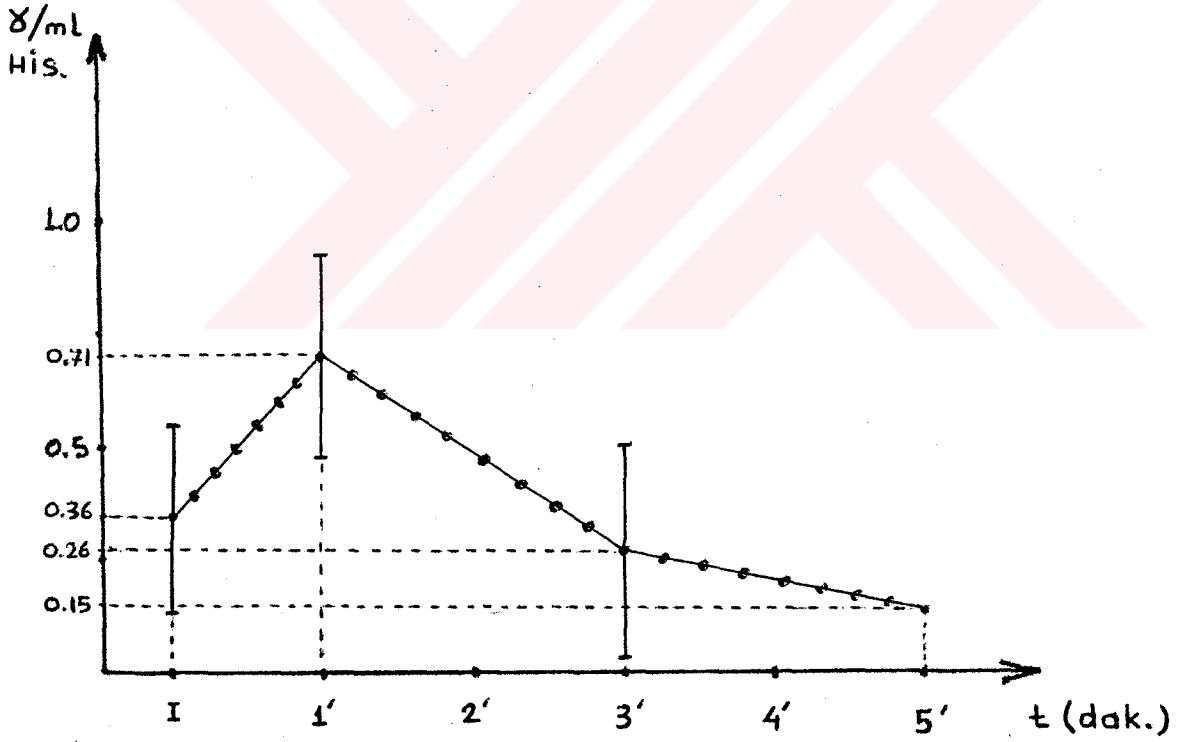


Örneklerin bir serisinde histamin tayinleri yapılmış ve Tablo 3'de görülen değerler bulunmuştur. Bu değerlere uyan eğim Grafik 1'de gösterilmiştir. Ayrıca bulunan değerlerin istatistiksel analizi yapılmış ve standart hataları hem Tablo 3'de hem de Grafik 1'de gösterilmiştir.

TABLO 3

Bir Grub Hayvanda Nalokson Verilmesinden Sonra
Kanda Bulunan Histamin Değerleri

	γ/ml Histamin				Ortalama	SE
	1. Denek	2. Denek	3. Denek	4. Denek		
İnisyal	0.2	1.0	0.03	0.2	0.36	±0.22
1. Dakika	0.4	2.0	0.04	0.4	0.71	±0.22
3. Dakika	0.4	0.2	0.03	0.4	0.26	±0.24
5. Dakika	0.13	0.2	0.03	0.2	0.15	±0.19



GRAFİK 1

Histamin Değerlerinin Grafiksel İfadesi

Tablo 3 ve Grafik 1'dende görüldüğü gibi kanda birinci dakikada inisyale göre histamin miktarında bir artma tesbit edilmiştir.

Bu artmanın anlamlı olup olmadığını görmek için Tablo 3'deki verilere istatistiksel "t" anlamlılık testi uygulanmış ve bu artışın anlamlı bir değer taşımadığı bulunmuştur.

Morfinoman yapılmış köpeklerden alınan diğer kan örneklerinde morfin tayinleri yapılmıştır. Ayrıca kanda morfin tayinleri yapılırken verilen doz naloksonun bulunan değerleri etkileyip etkilemediğini görebilmek amacıyla nalokson standartlarına da Kupferberg Morfin Tayin Metodunun tamamı uygulanmıştır. Yöntemi güvenilir kılmak için kullanılan nalokson standartlarının miktarları, verilen doz naloksonun, hayvanın kanının ml.'ne isabet eden miktarından 4-5 kat fazla olarak hazırlanmıştır. Bu tayinler sonunda spektrofotofluorometre, nalokson standartları ile morfinle aynı dalga boyunda belli değerler vermiştir. Bu bulgu dikkate alınıp, değerlendirmede yanlışlığa yol açmamak için ayrıca spektroda okunan morfin değerlerinden çıkartılarak da kanda morfin değerleri hesaplanmıştır.

A- SPEKTRODA MORFİN İLE AYNI DALGA BOYUNDA OKUNAN NALOKSON STANDARTLARI DEĞERLERİ ÇIKARTILDIKTAN SONRA BULUNAN MORFİN MİKTARLARI

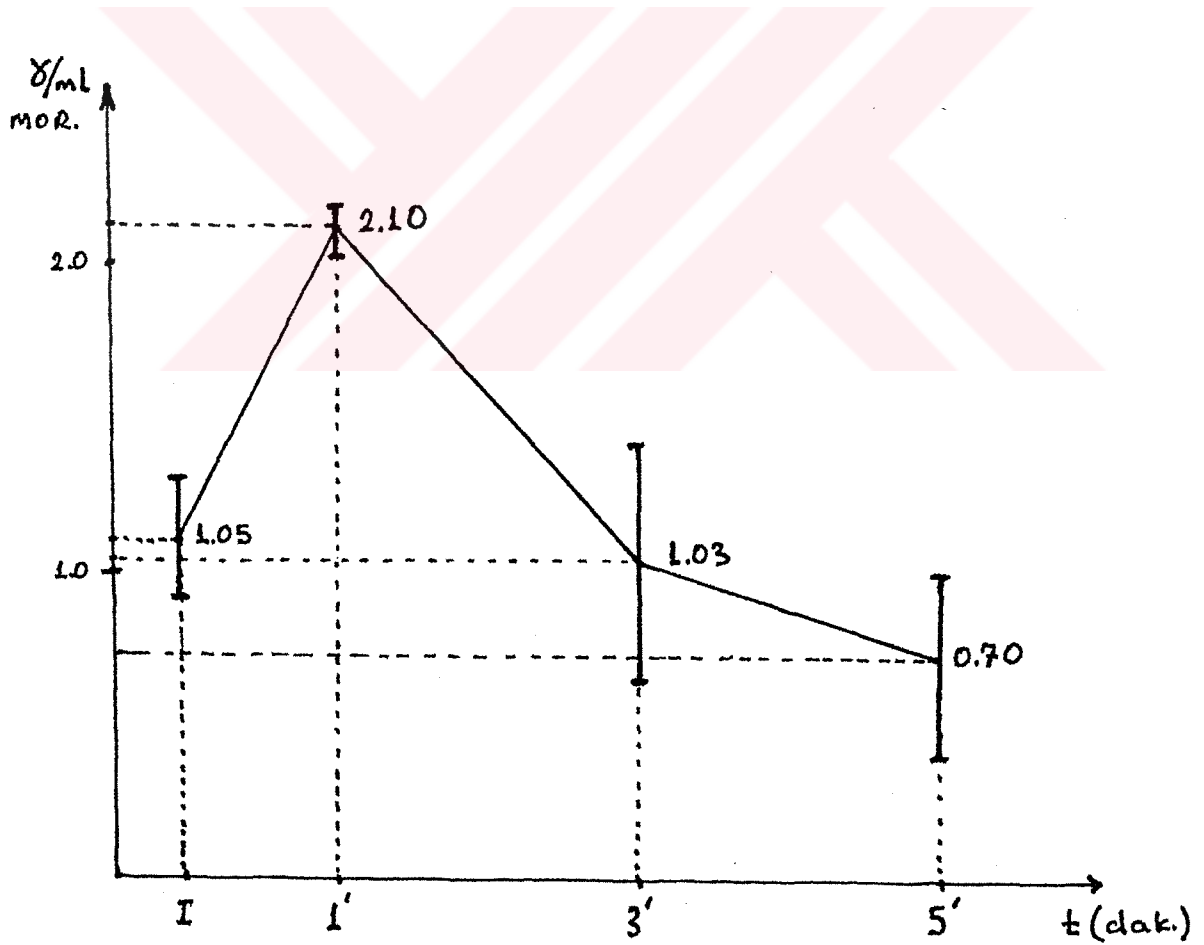
Spektrofotofluorometrede nalokson standartları için okunan değerlerin çıkartılmasıyla bulunan miktarları ve bu değerlere ait standart hatalar Tablo 4'de gösterilmiştir. Bu değerlere uyan veriler ise Grafik 2'de verilmiştir.

Tablo 4'deki değerlerden ve Grafik 2'deki eğimden görüleceği gibi morfinoman yapılmış hayvanlarda nalokson verildikten sonra, kanda 1. dakikada inisyale göre morfin miktarında yükselme bulunmuştur. Bu yükselmenin istatistiksel "t" testine göre anlamlılığı $p < 0.05$ "anlamlı" olarak hesaplanmıştır.

TABLO 4

Spektroda Morfin İle Aynı Dalga Boyunda Okunan
Nalokson Standartları Değerleri Çıkartıldıktan Sonra
Bulunan Morfin Miktarları

	γ/ml Histamin				Ortalama	SE
	1. Denek	2. Denek	3. Denek	4. Denek		
İnisyal	1.33	1.23	0.66	1.30	1.05	± 0.15
1. Dakika	2.33	2.08	1.67	2.12	2.10	± 0.05
3. Dakika	0.33	2.08	0.99	0.75	1.03	± 0.36
5. Dakika	0.33	1.41	0.99	0.05	0.70	± 0.29



GRAFİK 2

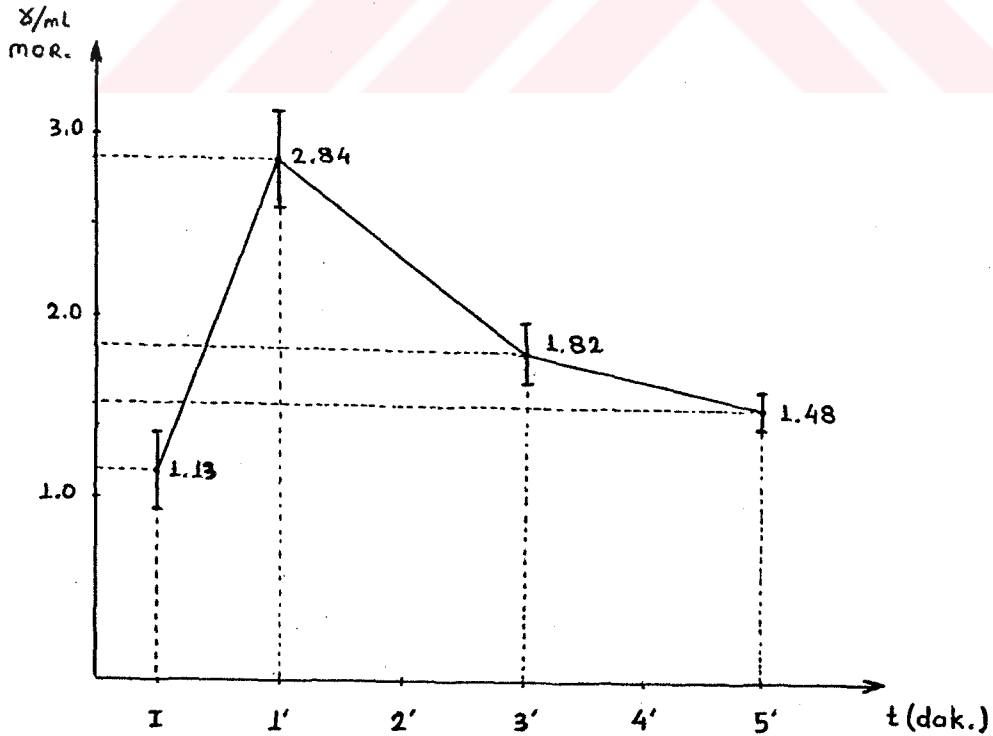
Morfin Değerlerine Uyan Eğim

B- SPEKTRODA DİREKT OLARAK KAN ÖRNEKLERİNDEN OKUNAN MORFİN MORFİN DEĞERLERİ

Spektrofotofluorometrede direkt olarak kan örneklerinden okunan morfin miktarları ve bunlara ait standart hatalar Tablo 5'de ve bu değerlere uyan eğimde Grafik 3'de gösterilmiştir.

TABLO 5
Direkt Morfin Değerleri

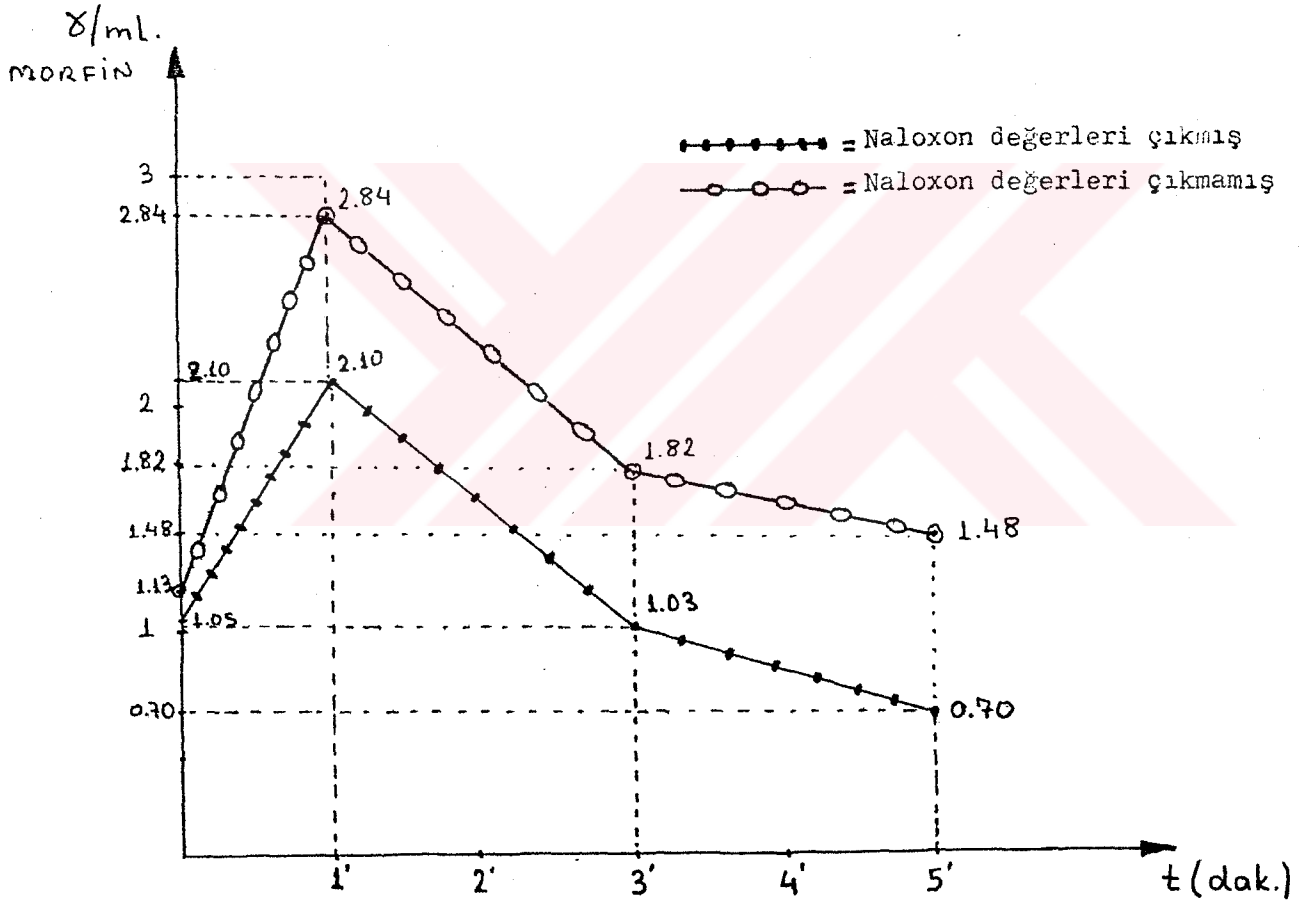
	γ/ml Histamin				Ortalama	SE
	1. Denek	2. Denek	3. Denek	4. Denek		
İnisyal	1.33	1.25	0.66	1.30	1.13	±0.15
1. Dakika	2.66	3.33	2.00	3.37	2.84	±0.21
3. Dakika	0.66	3.33	1.32	2.00	1.82	±0.18
5. Dakika	0.66	2.66	1.32	1.30	1.48	±0.16



GRAFİK 3
Direkt Morfin Değerlerine Uyan Eğim

Tablo 5 ve Grafik 3'de görüldüğü gibi morfinoman yapılmış köpeklere nalokson verildikten sonra kan morfin düzeyi birinci dakikada inisyale göre artmaktadır. Birinci dakikadaki morfin miktarındaki yükselmenin istatistiksel anlamlılığı ise $p < 0.01-0.001$ "Çok anlamlı" olarak bulunmuştur.

Spektroda morfin ile aynı dalga boyunda nalokson standartları için bulunan değerleri içeren ve içermeyen morfin değerlerine ait eğimler Grafik 4'de birlikte gösterilmiştir.



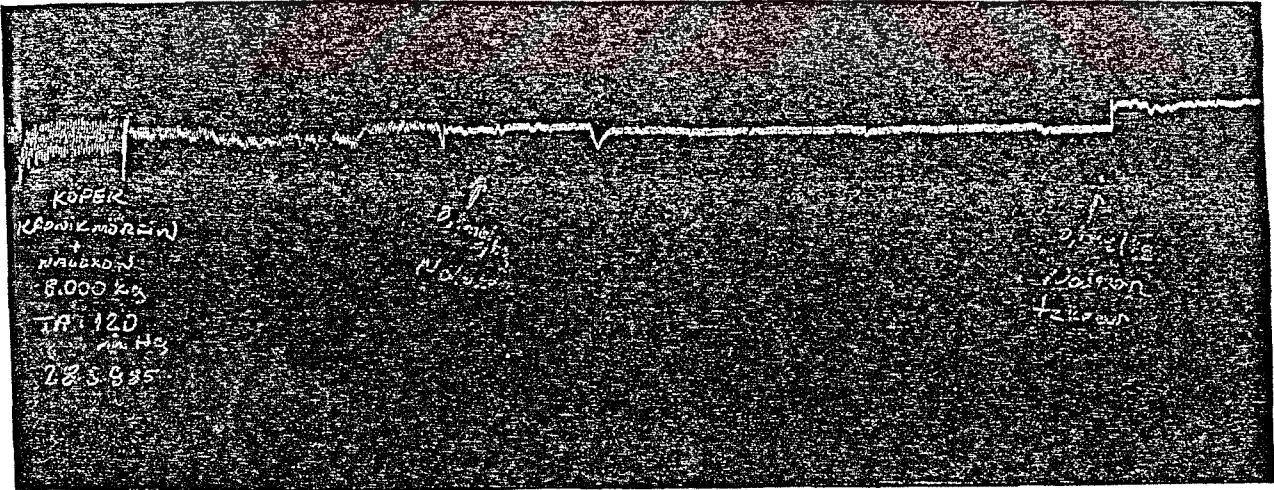
GRAFİK 4

Direkt ve Nalokson Standartları Değerleri Çıkartılmış Morfin Değerlerine Ait Eğimlerin Aynı Grafikte Gösterilmesi

Grafik 4'den de görüldüğü gibi spektroda morfin ile aynı dalga boyunda nalokson standartları ile okunan değerler

çıkartılıysada çıkartılmasada, morfinoman yapılmış köpeklerde nalokson, birinci dakikada inisyale göre morfin miktarında anlamlı bir artışa neden olmaktadır. Yukarıdaki değerlerden hangisinin gerçek olduğunun saptanması amacıyla daha sonra iki adet intakt köpek deneyi yapılmıştır.

0.1 mg/kg Nalokson kullanılan ilk dört kronik deney sonunda bulunmuş olan kanda, 1. dakikadaki morfin miktarındaki yükselmenin ne zaman inisyale düzeye indiğini ve ilk doz naloksonun vücutta depolanmış morfinin tamamını libere edip etmediğini bulmak için bir deney daha yapılmıştır. Bunun için yine morfinoman yapılmış bir köpektен; gerekli deney koşulları sağlandıktan sonra inisyale kan örneği alınarak 0.1 mg/kg nalokson verilmiştir. Nalokson verilişinden itibaren 1, 2, 3, 5, 10 ve 15 ci dakikalarda kan örnekleri alınmış ve iki saat beklenilmiştir. İki saat sonra tekrar 0.1 mg/kg nalokson verilerek aynı dakikalarda alınan kan örneklerinde morfin tayinleri yapılmıştır.



Bundan evvelki kronik deneylerde anlamlı bir histamin tesbit edilemediğinden bu çalışmada histamin tayini yapılmıştır.

İnisyal ve ilk doz naloksondan sonra alınan kan örneklerinde yapılan morfin tayinlerinde:

İnisyal	2.0 γ /ml morfin
1. Dakikada	3.6 γ /ml morfin
3. Dakikada	2.4 γ /ml morfin
5. Dakikada	2.1 γ /ml morfin
10. Dakikada	2.0 γ /ml morfin
15. Dakikada	2.0 γ /ml morfin

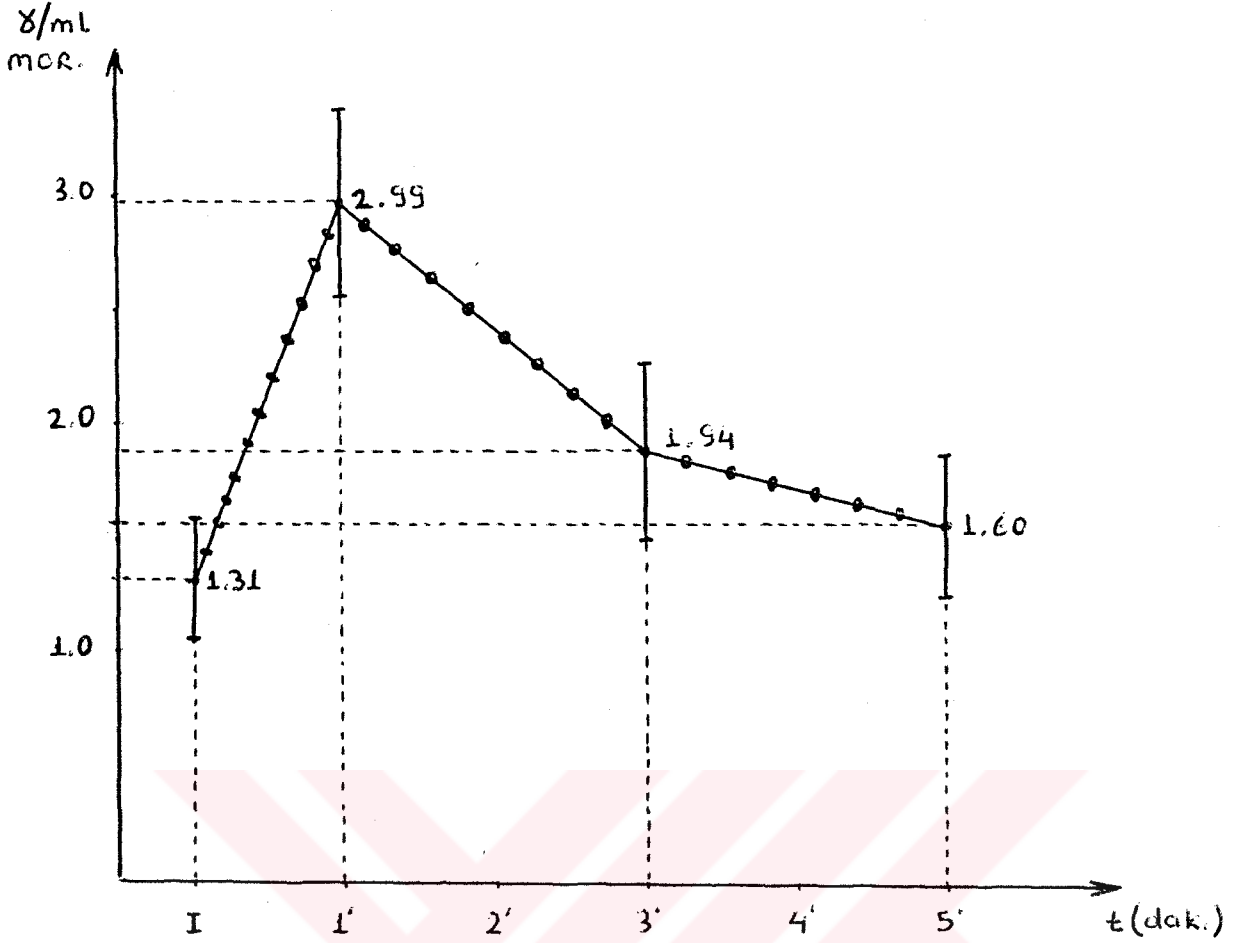
tesbit edilmiştir. İkinci doz naloksondan sonra morfin bulunmamıştır. Bu değerler, morfinoman yapılmış köpeklerde, nalokson verilmesi ile inisyale göre birinci dakikadaki morfin miktarındaki artmanın ancak 10. dakika civarında inisyale düzeye düştüğünü ve ilk doz naloksonun vücuttaki tüm depolanmış morfini libere ettiğini göstermektedir.

Bu çalışma ile birlikte 0.1 mg/kg dozunda nalokson kullanılan kronik deneylerde bulunan morfin değerleri ve bu değerlere ait standart hatalar Tablo 6'da ve bu tablodaki veriler ise Grafik 5'de gösterilmiştir.

TABLO 6

0.1 mg/kg Nalokson Kullanılan Bütün Deneylerde Tesbit Edilen Morfin Değerleri ve Standart Hataları

	γ /ml Morfin					Ortalama	SE
	1. Denek	2. Denek	3. Denek	4. Denek	5. Denek		
İnisyal	1.33	1.25	0.66	1.30	2.00	1.31	± 0.20
1. Dakika	2.66	3.33	2.00	3.37	3.60	2.99	± 0.20
3. Dakika	0.66	3.33	1.32	2.00	2.40	1.94	± 0.44
5. Dakika	0.66	2.66	1.32	1.30	2.10	1.60	± 0.34
10. Dakika	-	-	-	-	2.00	-	-



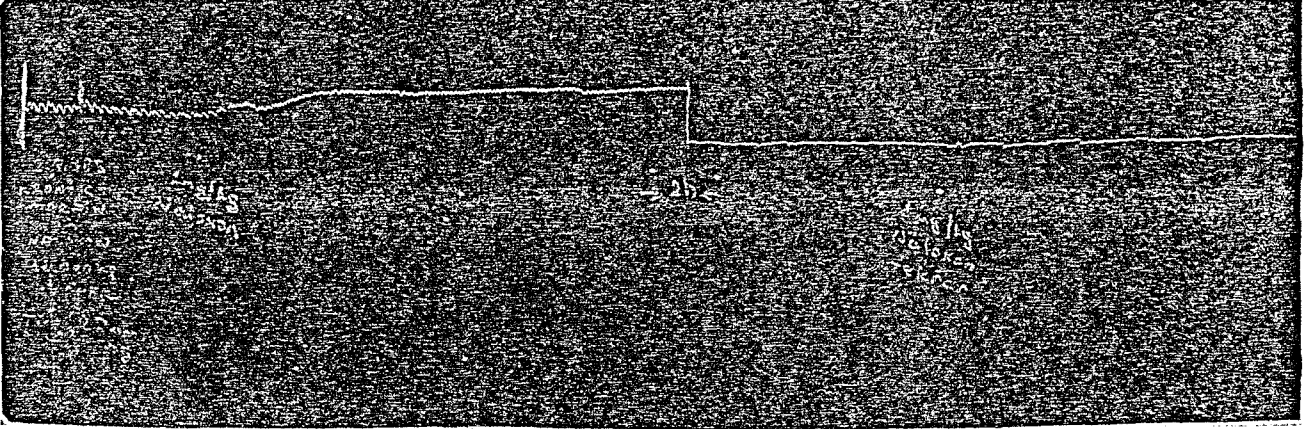
GRAFİK 5

0.1 mg/kg Nalokson Kullanılan Deneylerde
Bulunan Morfin Değerlerine Uyan Eğim

Bütün bu çalışmalarda tesbit edilen, nalokson verilmişinden bir dakika sonra kanda, inisyale göre morfin miktarındaki artmanın anlamlılığı ise $p < 0.001-0.0001$ "çok ileri düzeyde anlamlı" olarak bulunmuştur.

YÜKSEK DOZ (1 mg/kg) NALOKSON KULLANILAN KRONİK DENEY

Bu deney morfinoman yapılmış köpeklerde yüksek doz nalokson verilmesinden sonraki durumu görmek amacıyla yapılmıştır. Bunun için morfinoman yapılmış bir köpek deneye alınarak gerekli deney koşulları sağlanmıştır.



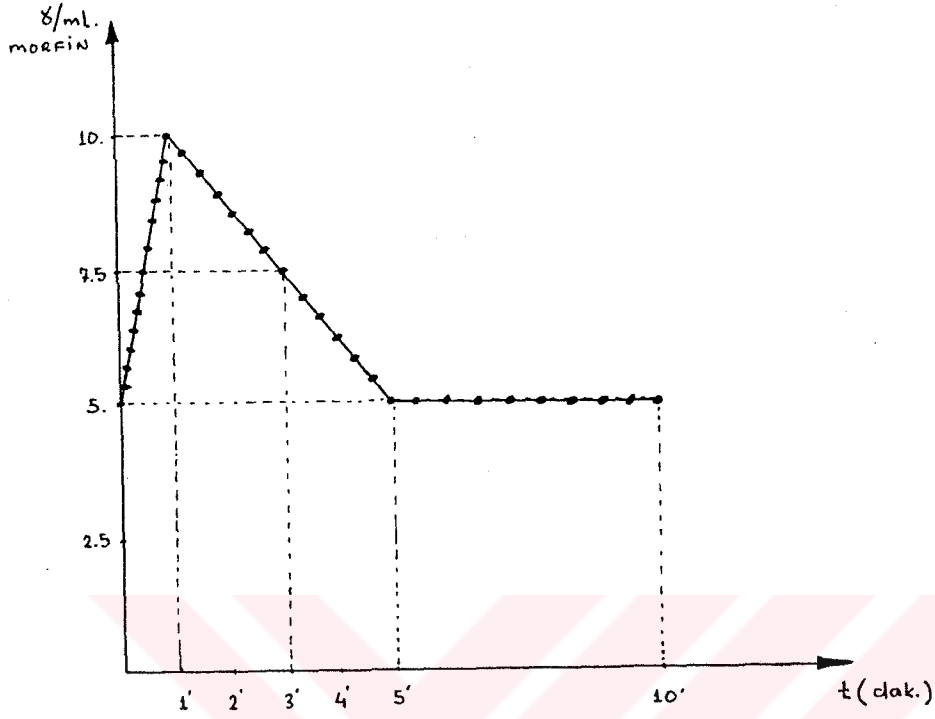
Deney hayvanından önce iki adet inisyal ve daha sonra 1 mg/kg nalokson ikişer saat ara ile verilerek 1, 3, 5 ve 10 cu dakikalarda ikişer adet kan örnekleri alınmıştır.

Alınan kan örneklerinin bir serisinde histamin tayinleri yapılmış ve ilk doz naloksondan sonra anlamsız miktarlarda histamin tesbit edilmiş ve ikinci doz naloksondan sonra ise histamin bulunamamıştır.

Diğer kan örneklerinde yapılan tayinlerinde ise şu değerler bulunmuştur:

İnisyal	5 γ /ml morfin
1. dakikada	10 γ /ml morfin
3. dakikada	7.5 γ /ml morfin
5. dakikada	5 γ /ml morfin
10. dakikada	5 γ /ml morfin

İkinci doz naloksondan sonra morfin tesbit edilememiştir. Bu deneydeki morfin tayinlerinde de 15 γ 'lık nalokson standardı kullanılmıştır. Fakat nalokson standardı için spektrofotofluorometrede morfin ile aynı dalga boyunda bir değer okunamamıştır. Bulunan morfin miktarlarına uyan eğim ise Grafik 6'da gösterilmiştir.



GRAFİK 6

1 mg/kg Nalokson Kullanılan Kronik Deneyde
Bulunan Morfin Değerlerine Uyan Eğim

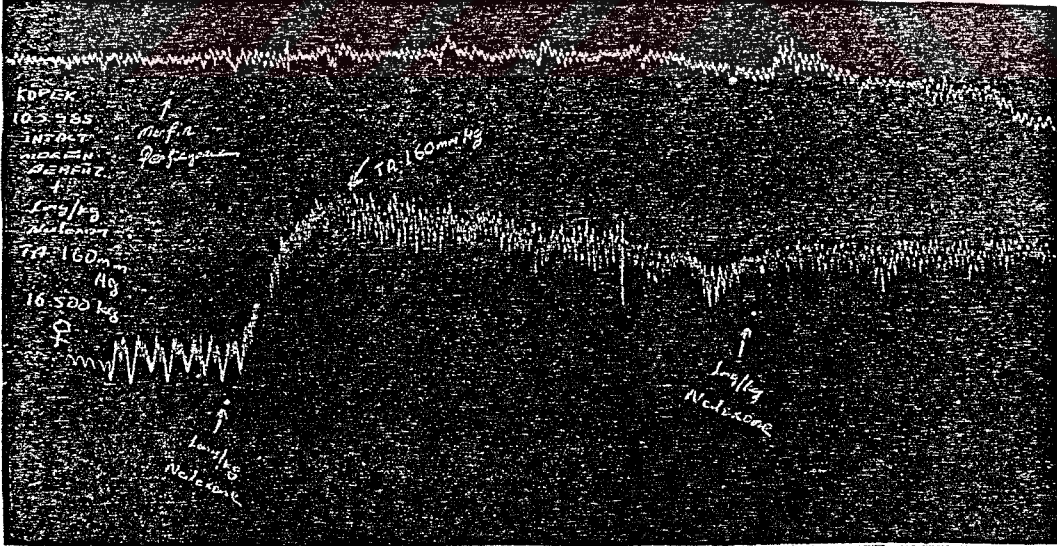
Yüksek doz nalokson verildikten sonra alınan kan örneklerinde yapılan morfin tayinlerinde de, kandaki morfin miktarının, birinci dakikada inisyale göre yükseldiği, daha sonra 10. dakika civarında inisyal düzeye düştüğü ve ilk doz naloksonun tüm bağlı morfini libere ettiği görülmüştür. Bu bulgular düşük doz nalokson kullanılan kronik deneylerdeki sonuçları desteklemektedir.

Yüksek doz nalokson kullanılan deneydeki nalokson standartı için spektrofotometrede morfin ile aynı dalga boyunda bir değer tesbit edilememesi, daha evvelki düşük doz nalokson kullanılan kronik deneylerdeki bulgularla çelişkili gibi görünmektedir. Bunun nedeni, bu deneyde verilen nalokson dozunun hayvanın kanının ml.'ne isabet eden miktarına eşit miktarda nalokson standartı kullanılmasındandır. Halbu-

ki düşük doz (0,1 mg/kg) nalokson kullanılan kronik deneylerde ise 3-4 kat fazla miktarda nalokson standartı kullanılmıştır.

MORFİN PERFÜZYONU YAPILAN İNTAKT DENEY

Bu deney, akut morfin perfüzyonu yapılmış intakt köpekte, naloksonun kan morfin ve histamin düzeyine yaptığı etkiyi ve bu etkinin kronik deneylerle ne gibi farklılıklar veya benzerlikler göstereceğini tesbit edebilmek amacıyla yapılmıştır. Bunun için intakt bir köpeğe 5 mg/kg morfin 30 ml serum fizyolojik içinde 0,5 ml/dak. hızla perfüze edilmiş ve perfüzyondan 10 dakika sonra iki adet inisyel kan örneği alınıp iki saat ara ile iki defa 1 mg/kg nalokson verilmiştir. Nalokson verilmesinden 1, 3, 5 ve 10 dakika sonra ikişer adet tekrar kan örnekleri alınmıştır.



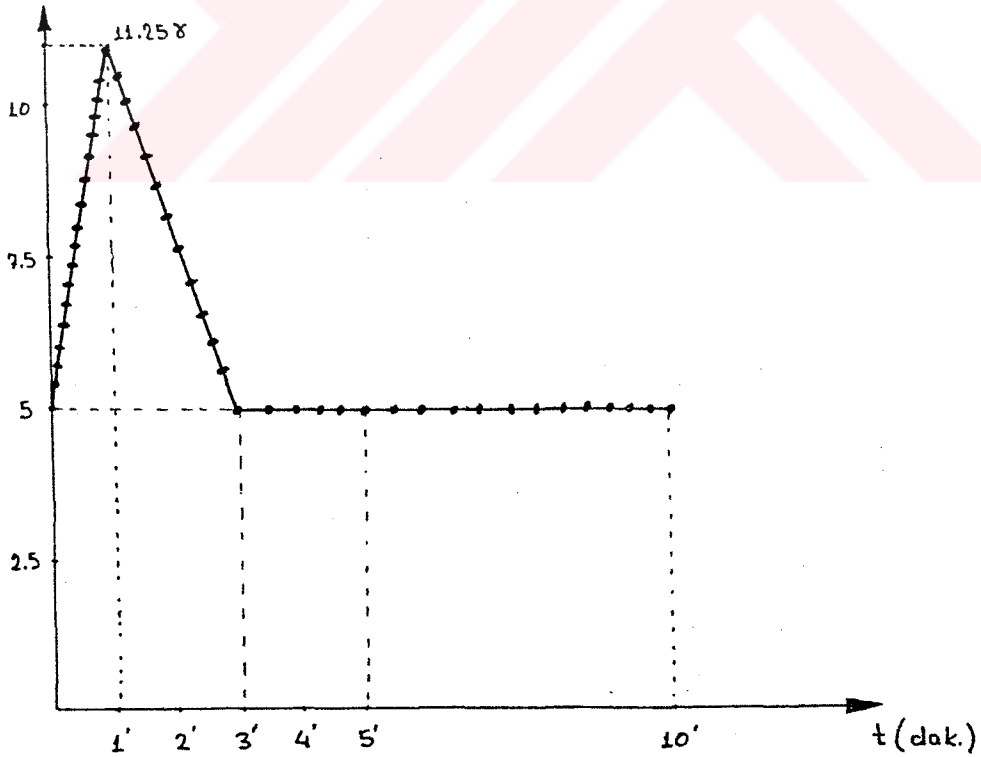
Alınan kan örneklerinin bir serisinde histamin tayinleri yapılarak ilk doz naloksondan sonra önemli olmayan miktarlarda histamin tesbit edilmiş, fakat ikinci doz nalokson-

dan sonra ise histamin bulunamamıştır.

Diğer kan örneklerinde ise morfin tayinleri yapılmış ve bu tayinlerde de 15 γ 'lık nalokson standartı kullanılmıştır. Fakat nalokson standartı ile spektrofotometrede morfin ile aynı dalga boyunda bir değer okunamamıştır. Kan örneklerinde ise şu bulgular tesbit edilmiştir.

İnisyal	5 γ /ml morfin
1. dakikada	11.25 γ /ml morfin
3. dakikada	5 γ /ml morfin
5. dakikada	5 γ /ml morfin
10. dakikada	5 γ /ml morfin

İkinci doz naloksondan sonra morfin bulunamamıştır. Bulunan bu morfin değerlerine uyan eğim Grafik 7'de gösterilmiştir.



GRAFİK 7

Morfin Perfüzyonu Yapılmış İntakt Deneyde
Bulunan Morfin Değerlerine Uyan Eğim

Bulunan değerlerden ve Grafik 7'deki eğimden görüldüğü gibi akut morfin perfüzyonu yapılmış deney sonunda bulunan değerler de, kronik deneylerde tesbit edilen bulgularını desteklemektedir. Bu çalışmada yüksek bulunan morfin değerlerinin akut perfüzyondan kaynaklandığı kabul edilmiştir.

FLUOROMETRİK MORFİN TAYİNLERİNDE NALOKSONUN KENDİSİNİN VEYA METABOLİTLERİNİN MORFİN MİKTARLARINA ETKİSİNİN OLUP OLMADIĞININ TESBİTİ İÇİN YAPILAN İNTAKT DENEYLER

Kronik deneyler ve morfin perfüzyonu yapılmış intakt deneyler sırasında naloksonun kendisinin veya metabolitlerinin fluorometrik morfin tayinlerinde morfin miktarlarına etkisinin olup olmadığının tesbiti için iki intakt deney yapılmıştır. Bunlardan ilkinde 0.1 - 0.2 - 0.4 mg/kg dozlarında nalokson birer saat ara ile verilip kan örnekleri alınmıştır. Bu kan örneklerine Kupferberg Fluorometrik Morfin Tayin Metodu uygulanmış ve morfin ile aynı dalga boyunda spektrofotometrede okunmuşlardır. Fakat her  doz için bir değer tesbit edilememiştir. Bunun zerine ikinci bir intakt hayvana 0.1 - 0.2 - 0.4 - 0.8 ve 1.6 mg/kg nalokson birer saat ara ile verilip alınan kan örneklerine daha önceki intakt deneydeki gibi Kupferberg Metodu uygulanmış ve spektrofotometrede morfin ile aynı dalga boyunda 0.8 mg/kg nalokson dozundan sonra "morfin varmış gibi değerler" okunmuştur. Böylece morfin tayinlerini etkileyebilecek "EŞİK NALOKSON DOZUNUN" 0.8 mg/kg olduğu kabul edilmiştir. Bundan da kronik deneylerde kullanılan 0.1 mg/kg Nalokson dozunun kandaki morfin miktarlarını etkilemediği ve bu deneylerdeki gerçek morfin değerlerinin, direkt olarak spektrofotofluorometrede okunan değerler olduğu anlaşılmıştır. Yüksek doz Nalokson kullanılan kronik deney ile morfin perfüzyonu yapılan intakt deneyde yüksek bulunan morfin değerlerinin, bu çalışmalarda kullanılan 1 mg/kg nalokson dozundan kaynaklandığı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada morfinoman yapılmış köpeklerde naloksonun kanda morfin ve histamin düzeylerine yaptığı etkiler incelenmiştir. Sonuçlarda iki ana başlık altında tartışılacaktır.

A- NALOKSONUN MORFINOMAN YAPILMIŞ KÖPEKLERDE KAN MORFIN DÜZEYİNE ETKİSİ:

Morfinin vücutta mast hücrelerinden zengin parenkimatöz dokularda depolandığı ve mast hücrelerinde opiat reseptörlerinin bulunduğu araştırmalar neticesinde gösterilmiştir(4,22,30). Akcasu ve arkadaşları morfin perfüzyonu yapılmış köpeklerde bu dokulardan 48/80 ile morfin salındığını bildirmişlerdir(4). Ayrıca Shen, Way, Dwoskin ve arkadaşları morfinoman yapılmış farelerin beyinlerinde yaptıkları araştırmalarda, naloksonun morfin salınımına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir(24,59,60,77). Saf antagonist nalokson ile yapılan diğer araştırmalarda da, bu maddenin morfini bağlandığı spesifik reseptörlerinden kompetitif olarak ayırdığı ve onun yerine geçtiği kabul edilmiştir(17,35,52,56).

Çalışmamızda, morfinoman yapılmış köpeklerde nalokson verilmesinden bir dakika sonra kanda, inisyale göre "çok ileri düzeyde anlamlı" ($p < 0.0001$) morfin artışı saptanmıştır (Tablo 6, Grafik 5). Bu artış ancak 10. dakika civarında inisyal düzeye düşmektedir. Ayrıca iki saat sonra verilen

aynı doz naloksondan sonra kanda morfin bulunamamıştır. Bunun nedeninde, ilk doz naloksonun bağlı tüm morfini libere etmesinden ve iki saat sonra kanda saptanamayacak kadar az miktarda morfin kalmasından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Çalışmamızda tesbit edilen bulgular, naloksonun morfinoman yapılmış köpeklerde dokulardan morfin salınımına neden olduğunu ve bununda kan morfin düzeyini artırdığını göstermektedir. Bu bulgumuz, morfinoman kişilere nalokson verilmesinden sonra görülen yoksunluk belirtilerinin nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Snyder SH. yoksunluk belirtilerinin oluş mekanizması hakkındaki hipotezinde bu noktaya değinmektedir(20). Shen, Way ve Dwoskin tarafından morfinoman yapılmış farelerin beyinde yapılan araştırmalarda saptanan bulgularla(24,59,60,77), çalışmamızda tesbit edilen sonuçlar benzerlik göstermekte ve onları desteklemektedir.

B- NALOKSONUN, MORFINOMAN YAPILMIŞ KÖPEKLERDE KAN HİSTAMİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Esas olarak naloksonun morfinoman yapılmış köpeklerde kan morfin düzeyine yaptığı etkinin incelendiği çalışmamızda, morfinin yanısıra naloksonun kan histamin düzeyine yaptığı etkiyede bakılmıştır. Bu düşüncemiz, morfinin bir histamin liberatörü olmasından ve histaminin de opiat reseptörlerinden zengin mast hücrelerinde depolanmasından kaynaklanmaktadır(22,30,57,58).

Histamin düzeyini ölçtüğümüz bütün deneylerimizde bulunan değerler, naloksonun kullandığımız dozlarının morfinoman yapılmış köpeklerde kan histamin düzeyini anlamlı sayılabilecek herhangi bir şekilde etkilemediğini ortaya koymuştur. Zaten bu yönde geçmiş yıllara ait bir literatür taraması yapılmış ve bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

ÖZET

Çalışmalarımız Nalokson'un morfinoman yapılmış köpeklerdeki morfin ve histamin düzeylerine yaptığı etkiyi aydınlatmak amacıyla iki bölümden oluşmuştur.

Birinci bölümde uzun süre morfin verilerek morfinoman yapılan köpeklere 0.1 mg/kg Nalokson verildikten sonra 1, 3, 5 ve 10 ncu dakikalarda alınan kan örneklerinde yapılan histamin ve morfin tayinlerinden sonra şu sonuçlar elde edilmiştir:

- A) Nalokson morfinoman yapılmış köpeklerde histamin düzeyini anlamlı sayılabilecek şekilde etkilemiyor,
- B) Nalokson morfinoman yapılmış köpeklerde verildikten:
 - 1 dakika sonra kandaki morfin miktarını "Çok ileri düzeyde anlamlı" ($p < 0.0001$) olacak şekilde inisyale göre yükseltmektedir.
 - Bu yükselme ancak 10 ncu dakika civarında inisyale düzeye düşmektedir.
 - İlk doz Nalokson morfinoman yapılmış köpeklerdeki bütün morfin depolarını boşaltmaktadır.

Yukarıdaki sonuçların hepsi 5 mg/kg morfin perfüze edilen intakt köpek deneyinde de tesbit edilmiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, ilk bölümdeki kronik deneylerde yapılan Kupferberg metoduyla morfin tayinlerinde, morfin değerlerine naloksonun bizzat kendisinin veya metabolitlerinin etkisinin olup olmadığını tesbit edebilmek amacıyla intakt yapılmıştır. Bunun için intakt hayvanlara 0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,8 - 1,6 mg/kg nalokson verilmiş ve çeşitli dakikalarda alınan kan örneklerinde morfin varmış gibi tayinler yapılmıştır. Bunun sonucunda spektroda morfin ile aynı dalga boyunda morfin varmış gibi değerler veren "Eşik Naloksan Dozunun" 0,8 mg/kg olduğu bulunmuştur. Bundan da kronik deneylerde spektroda okunan morfin miktarlarının bizim gerçek değerlerimiz olduğu kanısına varılmış ve naloksonun metabolitlerinin ancak 0,8 mg/kg'dan sonra spektroda morfin ile aynı dalga boyunda morfin varmış gibi değerler verdiği kabul edilmiştir.

SUMMARY

The aim of our studies is to show the effect of Naloxone, a pure morphine antagonist, on the level of morphine and histamine in the blood of morphine addicted dogs.

In the first, the following results were found after the estimation of histamine and morphine in the blood samples taken at 1, 3, 5 and 10 minutes from addicted dogs after administering Naloxone (0.1 mg/kg).

- A) Naloxone did not have a significant effect on the histamine levels in these dogs.
- B) Upon administration of Naloxone:
 - 1- After 1 minute, the amount of morphine in the blood increased significantly compared to the initial.
 - 2- In c. 10 minutes however, this increase diminished to the initial.
 - 3- The first dose of Naloxone released all the morphine stores in the addicted dogs.

All the results mentioned above were obtained in acute experiment performed on an intact dog after the perfusion of morphine (5 mg/kg).

In the second, in order to reduce the rate of error in the morphine estimation made in the spectra in the chronic experiments of the first partie, intact experiments in order to confirm whether Naloxone, or its metabolites, effect the morphine values or not. We conducted experiments in the blood samples taken at different minutes after administering Naloxone (0.1-0.2-0.4-0.8 and 1.6 mg/kg) to the intact animals, observed a threshold Naloxone dose of 0.8 mg/kg on the spectra, as if morphine were present. From this, the morphine amount estimated in the spectra during the chronic experiments were taken as real values.

We did not find any morphine in the standard containing high amounts of Naloxone. Because of this we assumed that one or more metabolites of Naloxone (only over 0.8 mg/kg) give the same values as if morphine were present.

KAYNAKLAR

- 1- Adam, J.E.: Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. In effect of morphine and naloxone on Leu-Enkephalin-like immunoreactivity in dogs. Laasberg LH., Johnson EE, Hedley J. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol. 212 496-501, 1979.
- 2- Akcasu, A.: The possible role of mast cells in the action of morphine. Cento seminar on narcotics drug addiction. 187-196, 1972.
- 3- Akcasu, A. and Unna, K.R.: The role of mast cell distruption in the acute manifestation of the intravenous injection of morphine in dogs. Eur.J.Pharmacol. 13, 103-107, 1970.
- 4- Akcasu, A., Eyüpoğlu, H., Köseoğlu, A.: The release of morphine from the mast cells by 48/80 in morphine perfused dogs. Int.J.Clin.Pharm.Ther.Toxi. Vol.23, No.1 (pp.33-37) 1985.
- 5- Alderman, E.L.: Analgesics in the acute phase of myocardial infarction. J.A.M.A. 229, 1646, 1974.
- 6- Badaway, Evans, Punjani, Morgan: Does naloxone always act as an opiate antagonist? Life Sci. USA. Vol.33, Supp.1, 739-742, 1983.

- 7- Beaumont,A. and Huges,J.: Biology of opioid peptides. Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. 19, 245-267, 1978.
- 8- Bell,B.F.: The use of naloxone in the treatment of diazepam poisoning. J.Pediatr. 87, 803-804, 1975. In. Comparison of the effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled responding in the pigeon. Possible GABA-Antagonist effects of naloxone. Richard B, Canter and David Leander. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol.230, 40-45, 1984.
- 9- Beluzzi,J., Gand,N., Garsky,Y., Sarantakis,D., Nise,C., Stein,L.: Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in rat. Nature (Lond.) 260, 625-626, 1976. In. Effect of morphine and naloxone on Leu-Enkephalin-Like immunoreactivity in dogs. Laasberg LH, Johnson EE, Hedley J. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol.212, 496-501, 1979.
- 10- Blum,K., Wallace,J., Eubank,J.D., Schwertner,H.: Effect of naloxone on ethanole with drawal, preference and narcosis. Pharmacologist. 17, 197, 1975. In. Comparison of the effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled responding in the pigeon. Possible GABA-Antagonist effects of naloxone. Richard B, Carter and David Leander. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol.230, 40-45, 1984.
- 11- Blumberg,H., Dayton,H.B., Rapaport,D.N.: Naloxone (N-Allylnoroxymorphone), a patent narcotic antagonist. Federation Proceeding. 20, 311, 1961.
- 12- Blumberg,H., Dayton,H.B.: Naloxone and related compounds. In. Agonist and Antagonist actions of narcotic analgesic drugs. Kosterlitz HW, Collier HO, Villarreal J, Uni.Park. Press. Baltimore. pp.110-119, 1973. In. Comparison of effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled

- responding in the pigeon. Possible GABA-Antagonist effects of naloxone. Richard B, Carter and David Leander. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* Vol.230, 40-45, 1984.
- 13- Braude,M.C., Harris,L.S., May,E.L., Smith,J.P., Villarreal,J.E.: *Narcotic Antagonists.* Raven Press. New-York, 577, 1974.
 - 14- Brunk,S.F. and Delle,M.: *Morfin metabolism in man.* *Clin. Pharmacol.Ther.* 16, 51-57, 1974.
 - 15- Büscher,H., Hill,R., Romer,D., Cardinaux,F., Closse,A., Hauser,D., Pless,J.: Evidence for analgesic activity of enkephalin in the mouse. *Nature (Lond.)* 261, 423-425, 1976. In. Effect of morphine and naloxone on Leu-enkephalin-Like immunoreactivity in dogs. Laasberg LH, Johnson EE, Hedley J, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* Vol.212, 496-501, 1979.
 - 16- Carter,R.B., Leander,J.D.: Discriminative stimulus properties of naloxone. *Psychopharmacology.* 77, 305-308, 1982. In. Comparison of effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled responding in the pigeon. Possible GABA-Antagonist effects of naloxone. Richard B, Carter and David Leander. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* Vol.230, 40-45, 1984.
 - 17- Cerletti,C., Manara,L., Mennini,T.: *Br.J.Clin.Pharmacol.* 52, 440-441, 1974. In. Morphine release and displacement by naloxone in vivo in morphine naive and withdrawn rats. Dwoskin LP, Sprague GL, Takemori AE, Sparber SB. *Life Sci.* Vol. 26, pp.377-385, 1979.
 - 18- Chak-Lam,W., Man Keung,W. and Michael,B.R.: Preliminary studies on increased naloxone potency and its relationship to morphine tolerance and dependence in mice. *Clin. Exp.Pharmacol.Physio.* 7, 305-310, 1980.

- 19- Chang, J., Fong, B., Pert, A., Pert, C.: Opiate receptor affinities and behavioral effect of enkephalin: Structure affinity relationship of ten synthetic peptide analogues. *Life Sci.* 18, 1473-1482, 1976. In. Effect of morphine and naloxone on Leu-enkephalin-Like immunoreactivity in dogs. Laasberg LH, Johnson EE, Hedley J. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* Vol.212, 496-501, 1979.
- 20- Clonet, D.H., Iwatsubo, K.: Mechanisms of tolerance to and dependence on narcotic analgesic drugs. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 15, 49-71, 1975. In. A behavioral and 2-deoxyglucose autoradiographic study of the effects of cumulative morphine dose on naloxone precipitated withdrawal in the rat. William G, Wooten F. *Brain Res.* 275, 117-126, 1983.
- 21- Cowan, A., Doxey, J., Metcalf, G.: A comparison of pharmacological effects produced by leusine-enkephalin, methionine-enkephalin, morphine and ketocyclazocine, In. Opiates and endogenous peptides. Kosterlitz. North Holland Pub. Co. 111-120, 1976. In. Effect of morphine and naloxone on Leu-enkephalin-like immunoreactivity in dogs. Laasberg LH, Johnson EE, Hedley T, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* Vol.212, 496-501, 1979.
- 22- Di Augustine, R.P., Lazarus, J.H., Jahnke, G., Erisman, M.N., Linnoila, R.I.: Corticotrophin/ β -Endorphin immunoreactivity in rat mast cells. Peptide or protease? *Life Sci.* 27, 2663, 1980. In. The release of morphine from the mast cells by 48/80 in morphine perfused dogs. Alaeddin Akcasu, Eyüpoğlu, Köseoğlu. *Int.J.Clin.Pharm.Ther.Toxi.* Vol. 23, No.1 (pp.33-37) 1985.
- 23- Dingledine, R., Iversen, L.L., Breuker, E.: Naloxone as a GABA Antagonist evidence from iontophoretic receptor binding and consultant studies. *Eur.J.Pharmacol.* 47, 19-27,

1978. In. Comparison of the effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled responding in the pigeon. Possible GABA-Antagonist effects of naloxone. Richard B, Carter and David Leander. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol. 230, 40-45, 1984.
- 24- Dwoskin,L.P., Sprague,G.L., Takemori,A.E., Sparber,S.B.: Morphine release and displacement by naloxone in vivo in morphine naive and withdrawn rats. Life Sci. Vol. 26, 377-385, 1979.
- 25- Eckenheff,J.E. and Oech,S.R.: The effect of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man. Clin.Pharmacol.Ther. 1, 483-524, 1960.
- 26- Faden,A.I. and Holaday: A role in the treatment of hypovolemic shock. Science. 205, 317-318, 1979.
- 27- Feuerstein,G., Chiuch,C.C. and Kopin,I.J.: Effect of naloxone on the cardiovascular and sympathetic response to hypovolemic hypotension in the rat. Eur.J.Pharmacol. 75, 65-69, 1981.
- 28- Foldes,F.F., Lunn,J.N., Moore,J. and Brown,I.M.: N-Allylnormorphone. A new potent narcotic antagonist. American J.Med.Sci. 245, 2330, 1963.
- 29- Furst,Z., Foldes,F.F., Knoll,J.: The influence of naloxone on barbiturate anesthesia and toxicity in the rat. Life Sci. 20, 921-926, 1977. In. Comparison of the effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled responding in the pigeon. Possible GABA-Antagonist effects of naloxone. Richard B, Carter and David Leander. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol. 230, 40-45, 1984.

- 30- Grosman, N.: Histamine release from the isolated mast cells, effect of morphine and related drugs and their interaction with compound 48/80. Agents and Actions. 11.3. 1981. In. The release of morphine from the mast cells by 48/80 in morphine perfused dogs. Alaeddin Akcasu, Eyüboğlu, Köseoğlu. Int.J.Clin.Pharm.Ther.Toxi. Vol.23, No.1, pp.33-37, 1985.
- 31- Guillemin, R.: The expanding significance of hypothalamic peptides, or is endocrinology a branch of neuroendocrinology? Recent Prog.Horm.Res. 33, 1-28, 1977. In. Effect of morphine and naloxone on Leu-enkephalin-like immunoreactivity in dogs. Laasberg LH, Johnson EE, Hedley J. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol. 212, 496-501, 1979.
- 32- Harris, R.A., Loh, H.H., Way, E.L.: Alterations in the efficacy of naloxone induced by stress, cyclic adenosine monophosphate and morphine tolerance. Eur.J.Pharmacol. 39, 1-10, 1976. In. Preliminary studies on increased naloxone potency and its relationship to morphine tolerance and dependence in mice. Chak-Lam Wong, Man-Keung Wai and Michael B. Roberts. Clin.Exp.Pharmacol.Physio. 7, 305-310, 1980.
- 33- Ho, A.K., Ho, C.C.: Toxic interactions of ethanol with other central depressants. Antagonism by naloxone to narcosis and lethality. Pharmacol.Biochem.Behav. 11, 111-114 1979. In. Comparison of the effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled responding in the pigeon. Possible GABA-antagonist effects of naloxone. Richard B, Carter and Leander. J.Pharmacol.Exp.Ther. Vol.230, 40-45, 1984.
- 34- Holaday, J.W. and Faden, A.I.: Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. Brain.Res. 189, 295-299, 1980.

- 35- Holtt, V., Dum, J., Blasig, J., Schubert, P., Herz, A.: Life Sci. 16, 1823-1828, 1975. In. Morphine release and displacement by naloxone in vivo in morphine naive and withdrawn rats. Dvoskin LP, Sprague GL, Takemori AE, Sparber SB. Life Sci. Vol. 26, pp.377-385, 1979.
- 36- Horita, A., Carino, M.A.: Analeptic and antianaleptic effects of naloxone and naltrexon in rabbits. Life Sci. 23, 1681-1686, 1978. In. Comparison of the effects of naloxone and picrotoxin on schedule-controlled responding in the pigeon. Possible GABA-antagonist effects of naloxone. Richard B, Carter and David Leander. J.Pharmacol.Exp. Ther. Vol. 230, 40-45, 1984.
- 37- Hughes, J. et al.: Identification of two related pentapeptides from brain with potent opiate agonist activity. Nature, 258, 577, 1975.
- 38- Jane, D., Gabiella, M., Volker, H., Albert, H., Don, H.C.: Inability of naloxone to change brain morphine levels in tolerant mice. Eur.J.Pharmacol. 46, 165-170, 1977.
- 39- Jasinski, D.R., Martin, W.R., Haertzen, C.A.: The human pharmacology and abuse potential of N-Allylnoroxymorphone (Naloxone), J.Pharmacol.Exp.Ther. 9, 215-222, 1967. In. New and Experimental therapeutics roles for naloxone and related opiate antagonist. McNicholas LF and Martin Wr, Drugs. 27, 81-93, 1984.
- 40- Jerom, H., Jaffe and William R.M.: Opioid Analgesics and Antagonists. In. Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by A.G.Gilman, L.Goodman, A.Gilman, 6. Edition, Chap, 22, 494-534, 1980.

- 41- Kitano,T. and Takemori,A.E.: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm. 18.2.341-351, 1977. In. Morphine release and displacement by naloxone in vivo in morphine naive and withdrawn rats. Dwoskin LP, Sprague GL, Takeusori AE, Sparber SB, Life Sci. Vol. 26, pp.377-385, 1979.
- 42- Kitano,T. and Takemori,A.E.: Further studies on the enhanced affinity of opioid receptors for naloxone in morphine dependent mice. J.Pharmacol.Exp.Ther. 209, 456-461, 1979. In. In vivo binding of naloxone to opioid receptors in morphine dependent mice. R.Oishi, M.Ozaki, E.Takemori. Neuropharm, Vol.22, 1015-1019, 1983.
- 43- Kupferberg,H., Burkhalter,A., Way,L.E.: A sensitive fluorometric assay for morphine in plasma and brain. J.Pharmacol.Exp.Ther. 145, 247, 1964.
- 44- Lasagna,L.: Drug interaction in the field of analgesic drugs. Proceeding of the royal society of medicine. 58, 978-983, 1965.
- 45- Laubie,L., Schmith,H., Vincent,M. and Remond: Central cardiovascular effects of morphinomimetic peptides in dogs. Eur.J.Pharmacol. 46, 67-71, 1977.
- 46- Lee,H.K. and Wang,S.C.: Mechanism of morphine induced miosis in the dog. J.Pharmacol.Exp.Ther. 192, 415-431, 1975.
- 47- Lewis,T.: The blood vessels of human skin and their responses. Shaw and Sons. Ltd. London, 1927. In. Skin Histamin. Riley J. Archives of Dermatology. Jan. 471-478, 1956.

- 48- Loh,H.H., Tseng,L.F., Wei,E. et al.: -Endorphin is a potent analgesic agent. Proc.Natl.Acad.Sci. USA. 73, 2895-2898, 1976. In. Opiate Receptors in the brain. Synder SH. The New Eng.J.Med. Vol.296, No.5, 266-271, 1977.
- 49- Martin,W.R.: Opioid Antagonists. Pharmacol.Rev. 19, 463-521, 1967.
- 50- McGillard,K.L., Takemori,A.E.: Alterations in the antagonism by naloxone of morphine-induced respiratory depression and analgesia after morphine pretreatment. J.Pharmacol.Exp.Ther. 207, 884-891, 1978.
- 51- McNicholas,L.F. and Martin,W.R.: New and Experimental Therapeutic Roles for naloxone and related opioid antagonists. Drugs, 27, 81-93, 1984.
- 52- Mule,S.J., Casella,G., Clauet,D.A.: Res.Commun.Chem.Path. Pharm. 9, 55-77, 1974. In. Morphine release and displacement by naloxone in vivo in morphine naive and withdrawn rats. Dwoskin LP, Sprague GL, Takemori AE, Sparber SB, Life Sci. Vol. 26, pp.377-385, 1979.
- 53- Oishi,R. and Takemori,A.E.: Stereospecific accumulation of dihydromorphine and naltrexone by corpus striatal slices of morphine dependent mice. Neuropharmacol. 21, 57-61, 1982. In. In vivo binding of naloxone to opioid receptors in morphine dependent mice. R.Oishi, M.Ozaki, and E.Takemori. Neuropharmacol. Vol. 22, 1015-1019, 1983.
- 54- Pentiah,P., Reilly,F. and Borison,H.L.: Interactions of morphine sulfate and sodium salicylate on respiration in cats. J.Pharmacol.Exp.Ther. 154, 110-118, 1966.
- 55- Pert,C.B., Snyder,S.H.: Opiate receptors. Demonstration in neruous tissue. Science, 179, 1011, 1973.

- 56- Pert,C.B., Kuhar,M.J., Snyder,S.H.: Life Sci. 16, 1846-1854, 1975. In. Morphine release and displacement by naloxone in vivo in morphine naive and withdrawn rats. Dvoskin LP, Sprague GL, Takemori AE, Sparber SB, Life Sci. Vol. 26, pp.37-385, 1979.
- 57- Riley,J.F.: The effect of histamine liberators on the mast cells of the rats. J.Path. and Bact. 65, 471-479, 1953. In. Skin Histamine, Riley JF. Archives of Dermatology. Jan. 471-478, 1956.
- 58- Riley,J.F. and West,G.B.: The presence of histamine in the tissue mast cells. J.Physiol. 120, 528-537, 1953. In. Skin Histamine. Riley JF, Archives of Dermatology. Jan. 471-478, 1956.
- 59- Shen,J.W., Way,E.L.: Displacement of morphine from the brain during antagonist precipitated abstinence. Pharmacologist. 17, 237, 1975a. In. Inability of naloxone to change brain morphine levels in tolerant mice. Jane Dum, Gabriele Meyer, Volker Höllt. Eur.J.Pharmacol. 46, 165-170, 1977.
- 60- Shen,J.W., Way,E.L.: Antagonist displacement of brain morphine during precipitated abstinence. Life Sci. 16, 77, 1975b. In. Inability of naloxone to change brain morphine levels in tolerant mice. Jane Dum, Gabriele Meyer, Volker Höllt. Eur.J.Pharmacol. 46, 165-170, 1977.
- 61- Shore,P.A., Burkhalter,A., Cohn,V.M.: A method for fluorometric assay of histamine in tissues. J.Pharmacol.Exp. Ther. 127, 182, 1959.

- 62- Simantou,R., Snyder,S.H.: Morphine like peptides in mammalian brain, Isolation, structure, elucidation and interactions with the opiate receptor. Proc.Natl.Acad.Sci. USA. 73, 2515-2519, 1976. In. Opiate Receptors in the brain. Snyder SH. The New England J.Med.Feb. 3. 266-271, 1977.
- 63- Simon,E.J., Hiller,J.M., Edelman,I.: Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic H³ Etorphine to rat-brain homogenate. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 70, 1947-1949, 1973.
- 64- Simon,E.J., Hiller,J.M.: The opiate receptors. Annu.Rev. Pharmacol.Toxicol. 18, 371-394, 1978.
- 65- Sjölung,B. ve diğerleri: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-akupuncture. Acta Physiol.Scan. 100, 382, 1977. In. Tıbbi Farmakoloji. Oğuz Kayaalp, Narkotik Analgezikler. Cilt: 2, 1465-1504, 1982.
- 66- Smith,G.M., Semke,C.W., Beecher,H.K.: Objektive evidence of mental effects of heroin, morphine and placebo in normal subjects. J.Pharmacol.Exp.Ther. 136, 53-58, 1962.
- 67- Snyder,S.H., Pert,C.B., Pasternak,G.W.: The opiate receptor. Ann.Intern.Med. 81, 534-540, 1974.
- 68- Snyder,S.H.: Opiate receptor in the brain. New Eng. J. Med. 296, 266, 1977.
- 69- Stanski,D.R., Greenblatt,L.E.: Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. Clin.Pharmacol.Ther. 24, 52-59, 1978.
- 70- Stephan,H., Weinstein,M.P., Josef,M.S.: Metabolism and pharmacokinetics of naloxone. Narcotic Antagonists. Vol. 8, 525-535, 1973.

- 71- Takemori, A.E., Oka, T., Nishiyama, N.: Alteration of analgesic receptor antagonist interaction induced by morphine. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 186, 261-265, 1973. In. Preliminary studies on increased naloxone potency and its relationship to morphine tolerant and dependence in mice. Chak-Lam, Man-Keung Wai and Michael B.Roberts. *Clin.Exp.Pharmacol.Physio.* 7, 305-310, 1980.
- 72- Terenius, L.: Endogeneous peptides and analgesia. *Annu.Reu.Pharmacol.Toxicol.* 18, 189-204, 1978.
- 73- Tseng, L.F., Loh, H., Li, C.H.: β -Endorphin: Cross-tolerance to and cross physical dependence on morphine. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.* 73, 4187-4189, 1976. In. Differential Actions of intrathecal naloxone on blocking the tail flick inhibition induced by intraventricular β -Endorphin and morphine in rats. Liang Fu, Tseng and James Fujimoto. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* Vol. 232, No.1, 74-79, 1984.
- 74- Tulunay and Takemori: Further studies on the alteration of analgesic receptor antagonist interaction induced by morphine. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 190, 401-407, 1974. In. In vivo binding of naloxone to opioid receptors in morphine dependent mice. R.Oishi, M.Ozaki and E.Takemori. *Neuropharmacology.* Vol. 22, No. 88, pp.1015-1019, 1984.
- 75- Vargish, T., Reynolds, D.G., Gurll, N.J., Lechner, R.B., Holaday, J.W., Faden, A.I.: Naloxone reversal of hypovolemic shock in dogs. *Circulatory shock.* 7, 31-38. 1980. In. New and Experimental Therapeutic roles for naloxone and related opioid antagonist. McNicholas LF, Martin Wr. *Drugs.* 27, 81-93, 1984.
- 76- Wang, S.C., Glaviano, V.V.: Locus of emetic action of morphine and hydergine in dogs. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 111, 329, 1954.

- 77- Way,E.L., Loh,H.H.: Responsitivity to naloxone during momrphine dependence. N.Y. Acad.Sci. 281, 252, 1976. In. Inability of naloxone to change brain morphine levels in tolerant mice. Jane Dum. Gabriele Meyer, Volker Höllt. Eur.J.Pharmacol. 46, 165-170, 1977.
- 78- Wikler,A., Carter,R.: Effect of single dose of n-allyl-normorphine on hind limb reflexes of chronic spinal dogs during cycles of morphine addiction. J.Pharmacol.Exp.T Ther. 109, 92, 1953. In. The release of morphine from the mast cells by 48/80 in morphine perfused dogs. Akcasu-Eyüboğlu, Köseoğlu. Int.J.Clin.Pharm.Ther.Toxi. Vol. 23, No 1, pp.33-37, 1985.
- 79- Wong,C.L., Bentley: Increased antagonist patency of naloxone caused by morphine pretreatment in mice. Eur.J. Pharmacol. 47, 415-422, 1978a. In. Preliminary studies on increased naloxone potency and its relationship to morphine tolerance and dependence in mice. Chak-Lam Wong, Man-Keung Wai, Michael B. Roberts. Clin.Exp.Pharmacol. Physio. 7, 305-310, 1980.
- 80- Wu,K.M., Martin,W.R.: Effects of naloxone and fentanyl in the acutely decerebreted dog. Life Sci. (In. Press. 1983a). In. New and experimantal therapeutic roles for naloxone and related opioid antagonists. Mc.Nicholas LF, Martin WR. Drugs. 27, 81-93, 1984.
- 81- Zelis,R., Flaim,S.F., Eisele,J.H.: Effects of morphine on reflex arterioler constriction induced in man by hypercapnia. Clin.Pharmacol.Ther. 22, 172-178, 1977.