

173083

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ KÜRSÜSÜ

*Prof. Dr. Dündar Berkan*

Médazépam'ın Psikofarmakolojik Özellikleri  
ve  
Trankilizan İlâçların Psikofarmakolojik  
Yönden Araştırılmasında Kullanılan Metodlar

İhtisas Tezi

*Dr. İpek Tuğlular*

1971

## ÖN SOZ

Farmakolojinin çok yeni bir konusu olan psikofarmakoloji mevzuunda çalışmam için beni devamlı olarak teşvik eden ve kıymetli fikirleri ile bana her zaman yardımcı olan Sayın Hocam Prof. Dr.Dündar BERKAN'a teşekkürlerimi sunmayı bir vazife biliyorum. Bu çalışmada bahsi geçen "Elektrikli Kafes" in yapılmasında başta E.Ü.R.I.A.M.Müdürü Prof.Dr.Burhan PEKİN ve teknisyen Hikmet Özdizlay olmak üzere bütün merkez personeline, tezimin yazılmasında büyük emekleri geçen kürsü arkadaşım Güngör Gençay'a ayrıca teşekkür ederim.



- İÇİNDEKİLER -

1.-	GİRİŞ .....	1
2.-	MATERYEL ve METOD .....	4
2.1.-	Eksplorasyon deneyleri .....	4
2.2.-	Eksitabilite ve Agressivite üzerine etkiler .....	9
2.3.-	Farmakolojik Reaktifler üzerine etkiler .....	11
2.4.-	Santral Sinir Sistemi Alt Merkezleri üzerine etkiler...	13
2.5.-	Kondisyonel refleks üzerine etkiler .....	13
2.6.-	Kedi Kan basıncı ve Nictitan membran üzerine etkiler...	16
3.-	DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER .....	17
4.-	DENEYLERDE KULLANILAN İLAÇLAR .....	17
5.-	BULGULAR .....	18
5.1.-	Evasion testi üzerine bulgular .....	18
5.2.-	Delikli plâş testi üzerine bulgular .....	19
5.3.-	Courvoisier testi üzerine bulgular .....	20
5.4.-	Dönen silindir testi üzerine bulgular .....	20
5.5.-	Titreşen kafes testi üzerine bulgular .....	20
5.6.-	Fare'de eksperimental korku üzerine bulgular.....	21
5.7.-	Kedi'de Morphine eksitasyonu üzerine bulgular .....	22
5.8.-	Fare'de Morphine stimülasyonu üzerine bulgular .....	22
5.9.-	Sıçan'da Amphetamine eksitasyonu üzerine bulgular.....	22
5.10.-	Eksperimental nöroz üzerine bulgular .....	23
5.11.-	Maksimal elektroşok testi üzerine bulgular .....	23
5.12.-	Kemoşok testi üzerine bulgular .....	23
5.13.-	Strychnine konvulziyonları testi üzerine bulgular.....	24
5.14.-	Thiopental potensiyalizasyonu üzerine bulgular .....	24
5.15.-	Pentobarbital potensiyalizasyonu üzerine bulgular .....	25
5.16.-	Termoregülasyon merkezi üzerine bulgular .....	25
5.17.-	Şartlı refleks üzerine bulgular .....	26
5.18.-	Kedi kan basıncı ve Nictitan membran üzerine bulgular..	26
6.-	TARTIŞMA .....	27
7.-	ÖZET .....	31
8.-	LİTERATÜR .....	32

## 1.- GİRİŞ

Çok yeni bir ilâç grubu olan benzodiazépine'ler ile terapötik alanda büyük bir boşluk doldurulmuştur. Méthaminodiazépoxýde'in bulunmasını ve tedaviye girip başarılı sonuçlar alınmasını takip eden senelerde araştırmacılar bu gruptan yeni ilâçların bulunmasında çok gayret sarfetmişler ve bu gayretler sonucunda da bir çok yeni ilâç ortaya çıkmıştır.

Burada bu grubun çok yeni bir ajanı olan "médazépam"ın psiko farmakolojik araştırması yapılmıştır. Médazépam benzo - diazepin'ler sınıfından yeni bir trankilizan ilâçtır.

Trankilizan ilâçlardan olan bu grup ilâçlar psikonörotik sendromlarda etkili terapötik ajanlardır. Bu terim ortaya atılincaya kadar bir çok araştırmacı veya firma rekabete girişmiş ve kendi buluşlarını kabul ettirmek gayretinde bulunmuştur. Bu cümleden olmak üzere trankilizan terimi yanında "tranquillisateur", "neuroplégique", "neurolytique", "psycholytique", "psycho-sédatif" ve "neuro-sédatif" gibi terimler de taraftar bulmuş fakat neticede "trankilizan" terimi daha popüler bir anlam kazanmıştır.

Son senelerde bu grup ilâçların "korku, angust ve anksiyete" hallerinde etkili olmalarından dolayı bunlara ayrıca "anxyolytique" ismi verilmiş ayrıca halk arasında "saadet hapları" olarak da isim yapmıştır.

Trankilizan'ları farmakolojik yönden tarif etmek oldukça güçtür. Bununla beraber geniş mânada olsa da Boissier bunu şöyle açıklar :

"Bu ilâçlar muhakeme, düşünce ve duygu'ya dokunmadan ve özellikle şuur'u değiştirmeden, sögönder reaksiyonları provoke etmeden, anormal hali veya davranışı tedavi veya önlemeğe tahsis olunmuş ilâçlardır, (5).

Trankilizan terimi esas olarak psişik hal üzerine etki eden ve özel manada sedasyon ve uyku (hipnoz) olmadan ruhî tansiyon ve anksiyete'nin ortadan kalkması ile kendini gösteren olayı ifade için kullanılmaktadır.



Yani trankilizanların etkisi, sedatif veya hipnotik etki minimal olduğu halde, bilhassa bir rahatlama(gerginliğin kaybolması) ve teskin olma ile karakterlidir. Bu özelliği'dir ki, alışla gelmiş hipnotik ve sedatiflerden bunları ayırır.

Şu halde burada mevzubahis olan santral sinir sistemi "modificateur"leri, farmakolojik etkileri pek iyi bilinen ve belli kriterlere cevap veren genel anestezi'ler, hipnotik'ler, analjezikler, anti epileptikler gibi modifikatörlerden farklıdır.

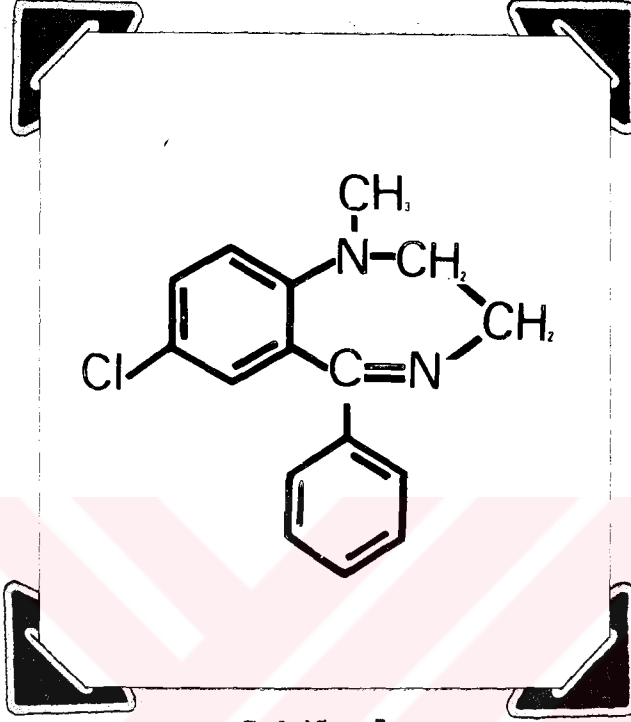
Bu grupta pek az ilâcın mevcut olduğu zamanlarda hangi kriterlerin değerlendirilmesi gerektiği pek iyi kestirilemiyordu. Nitekim narkoz, analjezi, sedasyon, hipnoz, antikonvülzif etki gibi etkiler basit rölatif testler vasıtasıyla incelenebilmekte; halbuki trankilizan özelliklerin etüdünde eksperimental zorluklar karşımıza çıkmakta ve hatta daha fenası tefsir güçlüğü belirmektedir. Tabii bütün bunlar esas olarak, normal veya bu reaksiyonları etkileyen artifisiyel şartlara tabi tutulmuş hayvan davranışlarının değişmesinin mevzubahis olduğu olaya bağlıdır. Diğer taraftan hayvanın bu davranış değişiklikleri insanda meydana gelen değişikliklerin, hakiki bir görüntüsü olmadığı da açıktır. Diğer bir deyişle hayvanlarda elde edilen farmakolojik etkilerin insanlarinkine tam manasıyla uymadığı da göz önünde bulundurulursa bunun ne kadar zor olduğu ortaya çıkar. Bununla beraber son senelerde bazı eksperimental kriterlerin, özellikle "eksperimental nöroz" un bulunması hayvan davranışlarının tetkik edilebilmesi ve bu gruptan, insanlar üzerindeki etkisi tam olarak saptanmış ilâçların mevcudiyeti ile, trankilizanların eksperimental tesbiti daha da kolaylaşmıştır.

Médazepam sarımsak renkte kristal halde toz olup, su ve alkolde erimez. Kloroform ve methanol'de erir, (30). Deneylerimizde kullandığımız solvent, serum fizyolojik ve polysorbate 80(Tween 80) ile hazırlanmıştır, (33).

7-chloro 2,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,4-benzodiazépine şimik yapısında ve araştırma kodu Ro 5-4556 olan médazé pam'ın for-

mülü aşağıya çıkarılmıştır, (Şekil: 1)

Médazépan



Şekil: 1

7-chloro-2,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,4-benzodiazépine

Toksikolojisi birçok otörler(30,33,37) tarafından araştırılmış ve akut toksisite farelerde L.D.<sub>50</sub> 1070 mg/Kg. P.O. bulunmuştur. Köpeklerde günlük 2,5-40 mg/Kg. doz ile bir sene müddetle yapılan kronik toksisite testlerinde fonksiyonel ve hematolojik muayenelerde hiç bir değişiklik görülmediği gibi organların mikroskopik ve makroskopik tetkikinde de bir değişikliğe rastlanmamıştır, (24).

## 2.- MATERYEL ve METOD :

Trankilizan ilâçların araştırılmasında ilk olarak farelere, normal lâboratuvar şartlarında, araştırılan ilâç değişik doz-  
larda tatbik edilir ve herhangi bir teste tabi tutmadan bu  
dozların fareler üzerindeki etkileri objektif olarak tetkik  
edilir. Bu cümleden olmak üzere, önce farelere m&eacute;daz&eacute;pam 0,5-  
1-5-10-20-40-80-160 mg/Kg. dozlarında verilmiş ve objektif  
olarak hareketleri tetkik ve tespit edilmiştir. Bundan sonra  
aşağıda sıraladığımız testlerin araştırılmasına geçilmiştir.

### 2.1. Eksplorasyon Deneyleri :

Spontan aktivite ve motris inisiyatif'in kaybı da bu grupe  
ta incelenmiştir.

Eksplorasyon deneyleri hayvanın serbest halde yaptığı hare-  
ketlerin observasyonuna dayanır. Hayvan kapalı bir yere  
yerleştirilir ve hayvan burada kendisine cazip gelen her  
türlü hareketi yapma imkânına sahiptir.

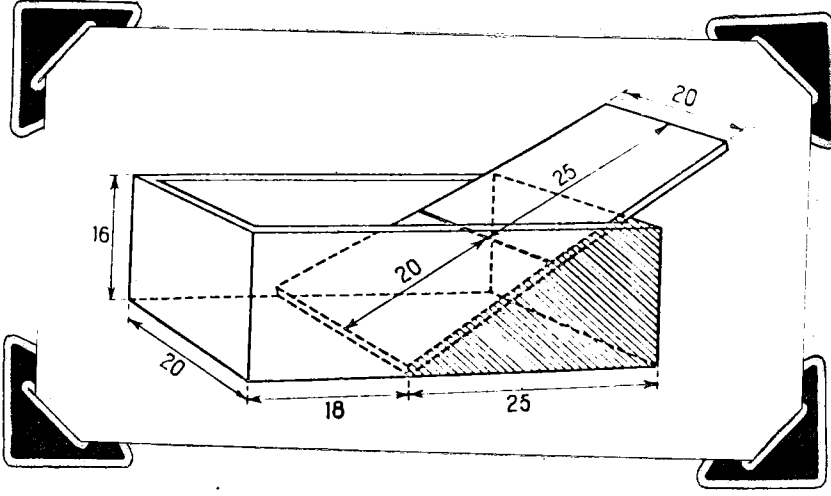
Kullanılan hayvan fare olup belli bir zaman içinde yaptığı  
hareketler veya yer değiştirmelerin objektif bir şekilde  
sayıları kaydedilir.

#### 2.1.1.-Evasion (Kaçıp-kurtulma) testi :

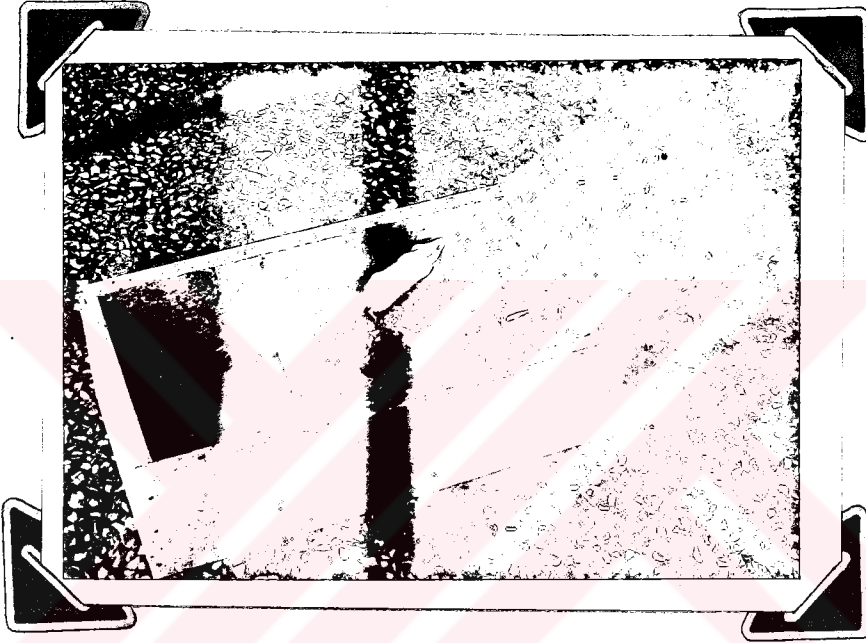
Burada metod olarak Boissier'nin tarif ettiği metod kul-  
lanılmıştır, (8).

Şöyle ki fareler 4'lü gruplar halinde kontrplâktan yapılmış  
bir kutu içine yerleştirilir ve aynı kutu içinde yatık bir düzlem  
halinde bulunan tahtadan farelerin kaçış-  
ları sayı olarak 5 dakika müddetle her dakika başında  
tespit edilir. Kullanılan farelerin hiç deneye tabi tutulmamış  
ve 19-23 Gm. arasında olması gerekir ve anormal davranışlar  
gösteren fareler deneye alınmaz. Hayvanlara m&eacute;daz&eacute;pam İ.P.  
olarak deneyden yarım saat önce verilmiştir. Kontrol hayvanlara  
ise 0,5 cc/20 Gm. olmak üzere serum fizyolojik tatbik edilmiştir,  
(Şekil: 2, Resim:1 )





Şekil:2 Kullanılan kutunun şematik resmi(Boissier'den )



Resim : 1 Evazyon testi

## 2. 1.2.-Delikli plâş metodu :

Burada metod olarak Boissier'nin tarif ettiği metod kullanılmıştır(7). Seks yönünden seçime tabi tutulmadan 16-22 Gm. ağırlığındaki fareler 6'lı gruplara ayrılmıştır. Burada farelerin daha önce deneye girmemiş olması ve anormal davranış gösterenlerin ekarte edilmesi gerekir. Deney, plâş üzerindeki deliklerin 15 dk.müddetle her dakikada fareler tarafından kaç defa explore edileceğinin araştırılması esasına dayanır. Hayvanlara médezepam

İ.P. olarak deneyden yarım saat önce verilmiştir. Kontrol hayvanlar ise sadece İ.P. 0,5 cc/20 Gm. serum fizyolojik almışlardır, (Resim: 2)



Resim: 2 Delikli plâş metodu

### 2.1.3.-Traksiyon testi (Jolou-Courvoisier testi) :

Burada metod olarak Courvoisier'nin metodu kullanılmıştır, (14).

Esası horizontal metalik bir tel üzerine yerleştirilen farelerin davranışlarını incelemektedir. Bu test ile hayvanların çevikliği ve ilaç tatbikinden sonra bunun ne gibi değişikliklere uğradığı hakkında bir fikir sahibi olmak mümkündür, (Resim:3)

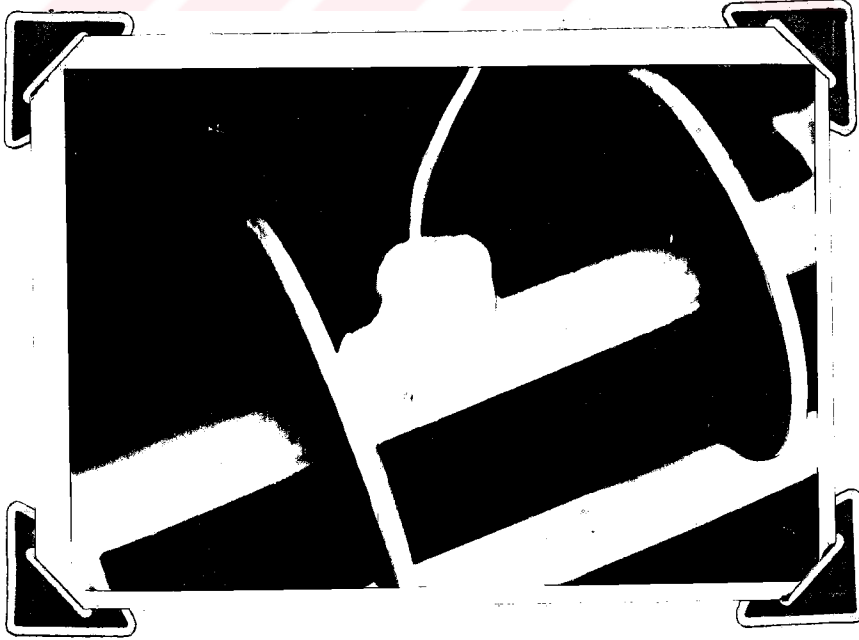
### 2.1.4.-Dönen silindir testi ( Tripod testi ) :

Tripod(38) ve Dunhan(16) tarafından ileri sürülen bu metod'da dakikada 5 devir yapabilen bir silindir üzerine yerleştirilen farelerin ne kadar müddetle bu silindir üzerinde tutunabildikleri tespit edilir, (Resim: 4).

Traksiyon ve dönen silindir testine tabi tutulan hayvanlara deneyden 20 dakika önce i.P. olarak m daz pam verilmiş, kontrollar yine i.P. olarak sadece 0,5 cc/20 Gm. olmak üzere serum fizyolojik almıştır.



Resim: 3 Traksiyon testi



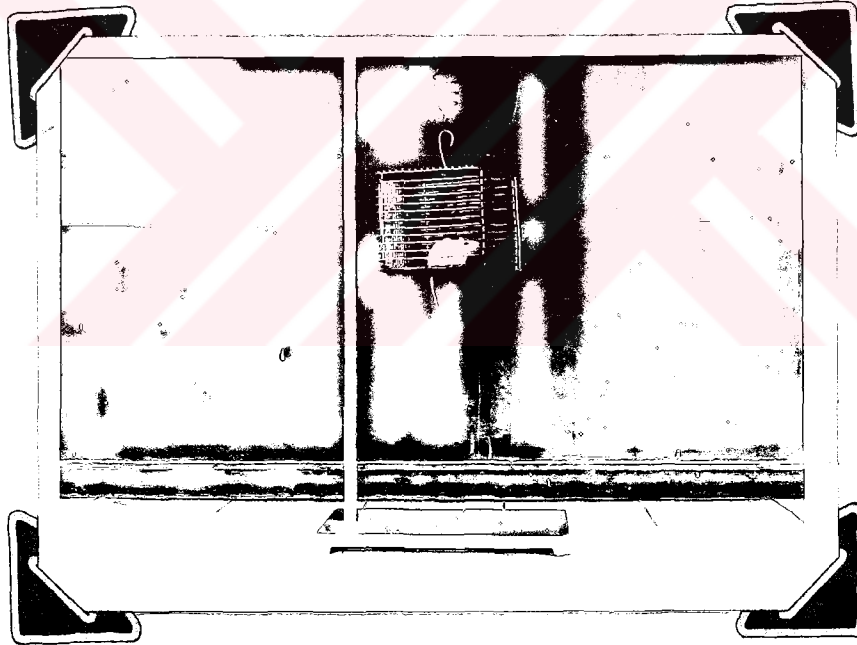
Resim: 4 Döner silindir testi



2.1.5.-Titreşen kafes :

Farelerin kafes içindeki hareketlerini inceleyen bu metod ile spontan aktivite'de ne gibi değişiklikler olduğu araştırılır, (40).

Bu araştırma 4 grup fare üzerinde yapılmıştır. Birinci grup fareye sadece 0,2 cc serum fizyolojik ; ikinci grup fareye sadece médazépam 5 mg/Kg ; üçüncü grup fareye sadece amphetamine 10 mg/Kg ; dördüncü grup fareye de birbirini takip eden enjeksiyonlarla önce médazépam 10 mg/Kg sonra da amphetamine 10 mg/Kg. yapılmıştır. Bütün enjeksiyonlar için i.P. yol kullanılmıştır, ( Resim: 5).



Resim: 5 Titreşen kafes

Bu son 3 test motris inisiyatifin kaybını ortaya çıkarır gibi gözükmele beraber belki de bir akinésie başlangıcı ile ilgili oldukları göz önünde bulundurulmuştur.

**2.2.-Eksitabilite ve agressivite üzerine etkiler :**

Bu etkiler instinctif (insiyakfi) davranış ve öğretilmemiş reaksiyonlar üzerinde araştırılır.

**2.2.1.-Farede meydana getirilen korkunun giderilmesi :**

Tripod ve arkadaşları, (39) ortaya koyduğu bu metod'da hareketi bir kimografa yazdırılan titreşen kafes içine yerleştirilmiş bir farenin değişik zamanlarda bir elektrik zili veya püskürtme hava ile yapılan stimulus'la gösterdiği korku hareketinin önlenmesine dayanır. Bunun için üç grup fare alınır. Birinci grup normal farelerdir ve hareketleri yazdırılır. İkinci grup farelere oditif stimulus tatbik edilir ve hareketleri yazdırılır. Üçüncü gruptakilere ise deneyden yarım saat önce médazépam İ.P olarak yapılır, hareketleri oditif stimulus altında kimografa yazdırılır. Birinci ve ikinci grup fareler deneyden yarım saat önce sadece İ.P. olarak 0,5 cc/20 Gm. serum fizyolojik alırlar.

**2.2.2.-Kedi'de morphin "excito-motor sendrom"un önlenmesi :**

Radouco Thomas ve arkadaşları, (25) kediye 10 mg/Kg. dozda yapılan morphine ile bir takım hareketlerle karakterli excito-motor bir sendrom meydana getirmişlerdir. Bu psikonevroz halinin önceden yapılan médazépam ile önlenip önlenmediği araştırılmıştır.

**2.2.3.-Farede morphine stimulasyonunun önlenmesi :**

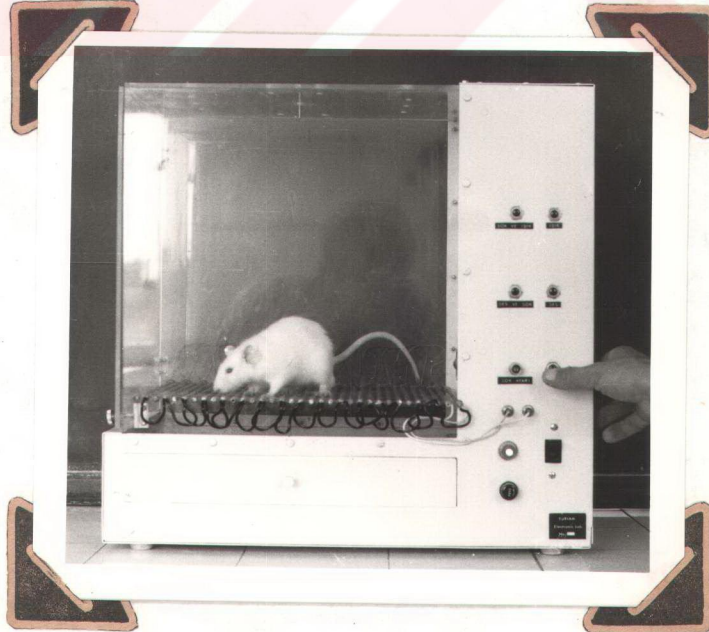
Bir çok otörler tarafından tatbik edilen bu metod'da (19, 20) farede 100 mg/Kg. S.C. morphine ile meydana gelen Straub kuyruk reaksiyonu ve dörme hareketinin önlenmesine dayanır. Bu deneylerde 6 grup fare kullanılmıştır. Her gruba yukarıda bildirilen dozda Morphine yapıldıktan sonra ilk üç gruba hemen 5,10,50 mg/Kg.médazépam İ.P., ikinci üç gruba da 30 dk. sonra 5,10,15,50 mg/Kg.medazepam İ.P. olarak yapılmıştır.

2.2.4.-Sıçanda amphetamine eksitasyonun önlenmesi :

Sıçan'a İ.P. olarak 5 mg/Kg. dozda yapılan amphetamine, enjeksiyonu takibeden dakikalar içinde başlayan ve 2-3 saat devam eden bir psikomotris ajitasyon meydana getirmektedir. Meydana gelen bu eksperimental eksitasyonun önlenip önlenmediği amphetamine'den 30 dakika önce 10-20-40 mg/Kg. dozda yapılan médazépam ile incelenmiştir.

2.2.5.-Eksperimental nöroz ve emosyonel defekasyon üzerine etkiler :

Elektrikli kafes içine yerleştirilmiş sıçana düşük amperli elektrik akımı verildiğinde hayvan opistotonus, kuyruk ereksiyonu(dikilmesi), tüylerin dikleşmesi, hareketsiz ve kuşkulu bir duruşla karakterli bir davranış değişikliği gösterir,(18). Bu esnada hayvanda devamlı bir ajitasyon sebebi ile emosyonel bir defekasyon'da meydana gelir. Bu reaksiyonların hayvan gruplarına önceden verilen médazépam'la önlenip önlenmediği araştırılmıştır,(Resim: 6).

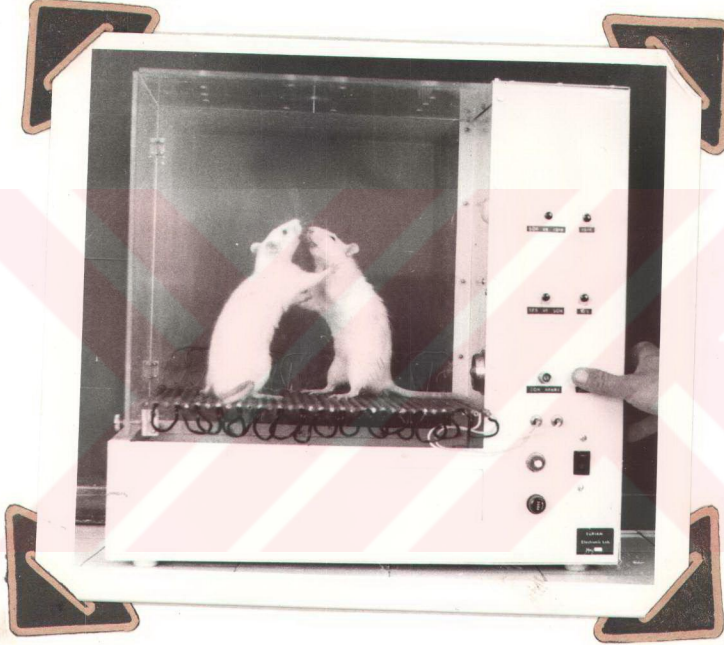


Resim: 6 Eksperimental nöroz



Pawlov tarafından ortaya atılan bu "nevroz experimental" terimi bazı vejetatif semptomlarla(kusma, diare v.s.) birlikte bulunan şaşkınlık ve devamlı ajitasyon hali ile karakterli bir hayvan davranışını ifade eder. Gaye, insanda müşahade edilen bazı psik sendromları hatırlatabilecek bir halin hayvanda artifisiyel olarak meydana getirilmesidir.

Ayrıca kafese konan 2 sıçan'ın ayaklarından geçen elektrik akımı sebebiyle kavga ettikleri bilinen bir eksperimental deneydir. Bu eksperimental kavga üzerine m dazepam etkisi değişik dozlar ile incelenmiştir,(Resim: 7).



Resim: 7 Eksperimental agresivite

### 2.3.- Bazı farmakolojik reaktifler üzerine etkiler :

Trankilizanların kl sik bazı farmakolojik reaktifler karşısında antagonist veya sinerjetik etkisi, bunların etkisi ve etki mekanizması  zerine oldukça iyi bilgiler verebilir. Burada da non spesifik bir metod mevzubahistir.

#### 2.3.1.-Convulsivant'larla karşılıklı etkiler :

Bu deneylerde m dazepam i.P. olarak deneyden 30 dakika evvel verilmiştir.



2.3.1.1.-Maksimal electrochoc :

Kulak içine tatbik edilen bipolar elektrod ile beyaz farelerde elektrik stimulasyonu sonucu ekstremitte ekstensor kaslarının kasılması ile karakterli tonik konvulzionlar elde edilir. Verilen elektrik akımının özellikleri :

Dürasyon-5 milisaniye; Amplitüd-140 volt ; Frekans-60 pulses/s ; Süre-0,3 saniye ; Akım cinsi-alternatif akımdır,(4).

Önceden yapılan değişik médazépam dozları ile bunların önlenip önlenmediği araştırıldı.

2.3.1.2.-Pentetrazol ile kemoşok :

80 mg/Kg. dozda intraperitoneal olarak yapılan Cardiazol farelerde tonik konvulziyonların ortaya çıkmasına sebep olur. Bu tonik konvulziyonların médazépam'ın hangi dozları ile önlenmediği araştırılmıştır.

2.3.1.3.-Strychnine konvulziyonlarına médazépam'ın etkisi :

1,25 mg/Kg. dozda S.C. veya İ.P. olarak yapılan strychnine, farelerde tonik konvulziyonların ortaya çıkmasına sebep olur. Tonik konvulziyon gösteren ve ölen hayvanlar sayılır. 30 dakika önce İ.P. olarak çeşitli dozlarda yapılan médazépam'la bu konvulziyonların önlenme yüzdeleri araştırılmıştır.

2.3.2.- Hipnotik ve anestezik'lerle karşılıklı etkiler :

2.3.2.1.-Thiopental'e bağlı anestezik uyku süresi üzerine médazépam'ın etkisi :

Tavşanlar üzerinde yapılan bu deneyde 5'li tavşan gruplarına sadece thiopental(İ.V. 15 mg/Kg. olmak ve zerklin 15 saniyede tamamlanması şartıyla) verilir. Bu tavşanların uyku süresi tespit edilir. 5'li diğer tavşan gruplarına da thiopental verilmeden 30 dk. önce P.O. olarak değişik dozlarda médazépam verilir. Thiopental



ile meydana gelen uyku süresinin médazépam ile etkilenip etkilenmediği araştırılır.

2.3.2.2.-Pentobarbital'e(Nembutal) bağlı uyku üzerine médazépam-ın etkisi :

Fareler üzerinde yapılan bu deneyde 5'li fare gruplarına sadece pentobarbital(İ.P. 30 mg/Kg.) verilir. Bu farelerin uyku süresi tespit edilir. 5'li diğer fare gruplarına da pentobarbital verilmeden 30 dakika önce İ.P. olarak 5 mg/Kg. dozda médazépam verilir. Pentobarbital ile meydana gelen uyku süresinin médazépam ile etkilenip etkilenmediği araştırılır.

2.4.- Santral sinir sisteminin alt merkezleri üzerine etkiler :

2.4.1.- Termoregölasyon merkezleri üzerine etkisi :

Bu deneyde tavşanlar 5'erli gruplar halinde kullanılmıştır.

- a) İlk plânda normal tavşanların rektal temperatürü "electrical thermometers" ile tespit edilmiştir.
- b) Rektal temperatürleri alınan normal tavşanlara médazépam 50 mg/Kg. P.O. verilmiş ve 7 saat 30 dakika müddetle her yarım saatte bir temperatürleri ölçülmüştür.
- c) Rektal temperatürleri alınan normal tavşanlarda vak-sinal hipertermi ( 1 cc/Kg. Salmonella 0 antijeni-endo-toksini İ.V) yapılmış ve 7 saat 30 dk. müddetle her yarım saatte bir temperatürleri ölçülmüştür.
- d) Rektal temperatürleri tespit edilen normal tavşanlara médazépam 50 mg/Kg. P.O. verildikten 30 dk.sonra 1 cc/Kg. aş ı İ.V. verilmiş ve 7 saat müddetle rektal temperatürleri her yarım saatte bir ölçülmüştür.

2.5.- Kondisyonel Refleks üzerine etkiler :

Şartlı refleksler üzerine trankilizanların etkisinin araştırılması bir çok çalışmaların yapılmasına sebep olmuştur. Şartlı refleks üzerine trankilizanların etkisinin araştırılmasında bilhassa sıçan, maymun, güvercin, kedi, balık

ve özellikle Sovyet Rusya'da Pavlov talebeleri tarafından olmak üzere köpek kullanılır. Bir maddenin şartlı refleksi değiştirilmesi halinde ortaya çıkacak yegâne sonuç bu maddenin beyin seviyesinde etkili olduğudur. Fakat bundan bu maddenin etki mekanizması üzerinde bir sonuca ulaşmak mümkün değildir zira psikofizyolojist'ler dahi henüz öğrenme mekanizması üzerinde hem fikir değillerdir ve aynı zamanda korteksin şartlanma için mutlak lüzumlu olup olmadığı da bilinmemektedir, (23).

Biz burada kaçış şartlı refleksi ele aldık. Hayvan olarak da beyaz laboratuvar sıçanını seçtik. Kullanılan hayvanların tamamı ile normal ve sıhhatli olması en başta gelen bir şarttır. Sıçanların erkek cinsten olanları tercih edilmiştir. Bunların reflekslere alışmaları çok daha kolaydır.

Doğuştan olan mutlak refleks, veya şartsız refleks dış faktör ile bu faktörün organizmada meydana getirdiği faaliyet arasındaki devamlı bağlantı, şartlı refleks ise geçici bir süre için olan bağlantıdır.

Şartlı bir refleksin meydana gelmesi için gereken temel şart nötr bir uyarı ile şartsız bir uyarının bir, yada bir kaç defa üst üste aynı ana rastlamasıdır. Birinci uyarı mutlak uyardan hemen evvel gelirse şartlı refleks çabuk ve kolaylıkla elde edilir.

Her şartlı refleksin mutlak bir refleks tarafından meydana getirildiğini kabul etmek gerekir. Şartlı refleks, şartlı ve mutlak uyarıların aynı ana rastlaması sonunda doğar ve bu aynı ana rastlama uzun süre tazelenmezse şartlı refleks kaybolur.

Refleks organizmanın dış faktöre karşı olan zorunlu, muntazam bir reaksiyondur, bu reaksiyon sinir sisteminin belirli bir parçasının yardımı ile gerçekleşmiş olan bir reaksiyondur, (24).

Şartlı refleks doğurucu stimulusa " şartlı stimulus" (zil veya ışık), şartsız refleks şeklinde bir cevap elde edilen stimulusa ise " şartsız stimulus" (elektrik akımı) adı verilir. Bu iki uyarının birlikte tatbiki halinde ise şartlı refleks kuvvetlen-

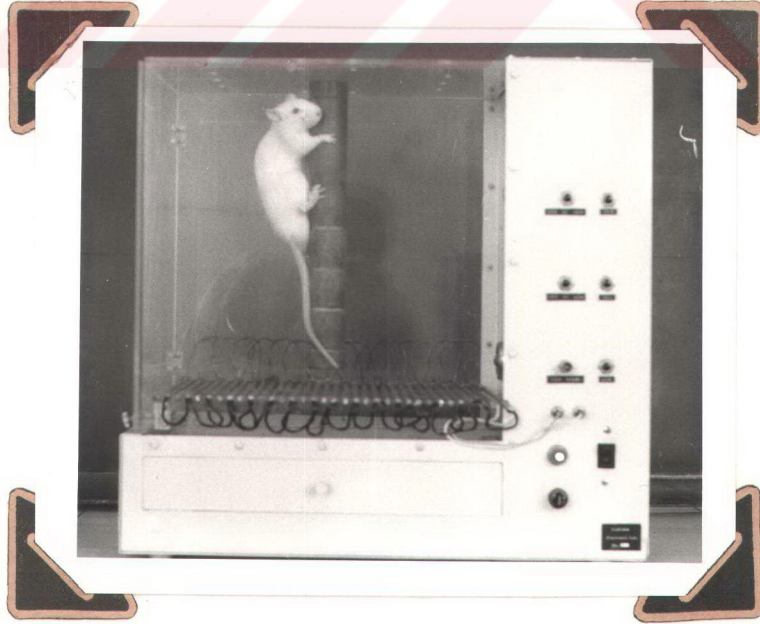


dirilmiş olur.

Şartlı ve şartsız uyarıların arasındaki zamanda şartlı refleks-  
in kurulması bakımından çok önemlidir. Şartlı uyarı şartsız  
olandan önce tatbik edilirse refleks kolay kurulur. Eğer şartlı  
uyarı şartsız uyarı ile beraber veya ondan sonra verilirse  
refleksin kurulması güçleşir ve kolayca inhibe olur.

Yüksek memelilerde şartlı refleksin şekillenme ve çalışması be-  
yin korteksine ihtiyaç gösterir. Yani şartlı refleksin refleks  
kavsi beyin korteksindeki nöronları içine almaktadır.

Kaçış şartlı refleksinde sıçanlar kafesin metalik zemininden  
(aralarında 1 cm. aralık bulunan demir çubuklar) tatbik edilen  
ağrı verici bir elektrik şokundan(140 V.) kaçabilmek için bir  
lâmba vasıtasıyla verilen ışık signali(şartlı stimulus) esnasın-  
da 50 cm. yüksekliğinde bir direğe tırmanmağa şartlandırılmış-  
lardır. Kullanılan alet E.Ü.R.I.A.M. Teknik işbirliği ile İzmir-  
de yapılmıştır.



Resim : 8 Şartlı refleks

Médazépam İ.P. olarak verilmiş ve iğneden 2 ve 4 saat sonra de-  
ney tekrarlanmıştır.

2.6.- Kedi Kan Basıncı ve Nictitan Membran Üzerine Etkiler :

Kan basıncı deneylerinde kullanılan kediler normal lâboratuvar şartlarında bir müddet bırakıldıktan sonra cinsiyet bakımından bir seçime tabi tutulmadan İ.P. 40 mg/Kg. pentobarbital ile anesteziye edilmişlerdir. Anesteziye edilen kedilerin "vena femoralis"i ilâçların İ.V. verilmesi için, "arteria carotis"i de kan basıncını yazdırmak için açılmış ve kanüller yerleştirilmiştir. Adrenerjik sistemlerle ilgili tetkikler içinde " Nictitang membran" kullanılmıştır. Kan basıncı ve nictitang membran kasılmaları kimograf üzerine kaydedilmiştir.



3. - DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER :

3.1.- Electrical thermo-meters :

Electrical thermo-meters Universal TE3 tipi kullanılmış, tatbikat rektal aplikatörlerle yapılmıştır.

3.2.- Elektrikli kafes :

Ege Üniversitesi Radyo-İzotop Araştırma Merkezi atölyelerinin teknik işbirliği ile hazırlanmıştır.

3.3.- Elektrikli stimulator :

Electronic stimulator Model 751-A kullanılmış ve bipolar elektrodlar tatbik edilmiştir.

3.4.- Kimograf :

Palmer modeli olup çok viteslidir. Bu şekilde istenilen hız ayarlanabilmektedir. Bu çalışmalar vites 1'e ayarlanarak yapılmıştır.

4.- DENEYLERİMİZDE KULLANDIĞIMIZ İLAÇLAR

Médazépan	(Roche)
Médazépan	(Fako)
Amphetamine sulphate	(B.D.H.)
Morphine sulphate	(E.Merck)
Pentetrazol-Cardiazol	(Knoll)
Strychnine sulphate	(Chininfabrik Braunschweig Buchler- CO)
Thiopental sodium	(Abbott )
Pentobarbital sodium	(Abbott)
Adrenalin	(B.D.H.)

5.- BULGULAR :

Materyel ve metod'ta bildirilen test, deneylerden elde edilen sonuçlar aşağıya çıkarılmıştır:

Hiç bir deneye tabi tutmadan farelere değişik dozlarda yapılan médazépam ile şu sonuçlar elde edilmiştir :

0,5-1-5 mg/Kg. ile farelerde observasyona dayanan değişiklik, hafif bir trankilizasyondur.

10-20-40 mg/Kg. ile doza göre gittikçe artan bir "lokomotris ataksi" ortaya çıkmıştır. Daha yüksek dozlarda bir akinezi ve mürküler rölaksasyon ; 180-200 mg/Kg. civarında da uyku müşahede edilmiştir.

5.1.-Evasion (kaçıp-kurtulma) testi üzerine bulgular :

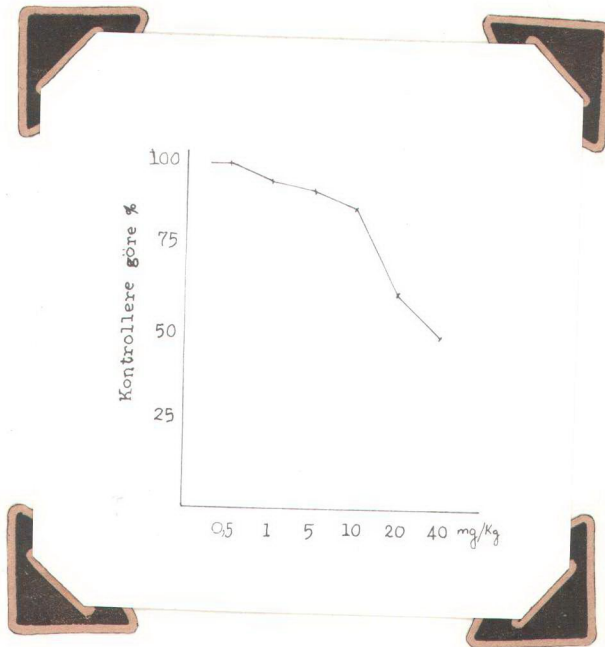
Bu testte önce kendi farelerimiz deneye sokulmuş ve bizim lâboratuar şartlarına göre kontrol sayıları tespit edilmiştir. Buna göre ;

1.nci çıkışın ortalama zamanı  $24 \pm 1$  ( Saniye)

5 dakikada ortalama çıkış toplamı  $5,7 \pm 0,2$  bulunmuştur.

Bundan sonra farelere değişik dozlarda tatbik edilen médazépam ile alınan sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir,

(Şekil:3)



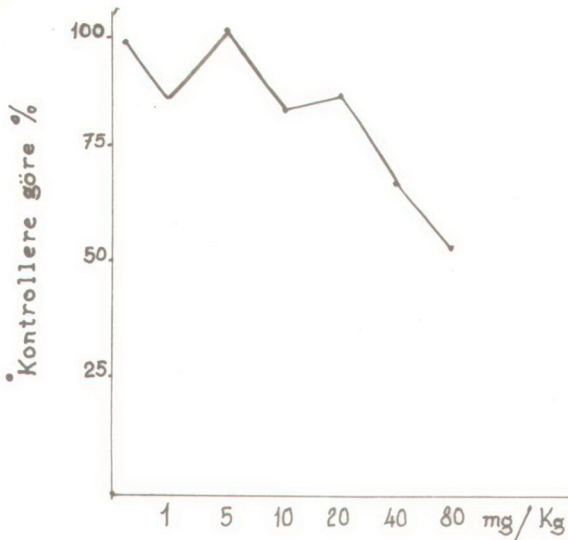
Şekil:3 Farelerin ortalama çıkış sayılarının dozlara göre değişimi.



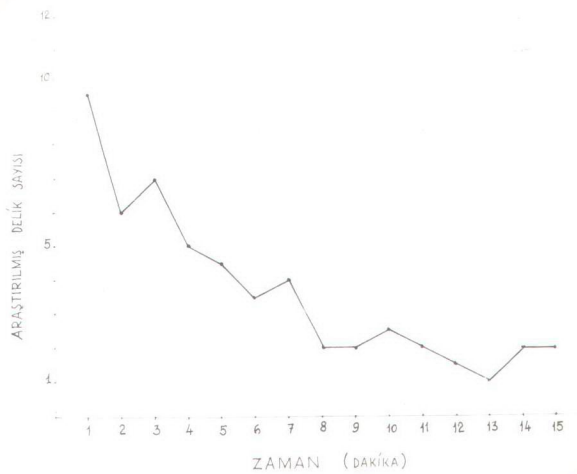
Tablodan anlaşılacağı üzere bu test'te, kullanılan médazépam'ın ancak müsküler rölaksasyon yapan dozları etkili olabilmektedir. Diğer bir deyişle evazyon testinde, trankilizanlar ancak ataksi yapan dozlarda etkili olmakta ve demonstratif neticeler vermektedir.

#### 5.2.-Delikli Plâns testi üzerine bulgular :

Kendi hayvanlarımızla yapılan araştırmada elde ettiğimiz sonuçlar şekilde gösterilmiştir, (Şekil:4). Bundan sonra médazépam'ın değişik dozları ile yapılan deneylerde alınan neticeler tabloda belirtilmiştir, (Şekil:5). Burada da eksplorasyon'da, bilhassa 5 mg/Kg. dan yüksek dozlarda bariz bir azalma tespit edilmiştir. Ancak bunun müsküler rölaksasyona ve hatta ataksi'ye bağlı olduğu muhakkaktır. Zira daha ufak dozlarda yani ataksinin bulunmadığı hallerde bu eksplorasyonda bir azalma tespit edilmemektedir. Bununla beraber ortaya çıkan bu eksplorasyonda azalma halinin bir "phlopeutialyrique" yani bir "Curiosite" azalmasına bağlanabileceği'de düşünölmelidir. Çünkü bazı dozlarda motris aktivite'de herhangi bir değişiklik olmadığı halde eksplorasyonda bir azalma olabilmektedir.



Şekil:5 Araştırılan delik sayısının dozlara göre değişimi.



Şekil:4 Zamana göre araştırılan delik sayısında ortaya çıkan değişiklikler.

5.3.- Courvoisier testi üzerine bulgular :

Normalde gergin tel üzerinde dengelerini muhafaza ederek her türlü akrobasi hareketlerini yapabilen farelere 10 mg/Kg. İ.P. dozda verilen médazépam bu hareketlerin kaybolmasına sebep olmuş ve hayvanlar dengelerini kaybederek tel üstünde tutunamamışlardır.

5.4.- Dönen silindir testi üzerine bulgular :

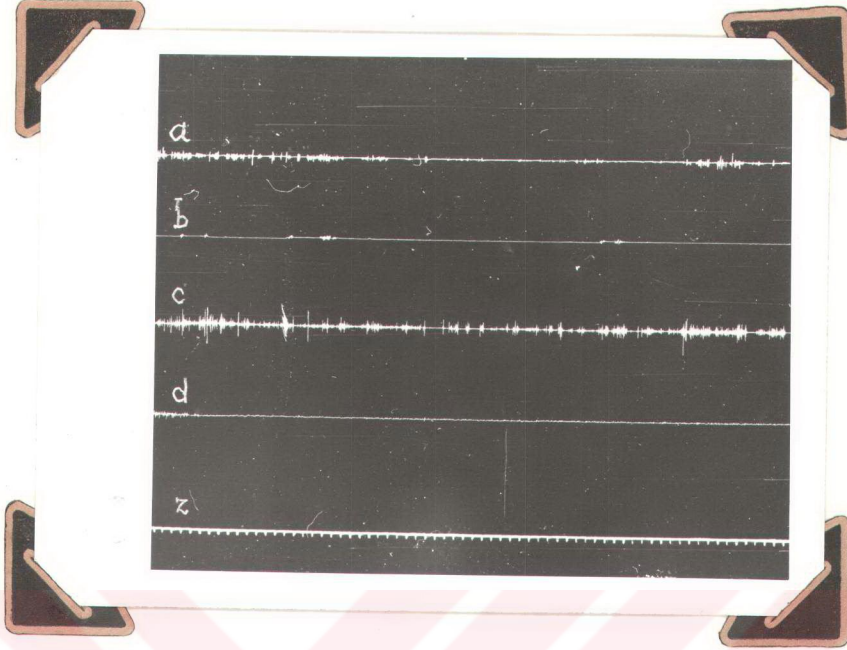
Dönen silindir testine tabi tutulan farelere 10 mg/Kg.İ.P. dozda yapılan médazépam ile bu farelerin kontrol farelere nazaran bu deneyi daha çabuk terkettikleri yani dönen silindire tutunamadıkları tespit edilmiştir.

5.5.- Titreşen kafes üzerine bulgular :

Bütün grupların traseleri kimograf üzerine tek tek alınmış ve tetkik edildiğinde şu sonuçlar bulunmuştur, (Şekil: 6).

- a) Serum fizyolojik (0,5 cc/20 Gm.) yapılmış fareler kafese konduğu ilk anlarda normal hareketler göstermekte (kafesin duvarlarına tırmanma, tüylerini temizleme, ağzını burnunu ayakları ile kaşması) ve bu hareketleri zaman zaman tekrarlamakta, bu arada tamamen hareketsiz durduğu anlar olmaktadır.
- b) Médazepam (5 mg/Kg.) yapılmış fareler bu normal hareketleri, kafese konduğu ilk anda yapmakta ondan sonra da tam bir tranquilizasyon göstermektedir.
- c) Amphetamine sulphate(10 mg/Kg.) yapılmış fareler ise normal ve tranquilizasyon gösteren farelerin aksine, kafesin içine konduğu ilk andan itibaren deneyin sonuna kadar devamlı bir eksitasyon göstermekte ve hiç hareketsiz kalmamaktadır.
- d) Médazepam ve amphetamine sulphate'in müştereken yapıldığı fareler ise yine devamlı tranquilizasyon göstermekte ve hiç bir hareketde bulunmamaktadır.



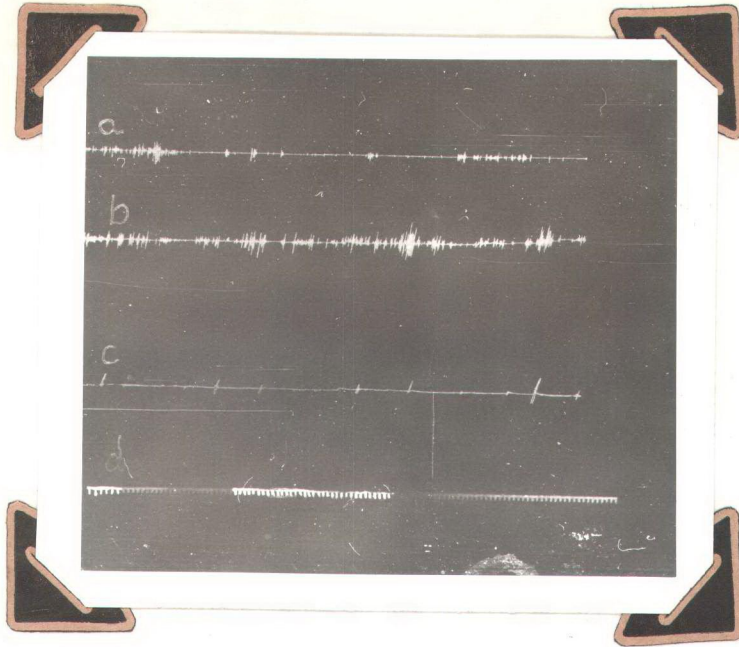


Şekil: 6 a) Normal fare  
b) Médazépam yapılmış fare  
c) Amphetamine yapılmış fare  
d) Médazépam + Amphetamine yapılmış fare  
Z) Zaman  $\overline{\hspace{2cm}}$   
5 dk.

Bu deneyler tamamen gürültüsüz ve  $23^{\circ}\text{C}$  ısıda bulunan odalarda yapılmıştır.

5.6.- Farede eksperimental korku üzerine bulgular :

Zil veya püskürtme hava ile farelerde meydana getirilen nöroz médazépam'ın (10 mg/Kg) dozu ile önlenmektedir. Dışarıdan tatbik edilen bu şartsız stimulus ile fare kafeste kaçacak delik aramakta, kafesin duvarlarına tırmanmakta olmasına ve devamlı bir huzursuzluk göstermesine karşılık verilen médazépam ile bu hareketlerin hiç biri olmamaktadır, (Şekil: 7).



- Şekil: 7 a) Normal fare  
b) Eksperimental korku yapılmış fare  
c) Önceden médazépam verilmiş sonradan eksperi-  
mental korkuya tabi tutulmuş fare.  
d) Zaman                       
5 dk.

5.7.-Kedide morphine eksitasyonu üzerine bulgular :

10 mg/Kg. S.C. dozda yapılan morphine kedide eksitasyon halinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. "Morphine deli-  
liği " denilen bu hal önceden 80 mg/Kg. dozda yapılan méda-  
zépam'la kısmen önlenmiştir.

5.8.-Fare'de morphine stimülasyonu üzerine bulgular :

Fare'de morphine'le (100 mg/Kg.) meydana getirilen eksitas-  
yonun gerek aynı anda gerekse 30 dk. sonra yapılan ufak  
dozda médazépam'la önlenemediği görülmüştür.

Ancak 50 mg/Kg. gibi yüksek médazépam dozları sadece dönme  
hareketi ile karakterli eksitasyon hali kaybolmasına sebep  
olmuş, Straub kuyruk testi ve midriatik etki üzerinde tesiri  
olmamıştır.

5.9.-Sıçanda amphetamine sulphate eksitasyonu üzerine bulgular:

Sıçana 5 mg/Kg. dozda yapılan amphetamine belirli bir ekşi-  
tasyona sebep olmaktadır. 40 mg/Kg. dozda yapılan médazé-  
pam, 30 dk.sonra yapılan amphetamine ile ortaya çıkan ekşi-



tasyonu önlemektedir.

5.10.-Eksperimental nöroz üzerine bulgular :

Özel elektrikli kafes içine konan sıçanlara verilen elektrik akımı ile meydana getirilen nöroz ve emosyonel defekasyon 40 mg/Kg. dozda médazépam ile önlenmektedir.

Kafese konan ve elektrik akımı sebebiyle kavga ederek aggressif davranışlar gösteren sıçanların da bu eksite halleri médazépam'ın bu dozları ile önlenmektedir.

5.11.-Maksimal elektroşok üzerine bulgular :

Médazépam yüksek dozlarda(100 mg/Kg.) elektroşok tonik konvulziyonlarının tonik ekstensor fazına karşı koymakta médazépam'ın anti-elektroşok özelliği 60 mg/Kg. dozda başlamaktadır.

5.12.-Kemoşok üzerine bulgular :

Intra-peritoneal olarak Cardiazol farelerde tonik konvulziyonların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu konvulziyonlar 30 dk. önceden yapılan médazépam ile önlenmiştir. Bulgular aşağıdaki tabloda özetlenmiştir,(Şekil: 8).

İlaç	mg/Kg.	Veriliş yolu	Cardiazol mg/Kg.I.P	oktan sonra yaşamama %	Hayvan sayısı
Cardiazol	----	----	80	0	20
Médazépam	5	i.p.	80	20	10
Médazépam	10	i.p.	80	100	10

Şekil: 8 Médazépam kuvvetli bir Cardiazol antidotu'dur.

5.13.-Strychnine konvulziyonları üzerine bulgular :

Intraperitoneal olarak yapılan strychnine farelerde tonik konvulziyonların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu konvulziyon'lar 30 dk. önceden İ.P. olarak yapılan médzépam-ın yüksek dozları ile onlenmiştir. Bulgular aşağıdaki tabloda gösterilmiştir, (Şekil:9).

İlaç	mg/Kg.	Veriliş yolu	Strychnine İ.P. mg/Kg	Şoktan sonra yaşama %	Hayvan sayısı
Strychnine	----	----	1,25	0	20
Médazépam	5	İ.P	1,25	0	10
Médazépam	10	İ.P	1,25	20	10
Médazépam	20	İ.P	1,25	50	10
Médazépam	40	İ.P	1,25	80	10

Şekil: 9 Médazépam yüksek dozlarla da olsa strychnine konvulziyonlarına karşı koymaktadır .

5.14.-Thiopental potensiyalizasyonu üzerine bulgular :

Beş tavşanlık gruplara İ.V. olarak zerk edilen 15 mg/Kg. dozdaki Thiopental'in meydana getirdiği uyku süresi 8,7 dakika tespit edilmiştir.

10 tavşanlık diğer gruplara thiopental'den önce verilen médzépam dozları ile bu uyku süresi üzerine olan etkiler aşağıdaki tablo'da gösterilmiştir,(Şekil:10).

İlaç	mg/Kg	Veriliş yolu	Thiopental İ.V.mg/Kg.	Uyku süresinin % değişimi	Hayvan sayısı
Thiopental	----	----	15	100	50
Médazépam	5	P.O	15	134	10
Médazépam	10	P.O	15	188	10

Şekil: 10



5.15.-Pentobarbital potensiyalizasyonu üzerine bulgular :

Beş farelik gruplara İ.P. olarak zerk edilen 30 mg/Kg. dozdaki pentobarbital'in meydana getirdiği uyku süresi 54 dakika olarak tespit edilmiştir. 10 farelik diğer gruplara pentobarbital'den önce verilen 5 mg/Kg. médazépan dozu ile uyku süresi üzerine olan etkiler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir, (Şekil:11).

İlaç	mg/Kg	Veriliş yolu	Pentobarbital İ.P. mg/Kg.	Uyku süresinin % değişimi	Hayvan sayısı
Pentobarbital	---	---	30	100	50
Médazépan	5	I.P	30	208	10

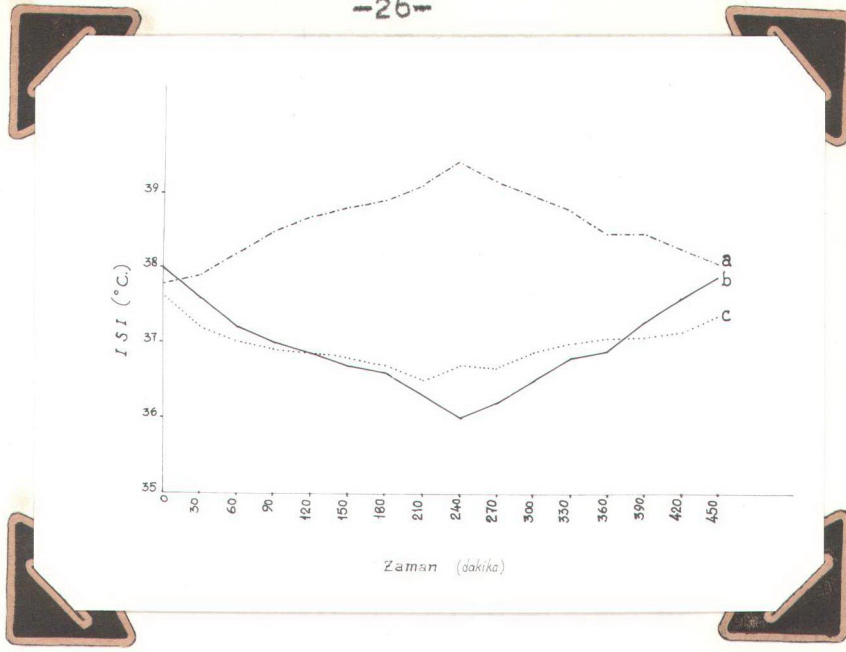
Şekil: 11

5.16.-Termoregülasyon merkezi üzerine bulgular :

Médazépan'ın termoregülasyon merkezi üzerindeki etkileri araştırılırken aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir :

Médazépan yalnız başına yapıldığında 30-60 dakika içinde ortaya çıkan ve 450 dakika kadar süren bir hipotermik etki ortaya çıkmaktadır.

Salmonella O. Antijeni ile eksperimental olarak meydana getirilen vaksinal hipertermi 50 mg/Kg. médazépan'la önlenmekte hipertermi olmamaktadır, (Şekil: 12)



Şekil: 12. a) Vaksinal hipertermi (Salmonella O. Antijeni ile)  
b) Méfazepam  
c) Méfazepam + Salmonella O. Antijeni.

5.17.-Şartlı refleks üzerine bulgular :

Kaçış şartlı refleksi tesis edilmiş sıçanlara 5-10 mg/Kg. dozda yapılan méfazepam tesir etmemiş 40 mg/Kg. dozda yapılan méfazepam ile şartlı refleksin kaybolduğu görülmüştür.

5.18.-Kan basıncı ve niktitan membran üzerine bulgular :

4 mg/Kg. yapılan méfazepam ile kan basıncında bir düşme görülmüş yapılan atropinizasyonla bunun önlenemediği tespit edilmiştir.

Adrenerjik sistemle ilgili tetkiklerde 15 gamma/Kg. dozda yapılan adrenalın hem kan basıncını yükseltmiş hem de niktitan membran'ın kasılmasını sağlamıştır. Önceden yapılan méfazepam'ın adrenal'in hipertansif etkisini ve membran kasılmasını önleyemediği görülmüştür.



## 6.-TARTIŞMA

Psikotrop ilâçların (psişizma üzerine etkili ilâçlar) araştırılmasında daima şu soru ile karşılaşmaktadır.

Klinikte araştırılan etkiye uydurulabilecek psikofarmakolojik bir etkinin hayvanda ortaya çıkarılması mümkünmüçür ? Çünkü hayvanda mental bozukluklar bilinmemekte sadece tefsiri oldukça güç olan davranış bozuklukları tanınmaktadır. Bu sebeple de çalışmalar non-spesifik metodlar üzerinde yapılmakta ve belli bir neticeye ulaşmak içinde çok sayıda ve değişik metodlar kullanılmaktadır. Böylece ümid ve arzu edilen psikofarmakolojik etkiye ulaşılmaq istenmektedir.

Trankilizan ilâçlar konusunda da aynı zorlukla karşılaşmaktadır. Trankilizan ilâçların araştırılmasında da spesifik bir metod olmadığından bütün deneyler, trankilizanların santral sinir sistemi seviyesindeki etkilerini, bazı testler yardımıyla ve karşılıklı münasebetlerini inceleyerek açıklamaya çalışır, (5,10, 22).

Eksperimental olarak ortaya çıkarılan nevroz trankilizanların araştırılmasında ümit verici gibi gözükmiş fakat bugün için henüz daha bunun tefsirinde güçlük çekildiğinden elde edilen neticeler de pek sıhhatli olamamıştır. Hayvan deneyleri ile ortaya çıkan bu gerçeklerin insana uydurulması, diğer ilâç gruplarına nazaran daha zor olmaktadır.

Bununla beraber yapılan çeşitli araştırmalar sonunda trankilizan-ilâçların göstermesi gerekli olan özellikler belli bir kalıba sokulmuş ve aşağıdaki şekilde sınırlanmıştır, (10).

### Trankilizanlar :

- 1:-Explorasyon ve motilite'yi azaltır.
- 2:-Genel olarak hipnotik'ler ve barbiturik'leri potansiyalize edenler.



- 3.- Hiç bir zaman kataleptik etki göstermezler ve nöroleptiklerin katalepsi'sine karşı koyamazlar.
- 4:- Santral temperaturü düşürür ve antipiretik etki gösterirler.
- 5:- Otonom sinir sistemi seviyesinde ya etkisizdirler veya hafif kolinerjik belirtiler gösterirler. Fakat hiç bir zaman adrenolitik değildirler.
- 6:- Bunlardan başka santral sinir sisteminin bazı hipereksitasyon sendromlarına(kedinin morfin deliliği) karşı koyarlar. Ayrıca bazı davranışları(dönen silindir) hipnotik dozların çok altında değiştirirler.

Bulguların tetkikinde de görüleceği gibi médazépan motilite deneylerinde etkili olmuştur. Médazépan tatbik edilmiş fareler sakin bir şekilde dururlarken, aynı şartlar altında bulunan ilâç almamış fareler ise köşelere sığınurlar, kafesin kenarlarında dolaşırlar veya yukarı tırmanırlar.

Explorasyon deneylerinde çok düşük dozlarda explorasyonda bir artış görülmekle beraber doz arttıkça eksplorasyonun azaldığı müşahede edilmiştir.

Médazépan'ın hipnotik etkisi ancak  $180 \pm 10$  mg/Kg. gibi çok yüksek dozlarda ortaya çıkmakta fakat buna mukabil barbitürikleri çok düşük dozlarda potansiyelize etmektedir.

Sıçanlarda yapılan deneylerde médazépan kataleptik etki göstermemiştir.

Médazépan'ın santral temperaturü düşürme etkisi biraz yüksek dozda olmakla beraber çok barizdir. Ayrıca Salmonella O antijeni ile ortaya çıkarılan hipertermi önceden verilen médazépan'la önlenmekte yani antipiretik etki göstermektedir.

Otonom sinir sistemi seviyesindeki etkilere gelince kedi'de yapılan kan basıncı deneyinde bir hipotansiyon görülmüş ve bunun atropinizasyonla önlenemediği tespit edilmiştir.



Yine kedide adrenalın'le yapılan deneyde niktitant membran kasılmasına ve kan basıncındaki yükselmeye mani olamamıştır.

Santral sinir sisteminin hiper-eksitasyonu ile ortaya çıkan kedi ve farenin morphine deliliği médazépan'la önlenmiştir.

Oditif stimulus'la farelerde ve elektriki stimulasyonla sıçanlarda ortaya çıkarılan eksperimental nöroz médazépan'la ortadan kaldırılmakta ; médazépan agressif hayvanları yatıştırıcı özellik göstermektedir.

Bütün bu etkilerden başka médazépan non-paralizan dozda strychnine ve cardiazol'un konvulzan ve letal etkilerini antagonize eder. Aynı zamanda maksimal elektroşok'un tonik ekstensor fazının ortaya çıkmasına mani olur. Müsküler rölaksan etkisi farede ve anesteziye edilmemiş kedide objektif olarak müşahede edilmiştir.

Dönen silindir testinde hipnotik dozlardan çok ufak dozlarda pozitif bir etki elde edilirse bu trankilizan etkiye tekabül eder, (10). Nitekim médazépan'da donen silindir testinde 10 mg/Kg dozda etkili olmakta halbuki hipnotik etkisi çok daha yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır.

Çeşitli davranış testlerinde örneğin kavgacı sıçanların ehlileştirilmesinde médazépan etkili olmaktadır. Bu etki ataksi'ye sebep olacak dozların altında ortaya çıkar. Yapılan nörofarmakolojik araştırmalara göre, (10) bu ehlileştirme ve bu davranışları etkileme limbik sistem ve hipotalamus'un depresyonu ile ilgilidir.

Médazépan'ın anticardiazol aktivitesi sebebiyle petit-mal tipi epilepside kullanılabileceği söylenebilir.

Médazépan, barbituratlardan antikonvulzan, myorölaksan ve ehlileştirme etkilerinin hipnoz yapan dozun çok altında ortaya çıkmaları ile ayrılır.



Médazépam phenothiazin'lerden antikonvulzan etkilerinin mevcudiyeti ve otonom sistemi bloke edici özelliği olmaması sebebiyle ayrılır. Bilindiği gibi phenothiazin'lerin antikonvulzan özellikleri yoktur ve otonom sistemi bloke ederler, (28).

Médazépam limbik sistem ve hipotalamusu etkiledikten başka barbituratlara bağlı uyku süresini potensiyalize ettiğinden diensefalik bir etkiye ; amphetamine etkisine karşı koyduğundan kortikal ve subkortikal bir etkiye sahiptir, (17).

Burada klâsik izole organ tetkikleri yapılmamıştır. Zira bu deneylerden benzodiazepinler için genel sistematik araştırmaya sokulabilecek değerde neticeler çeşitli ötürlerin(10,13), çalışmalarına rağmen tespit edilememiştir.

Médazépam'la elde edilen bulgular bu sınıfın bilinen diğer maddelerinin (örneğin diazepam, chlordiazepoxide) etkileri ile karşılaştırılmak istenmiş ancak literatürde bu bilinen ajanların gösterdikleri özelliklerde çeşitli faktörlere bağlı farklar tespit edildiğinden bu mukayeseyi şimdilik yapmak imkânı bulunamamıştır.

Bu mukayeseli araştırmaları bundan sonra kendi lâboratuarlarımızda sağlayacağımız standart genel şartlara göre uygulamayı düşünmekteyiz. Şimdilik gayemiz psikofarmakolojik deneylerde kendi lâboratuarlarımızda kendi imkânlarımızla uygulayabileceğimiz metod ve prensiplerin benimsenmesi ve tespiti yönünden çalışmaktır.

Bu sebeple burada sadece médazépam'ın tetkikinde uygulanabilecek metod ve prensipler ele alınmıştır.

7. ÖZET :

Médazépan benzodiazepin sınıfı trankilizan'ların yeni bir psikoterapötik ajanıdır.

Fare, sıçan ve kedilerde depresan ve müsküler rölaksan etkiye ve bu hayvanların agressif davranışlarını yatıştırıcı bir etkiye sahiptir. Elektroşok ve bilhassa kamosok testlerinde anti-konvulzan bir özellik göstermektedir. Fare ve tavşanlarda akut ilâç "İnteraction" araştırmalarında médazépan, thiopental, pentobarbital hipnotik etkilerini potansiyalize etmektedir. Ayrıca termoregülasyon merkezlerine tesirle hipotermik ve anti-piretik etki göstermektedir.



8.- LİTERATÜR :

- 1:- Akert K., Hummel P.:  
Limbik sistemin Anatomisi ve Fizyolojisi.  
Roche ilmi servisi yayınları.
- 2:- Baruk H., Launay J., Bergès J.:  
Catatonie expérimentale par la chlorpromazine.  
Ann.méd.psychol. Vol.113,s.439, 1955.
- 3:- Berger F.M.:  
The pharmacological properties of miltown, a new inter-  
neuronal blocking agent.  
J.Pharma.Exp.Therap.112, 413-423, 1954.
- 4:- Derkan D.:  
Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi-1971.
- 5:- Boissier J.R.:  
Méthodes d'études pharmacologiques des substances dites  
tranquillisants.  
Thérapie 13, 1074-1118, 1958.
- 6:- Boissier J.R. et coll.  
Une nouvelle méthode simple pour explorer l'action tran-  
quillissante: le test de la cheminée.  
Méd.Exp. 3, 81-84, 1960.
- 7:- Boissier J.R. et coll.  
L'utilisation d'une réaction particulière de la souris  
(méthode de la planche à trous) pour l'étude des médicaments  
psychotropes.  
Thérapie XIX, 571, 1964.
- 8:- Boissier J.R. et coll.  
Modification de l'épreuve de l'évasion. Application à  
l'Etude des substances psychotropes.  
Thérapie, XX, 895, 1965.



- 9:-Boissier J.R. :  
Pharmacologie prévisionnelle en psychopharmacologie.  
Activ.Nerv.Sup. 7: 332-40, 1965.
- 10:-Boissier J.R., Simon P. :  
Etude pharmacologique prévisionnelle d'une substance psychotrope.  
Thérapie, 21, 799-818, 1966.
- 11:-Boissier J.R. et Simon P. :  
Action de la caféine sur la motilité spontanée de la souris.  
Arch.Int.de Pharmacodyn. 158, 212-221, 1965.
- 12:-Cook L., Weidley E.F. :  
Behavioral effects of some psychopharmacological agents.  
Ann.New York Acad.Sci. 66, 740, 1957.
- 13:-Costa E.,  
Effets des médicaments hallucinogènes et calmants sur les contractions utérines provoquées par la sérotonine.  
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 91, 39-41, 1956.
- 14:-Courvoisier S.,  
Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry.  
J.Clin.Exp.Psychopath.Vol.17,No:1, 28, 1956.
- 15:-Delay J., Deniker P. :  
Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie.  
Ed.Masson et Cie, 1961.
- 16:-Dunhan N.W., Miya T.S. :  
A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice (Rota Rod).  
J.Amer.Pharm.Assoc.(Sci.Ed.) 46, 208-209, 1957.
- 17:-Frommel E., Fleury C. et all.  
De l'action pharmacodynamique d'un nouveau tranquillisant: le méthaminodiazepoxide.  
Thérapie.Vol.XV. 1233-1244, 1960.

- 18:-Gellhorn E.,  
Analysis of autonomic hypothalamic functions in the intact organism.  
Neurology, 6, 335-343, 1956.
- 19:-Gluckman M.I.:  
Pharmacology of oxazepam, a new antianxiety agent.  
Curr. Ther. Res. 7, 11, 722, 1965.
- 20:-Holten C.H.:  
Inhibitory effect of benactyzine derivatives and other compounds on the Straub-Hermann mouse tail reaction due to morphine.  
Acta Pharmacol. et Tox. 13, 113, 1957.
- 21:-Janssen, P.A.J., Jageneau A.H.M., Schellekens K.H.L.,  
Influence of haloperidol (R-1625) and of chlorpromazine on the behaviour of rats in an unfamiliar "open-field" situation.  
Psychopharmacologia. 1, 389-392, 1960.
- 22:-Janssen P.A.J., Niemegeers C.J.E., Schellekens K.H.L.,  
Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs from animal data?  
Arzn. Forsch, 15, 104-117, 1965.
- 23:-Morgan, C.T.:  
Psychologie physiologique.  
Pr. Univ. France, Paris. 1949.
- 24:-Pavlov, I. (Çeviren Prof. Dr. Nezahat Arkun)  
Şartlı refleksler ve sinir bozuklukları.  
İst. Univ. Edeb. Fak. Yayını. No: 1230, 1967.
- 25:-Radouco T.C., Radouco T.S., Nosal G.:  
Psycho-neuroses expérimentales engendrées par la morphine et les morphinomimétiques.  
XX<sup>e</sup> Cong. Intern. Physiol, Bruxelles, 1956.



26:-Randall L.O., et al.:

Pharmacological studies on a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class.

Curr. Therapy. Res. 3, 405-425, 1961.

27:-Randall L.O., Heise G.A. et al.:

Pharmacological and clinical studies on valium. A new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class.

Curr. Therap. Res. Vol.3, No:9, 405-425, 1961.

28:-Randall L.O. ,Schallek, W.:

Pharmacological activity of certain benzodiazepine.

Psychopharmacology: A review of progress 1957-67.

Public Health Service Publication No: 1836, Editor Efron

D.H. 153-184, 1968.

29:-Randall L.O., Schallek C.L. et al.

Pharmacology of flurazepam hydrochloride.

Arch. Int. Pharmacodyn. Vol:178, No:1, 216-241, 1969.

30:-Randall L.O., Schallek W. et al.

Zur pharmakologie des neuen psychopharmacons. Ro 5-5456. Aus der abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann.

La Roche and Co. AG. Basel (Schweiz) 1542.

31:-Schallek W., Heise, G.A., Keith, E.F., Bagdon R.E.:

J. Pharmacol. 126, 270, 1959.

32:-Schmitt H.,

Elements de pharmacologie

Edit. Flammarion, 158-159, 1970.

33:-Schwartz M.A., and Carbone J.J.:

Médazépam metabolism.

Biochem. Pharmacol. 19, 343, 1970.

34:-Swinyard E.A., Brown, W.C. et al.

Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats.

J. Pharmacol. Exp. Therap. 106, 319-330, 1952.



- 35:-Tedeschi D.H., Fowler et al.:  
Effects of centrally acting drugs on confinement motor activity.  
J.Pharm.Sci.53, 1046-1050, 1964.
- 36:-Triangle.Journal Sandoz des sciences médicales.  
Vol.IV,No:6, 244, 1960.
- 37:-Tricoire J., Passeron J.P. Lafont,H.:  
Emploi d'une nouvelle benzodiazépine, le Ro 5-4556 en médecine interne.  
Sem.des.Hop.(Thérapeutique) 46<sup>e</sup> année, No:1, 51-54, 1970.
- 38:-Tripod J., Grosse F.,  
Zur Pharmakologischen charakterisierung des Schlof mittels Doridene.  
Schweiz.Med.Wschr, 85, 305-1955.
- 39:-Tripod J. et coll.  
Essai de différenciation expérimentale d'une série d'inhibiteurs du système nerveux central.  
Arch.Int.Pharmacodyn.CXII, No:3-4, 319-341, 1957.
- 40:-Turner R.A.:  
Screening methods in pharmacology  
Academic Press. 89, 1965.
- 41:-Wyant G.M.,  
A comparative study of eleven anti-emetic drugs in dogs.  
Can.Anaesthesiol.Soc.J. 9,5, 399-407, 1962.