

175557

T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ANTAZOLİNE'İN ADRENERJİK SİSTEMLE ETKİLEŞMESİNE DAİR  
MUKAYESELİ BİR ÇALIŞMA

Ecz.Gül Baran (Ayanoğlu)

Doktora Tezi  
Ankara 1969

## Ö N S Ö Z

Tez mevzuu'nun seçim ve tezin tanziminde büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr.Şükrü Kaymakçalan'a , tezin tanziminde ve metodun kurulmasında kıymetli yardımlarını esirgememiş olan Sayın Prof.Dr.Kâzım Türkere , tez mevzuunun verilmesinde yardımlarını gördüğüm Sayın Doç.Dr.Oğuz Kayaalp'e, Antazoline maddesinin temininde yardımlarını esirgemeyen Ciba ilâç firmasına ,deney sonuçlarının istatistikî değerlendirilmesinde yardımlarını gördüğüm Sayın Dr.İ.Hakkı Ayhan'a huzurunuzda teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No:</u>
1- GİRİŞ	1 - 19
2- MATERYAL METOD	20 - 24
3- NETİCELER	25 - 35
4- TARTIŞMA	36 - 41
5- ÖZET	42
6- LİTERATÜR	43 - 46

## G İ R İ Ő

TARİHÇE:

Histamin bir biyojen amindir. Organizmadaki fonksiyon ve etkileri anlaşıldıktan sonra tesirlerini antagonize edecek maddeler aranmaya başlanmıştır. Histaminin canlı organizmadaki etkilerinden bir kısmını önleyen veya hafifleten maddelere " histamin antagonisti " veya " antihistaminik maddeler " denmektedir. Antihistaminik maddeler histaminin tesirlerini reseptör seviyesinde kompetitif antagonizma ile bloke etmek sureti ile etkili olmaktadır.

Dokuda tabii olarak bulunan histaminin gayet ufak miktarlarda açığa çıkması bile önemli biyolojik hadiselerle sebep olmaktadır. Muhtelif allerjik reaksiyonlar , anafilaktik şok , kapiller permeabilite artması vesaire gibi histaminin farmakolojik tesirleri 1910 yılında Dale ve Laidlow tarafından tarif edilmiş olmasına rağmen histaminin tesirlerini bloke eden ilaçların bulunması çok daha sonra , ancak 1937 de mümkün olmuştur.

FOURNEAU tarafından sentez edilmiş bir kaç grup bileşikten biri olan 929 F , BOVET tarafından incelenmiş ve antihistaminik ve ~~antianafilaktik~~ etkileri gösterilmiştir ( 16 ). Müteakiben STAUB da aynı grup bileşikler üzerinde etraflı olarak çalışmıştır(5,23) 929 F ve 1571 F maddelerine "Fournéau bileşikleri" de denmektedir. 1571 F kobayda histamin şokunu önlemek bakımından diğerlerinden daha etkilidir. Bunların ayrıca düz kaslarda histaminin spazm yapıcı etkisini antagonize ettikleri ve en önemli olarak da anafilaktik şok semptomlarını hafiflettikleri görülmüştür. Ancak bunlar klinikte kullanılmayacak kadar zayıf etkili ve toksik tesirleri fazla maddelerdir. Fakat histamini antagonize edebilecek ve bazı anafilaktik reaksiyonları hafifletecek bileşiklerin sentez edilebileceğini göstermeleri bakımından önem arzemişlerdir.

Bunlardan sonra daha etkili antihistaminiklerin bulunması için yapılan araştırmalar hızlanmıştır(5,16,23).

Tedavide kullanılan ilk antihistaminik 1942 de HALPERN tarafından ortaya atılmıştır( 16 ). Araştırıcı 1571 F maddesinin 24 tane derivesini incelemiş ve bunların 2 tanesinin etkili olduğunu görmüştür. 1571 F'nin dimetil homologu olan 2325 R.P ( N-phenyl-N-ethyl-N' , N'-dimethylethylenediamine ) ve 2339 R.P (N-phenyl-N-benzyl-N' , N'-dimethylethylene diamine)'ın antihistamin,antianaflettik,antispazmotik etkileri yanında farmakodinamik ve toksikolojik özellikleri de incelenmiştir. Anilin derivesi olan bu maddelerden yalnız 2339 R.P. insanda kullanılmıştır (Antergan).Bunu,daha etkili olan ve halen önemini muhafaza eden 2786 R.P. ( N-  $\alpha$ -Pridyl-N-P-methoxybenzyl-N' ,N'-dimethylethylenediamine = Neoantergan)izlemiştir.

1942 den sonra anilin derivelerinden başka diğer değişik yapıda bileşiklerin de antihistaminik hassaları olduğu görülmüş ve farmakolojik tetkikleri yapılmıştır.

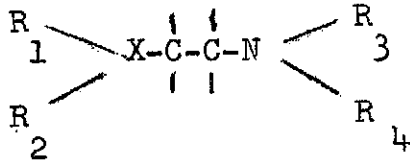
#### KİMYASAL YAPILARI:

Antihistaminikler " histaminin farmakolojik tesirlerinin spesifik bir antagonisti" olarak tarif edilebilirler.Daha önceden de söylendiği gibi ,reseptör seviyesinde bir kompetitif antagonizma ile histaminin tesirlerini bloke ederler.Bu sebeble yapılarında histamin ile müşterek bir kimyasal grup bulunmalıdır. Nitekim BOVET antihistaminikler üzerinde ilk çalışmalarını yaptığı sıralarda 3 tabii amin olan histamin,adrenalin ve asetilkolin arasında yapı benzerliği olduğu ve her üçünün de bileşiminde  $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{C}-\text{N} < \\ | \end{array}$  grubu bulunması dikkatini çekmiştir( 23 ).Bazı alkaloidlerin asetilkolinin farmakolojik etkilerini bloke edebildiği ,bazı sempatolitik maddelerin ise adrenalinin tesirini nötraleze edebildiği ve tersine çevirebildiği dikkate alı-

nırsa histamin antagonistlerinin de bulunabileceği nazarı olarak düşünölmüştür( 23 ).

Enteresan olan husus şudurki etilen amin grubu yalnız anti-histaminiklerde değil ,antikolinerjik maddeler, ganglion blokörleri ,adrenerjik reseptörleri bloke edici maddeler gibi diğer bir çok bileşiklerde de mevcuttur.Bazı antispazmotik maddeler ve lokal anesteziklerde de bu gruba rastlanmaktadır.Nitekim bir çok anti-histaminik madde esas antihistaminik tesirin yanı sıra muhtelif derecelerde olmak üzere bu çeşitli etkilere de sahiptir.

Antihistaminik aktiviteye haiz maddeler için şöyle bir genel formöl verilebilir( 5 ):



R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> karboksilik veya heterosiklik aromatik sistemlerdir. Bunlardan biri X den bir metilen grubu ile ayrılmış veya ayrılmamış olabilir.Burada X nukleusu yan zincire bağlayan bir oksijen, azot veya karbon atomudur. Yan zincirdeki etilen grubu azot taşıyan bir heterosiklik sistemin 2 karbonlu bir bölümü olabilir.(Meselâ difenilpiralin ve cyclizine'de durum böyledir).

R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> metil grupları olduğu takdirde aktivite optimumdur. Fakat NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> yerini ufak bir siklik gruba meselâ pirolidin grubuna bırakabilir.(Pyrrobutamine veya pyrothiazine'de durum böyledir).

Nukleustaki halkalardan birinin para mevkiine bir grup gelmesi ile genellikle aktivite arttırılmış olur.Meselâ: chlorpheniramine ve brompheniramine'deki gibi.

Antihistaminik bileşikler genellikle şöyle bir sınıflanmaya tâbi tutulurlar:

X = N Ethylenediamine'ler

X = O Aminoalkyleter'ler

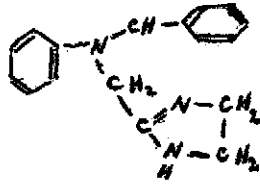
X = C Alkilaminler

Piperazine'ler : X = C ve bu karbon piperazin halkası ile konjuge olmuştur.

Phenothiazin'ler: X=N bu azot phenothiazin grubunun bir kısmıdır.

Etilendiamin, aminoalkileter ve alkilamin grupları arasında antihistaminik aktivite bakımından büyük bir fark olduğu söylenemez. Ancak , aminoalkileter grubundan olanların merkezi depresyon yapma ihtimali diğer gruplardan daha fazladır.

Bu çalışmada bilhassa etüd edilmek istenen Antazoline (2-N-phenyl-N-benzylamino methyl-imidazolin<sup>e</sup>) bir ethylendiamine grubu antihistaminigi'dir.(Antistine).



Pür sentetik bir madde olan Antazolin'in antihistaminik etkisi ve pontensi Antergan'a benzer.

Muhakkakki antihistaminiklerin en önemli etkileri histaminin muhtelif tesirlerini antagonize etmeleridir. Fakat bunun haricinde muhtelif dokularda, sistemlerde değişik derecelerde olmak üzere antihistaminik tesirleri ile ilgili olmayan bazı tesirleri de vardır. Merkezi sinir sisteminde sedasyon yapmaları, lokal anestetik tesirleri, kardiovasküler sisteme tesirleri, düz kaslar üzerine tesirleri gibi.

#### KARDİOVASKÜLER SİSTEME TESİRLERİ:

Antihistaminikler tedavi dozunda kullanıldıkları müddetçe kardiovasküler sistem üzerinde bariz bir tesirleri görülmez. Fakat süratle İ.V olarak verilirlerse kan basıncında geçici bir düşme görülür. Fakat ilaç yavaş olarak verilirse kan basıncı değişmez, hatta yükselebilir. Uygun dozlarda verildiklerinde bu gruptan bazı maddelerin miyokard iletim sistemi üzerinde Kinidin'e benzer tesirleri olduğu anlaşılmıştır.

REUSE ( 22 ) muhtelif antihistaminikleri incelerken bunların izole kalpteki tesirlerini de araştırmıştır. İzole kedi kalbinde Antergan, Neoantergan, Benadryl ve 3277 R.P.nin kronik kan akımını artırdığını, kalp atım kuvvetini ve sayısını azalttığını görmüştür. Tavşan kalbinde de antihistaminikler muhtelif derecelerde olmak üzere atım hacmini azaltmışlardır.

KURIAKI ve UCHIDA ( 15 ) Benadryl, Diatrin ve Anergan 'nin kardiyovasküler tesirini incelemişlerdir. Her üç antihistaminik de izole kurbağa kalbinde atım hacmini ve hızını arttırmışlardır. Daha yüksek dozlarda ise kalbin kasılma gücü azalmış ve bu 20 dakika kadar devam etmiş, müteakiben kalp stimüle olmuştur. Yalnız Anergan'de bu stimülasyon fazı görülmemiştir. Antihistaminikler çok yüksek dozda verildiklerinde ise kalbin gerek kasılma gücü gerekse hızı azalmış, bunu aritmiler takip etmiş ve sonunda kalp durmuştur.



Kurbağa arka bacağında yapılan çalışmada her üç antihistaminik maddenin de vazokonstriktör tesiri olduğu görülmüştür. Bu tesirleri adrenaline benzemektedir. Tavşana sistemik olarak verildiklerinde kan basıncında geçici bir azalma yapmışlar, takiben kan basıncı yükselmiş ve bir süre yüksek devam etmiştir. Ufak doz antihistaminikler kısa bir süre için solunum hızını ve derinliğini arttırmışlar; yüksek dozlarda ise geçici bir solunum depresyonu veya apneyi takiben solunum hızı ve derinliği stimüle olmuştur.

INNES ( 10 ) Antazoline, Benadryl, Chlorcyclizine, Mepyramine ve Promethazine'in spinal kidede, denerve kalpte daima bradikardi yaptığını görmüştür. Mepyramine ve Promethazin diğerlerinden daha kuvvetli olarak kalbi yavaşlatmışlardır. Bu tesirleri lokal anestetik tesirleri ile uygunluk göstermemektedir.

LOEW ( 16 ) Antihistaminikler hakkındaki makalesinde Antergan, Neoantergan, Benadryl ve Pyribenzaminin köpeklere İ.V yolla süratle verildiğinde hipotansiyon, yavaş verildiğinde ise bir süre devam eden hipertansiyon görüldüğünü ve bu hipertansiyonun Antergan ve Pyribenzamin'in merkezî sinir sistemini stimüle edici tesirine bağlı olduğunu yazmaktadır. DeCuyper<sup>+</sup> ise Anterganın direkt vazokonstriktör tesirinin olduğu, bu hipertansiyon hemen görüldüğü ve geçici olduğuna göre başka bir sebebe bağlanmasının uygun olmayacağını söylemiştir ( 16 ). Antihistaminiklerin kalp üzerine direkt ve indirekt tesirinden bahseden çalışmaların da olduğundan ve Neoantergan 'ın tavşan izole aurikülünde Kinidin'e benzer tesirinde gösterildiğine işaret edilmiştir.

ANGELAKOS ve HEGNAUER ( 2 ) de Antazoline, Methapyrilene, Chloromethapyrilene ve Doxylamine'in köpekte (hibernasyondan sonra görülen) spontan ventriküler fibrilasyonu önlemek bakımından Kinidin'den daha etkili olduklarını göstermişlerdir.

+ LOEW'in makalesinde zikredilmiştir.

WINBURY ve ALWORTH (30) köpekte deneysel olarak, tenbih veya atriuma aconitine nitrat tatbiki ile meydana getirilen aritmiler üzerine antihistaminiklerin ne derecede etkili olduklarını araştırmışlardır. İncelenen antihistaminiklerden yalnız Diphenhydramine (Benadryl ) ile Methapyrilene her iki tip aritmide de çok etkili bulunmuş. Genel olarak dialkilamino etilamin grubundan olanlar (Tripe- lenamine, Methapyrilene, Thonzylamine ve Methaphelinene) diğer gruplar- dakilere nazaran aritmeleri daha çok önlemektedirler.

Diphenhydramine, Pyrilamine, Promethazine, Chlorpheniramine gibi değişik gruplardan antihistaminiklerin sıçan, kobay ve tavşan mezente- rik ve omentun mikrosirkülasyonu üzerine adrenalın ve noradrenalinin konstriktör etkilerine benzer konstriktör bir etki gösterdikleri daha önce dikkati çekmiştir.

ALTURA (1) ise aynı hususu farelerin sırt derisinde incelemiş ve Chlorpheniramine ile Benadryl'in burada doza bağlı bir vazokon- striksiyon yaptığını görmüştür. Bu konstriktör etki damarların has- sasiyetine paralel olarak prekapillerlerden arteriyollere ve oradan venüllere doğru gelişmiştir.

Antazoline'in izole tavşan atriumunda asetilkolinin depresan te- sirini azalttığını ve elektrik stimülasyonuna verdiği maksimum ce- vabı da azalttığını, ayrıca atriumda refrakter periodu uzatma bakımın- dan Kinidin'in hemen hemen iki katı etkili olduğunu gösteren çalış- malar vardır. Diğer benzer antihistaminikler gibi Antazoline'in de atrial fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmini normale döndürmek / için kullanılabileceğine işaret edilmiştir.

DREIFUS ve Ark. ( 6 ) İ.V yolla verilen Antazoline'in köpekte kardiyak output'u (dakika hacmini) azalttığını, fakat periferik rezis- tansı arttırdığı için kan basıncının değişmediğini göstermişlerdir. İlaç yüksek dozda verildiğinde kalp kasılma gücü gittikçe azalmış ve nihayet diastolde durmuştur. Antazoline gerek direkt miyokardial

depresan tesir, gerekse antiasetilkolin tesir göstermektedir. Paroksizmal atriyal taşikardisi olanlarda ritmi normale döndürmüş, fakat atriyal flutter' i olan hastalarda etkisiz kalmıştır. Ventriküler taşikardileri önlemekte de genellikle etkili olmuştur. Bu gibi hallerde hastalığın etiyojisi mühim olmadığı gibi akut miyokard enfarkti olan veya fazla dijital almış hastalarda da Antazoline'in emniyetle kullanılabileceği söylenmektedir. Fazla dijital almış hastalarda kuvvetli antiaritmik tesir göstermiş, atriyo-ventriküler blok hallerinde atriyo-ventriküler iletimi uyarmıştır.

MADAN ve Ark. ( 17 ) üç yeni antihistaminik maddenin BP-400, Cyproheptadine ve Chlorphenoxamine'nin kardiyovasküler tesirlerini incelemişlerdir. Cyproheptadine ve Chlorphenoxamin vagotomize köpekte bradikardi ve hipotansiyon yapmış, BP-400 ise hipotansiyon fakat bunun yanında taşikardiye sebep olmuştur. Her üçü de santral, vagal stimülasyona cevabı azaltmış, periferik vagal stimülasyonu ise tamamen bloke etmişlerdir. Hepsi insitu köpek kalbinde negatif inotrop tesir yapmışlar, yalnız BP-400 verildikten sonra taşikardi görülmüştür. İzole perfüze tavşan kalbinde her üç madde de koroner kan akımını arttırmışlar ve kalbin kasılma gücünü azaltmışlardır. Hipotansiyon kısmen merkezi vazomotor sistemin inhibisyonuna bağlıdır. Fakat ganglion seviyesinde sinir impulsunun iletiminin blokajı ile ilgili değildir.

Cyproheptadine'in adrenaline cevabı bloke etmesi ve bir miktar da ranverse etmesi, BP-400 'ün adrenalinin tesirini bloke etmesi Thephorin ve Forhistalin bu tesirlerine benzemektedir. Kullanılan antihistaminiklerin üçü de direkt femoral vazodilatasyona sebep olmuşlardır.

### ANTI-HİSTAMİNİKLERİN DÜZ KASLARA TESİRLERİ:

Antihistaminiklerin muhtelif düz kaslar üzerine kasıcı veya gevşetici etkileri vardır.

SHERROD, ve Ark. ( 25 ) Benadryl'in duodenumun spontan aktivitesini ve tonusunu azalttığını, Neoantergan ve Pyribenzamine'in ise duodenumun tonusunu stimüle ettiğini veya arttırdığını göstermişlerdir. Uterus kasının spontan aktivitesi üzerine Benadryl, Neoantergan ve Pyribenzamine bir etki göstermemişlerdir. Ancak Neoantergan ve Pyribenzamine İ.V. verildiklerinde uterusu kasmışlardır. Benadryl'in zayıf bir atropine benzer etkisi olduğu, Neoantergan ve Pyribenzamine'in de böyle bir tesiri olmakla beraber barsak ve uterus üzerine spazmojen tesirlerinin olduğu söylenmektedir.

LOEW ( 16 ) de antihistaminiklerin insanda direkt veya indirekt tesirler bulantı, kusma, kolit ve diyare yaptığından, bilhassa Neoantergan, Antergan ve Pyribenzamine'nin hayvanlarda invivo ve invitro barsakta ve uterusu spazm yaptığından bahsetmiştir.

REUSE ( 22 ) da barsakta Antazoline'nin ,daha hafif olmak üzere Neoantergan'ın asetilkolini inhibe edici etkileri olduğunu göstermiş ve bu tesirin lokal anestetik tesirle ilgili olabileceğini söylemiştir.

KURIAKI ve Ark(15) Benadryl ve Anergan'in barsak tonusunu ve peristaltik hareketlerini biraz azalttıklarını , daha yüksek dozlarda ise uzun süre devam eden bir inhibisyon yaptıklarını göstermişlerdir. Diatrin ise ufak dozlarda hafif ,yüksek dozlarda kuvvetli olarak tonus ve motiliteyi arttırmıştır. Benadryl ve Anerganin barsakta adrenalinin rölaşman yapıcı tesirini potansiye ettiğini de görmüşlerdir.

CHEN ,Jr.ve Ark.( 3 ) Köpek ureterinde muhtelif maddelerin tesirlerini incelemişler, antihistaminik maddelerden Pyribenzamine,Benadryl ve Thorazine'in ureterin spontan kontraksiyonlarını inhibe ettiklerini görmüşlerdir.

Bazı antihistaminiklerin nöromüsküler blokaj yapıcı etkilerini incelenmesi bu hususta önemli çalışmadır( 4 ).Antazoline en kuvvetli olmak üzere Mepyramine , Prophenpyridamin<sup>e</sup> ve Synopen'in kurbaga rektus abdominis kasında asetilkolinin tesirlerini bloke ettiği gösterilmiştir . Sığan frenik sinir-diyafraam preparatında da aynı neticeler elde edilmiş , burada da Antazoline'in en kuvvetli nöromüsküler blokaj yapan antihistaminik olduğu bulunmuştur.Kas direkt stimülasyona cevap verdiği halde indirekt stimülasyona cevap kaybolmuştur.Köpekte gastrokinemius - siyatik sinir preparatında da neticeler aynı bulunmuş fakat aynı tesiri elde etmek için daha yüksek dozda ilâç kullanmak gerekmiştir. Bloktan sonra direkt stimülasyonla maksimum cevap elde edilmiştir.Daima Antazoline'in en etkili ,Prophenpyridamin<sup>e</sup>'inen zayıf etkide olduğu görülmüştür. Tesir mekanizması tam anlaşılmamış olmakla beraber muhtemelen Neostigmine / <sup>resistan</sup> kürarizan tipte bir blokaj olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca antihistaminik etki ile nöromüsküler blokaj yapıcı etki arasında bir ilişki de bulunmamıştır.

#### ANTIHIŞTAMİNİKLERİN KATEKOLAMİNLERLE ETKİLEŞMESİ:

Antihistaminiklerin önemli bir tesirleri katekolaminlerle etkileşmeleri ve onların tesirlerini potansiye etmeleridir.Bu husus antihistaminikler üzerinde daha ilk çalışmalar yapılırken farkedilmiştir.

YONKMAN ve Ark.( 31 ) Benadryl,Pyribenzamine ve Neoantergan'in muhtelif tesirlerini mukayeseli olarak incelemek için bir çalışma yapmışlar,bu çalışmada en kuvvetli Pyribenzamine ,en az da Neoan-

tergan olmak üzere her üç maddenin de köpekte adrenaline olan presör cevabı hem magnitüt hemde süre olarak potansiye ettiğini göstermişlerdir. O sıralarda böyle bir tesirin , antihistaminiklerin miyokard veya arteriyollerin adrenaline olan hassasiyetini arttırmamasından veya vagal, kardiyoinhibitör uyarımları azaltıcı veya bloke edici tesirlerinden ileri geldiği düşünülüyordu. Bu maddelerin atropine benzer tesirlerinin de olduğu biliniyor ve ikinci ihtimal daha mümkün görünüyordu. Bu sebeble atropinize ve vagatomize hayvanlarda deney yapmışlar ve cevabın değişmediğini görmüşlerdir. Yani bu potansiyasyonun kardiyak vagal bloke edici tesirle veya atropine benzer tesiri ile ilgili olmadığını göstermişlerdir.

LOEW ( 16 ) de antihistaminikler hakkında yazdığı makalede bu hususa temas etmekte ve antihistaminiklerin kan basıncı ve niktitan membranın adrenaline olan hassasiyetini arttırdığını söylemektedir. Burada da atropine benzer bir tesirin bahis konusu olmadığı, fakat bunun muhtemelen antihistaminik tesirle ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Zira bu semptomimetik bir tesir olsaydı adrenalın tesirinin en hassas indikatörü olan kan şekeri yükselir veya glikoz toleransı azalırdı; halbuki Benadryl böyle bir tesir göstermemiş, denmektedir. Fakat bazı kuvvetli antihistaminiklerin adrenerjik potansiye edici tesirde olmasına rağmen diğerlerinin adrenolitik tesir göstermesi bunun antihistaminik tesirle ilgili olduğu fikrini zayıflatmaktadır. denmektedir.

KURIAKI ve UCHIDA ( 15 ) Benadryl, Diatrin ve Antergan'ın adrenaline etkileşmesini incelemişlerdir. Benadryl kurbağa kalbinde adrenalinin kardiyotonik tesirini (pozitif inotrop tesirini) hem arttırmış hemde tesir süresini uzatmıştır. Diatrinin tesiri Benadryl'den zayıf bulunmuş, Antergan ise adrenalinin tesirini genellikle potansiye etmekle beraber bir deneyde inhibe etmiş, bir deneyde ise

tesirsiz kalmıştır. Ayrıca izole tavşan barsağında antihistaminiklerin adrenalinin rölaşman yapıcı tesirini de potansiye ettiğini göstermişlerdir. Gene tavşanda Benadryl ve Diatrin adrenalinin solunum ve kan basıncı üzerine etkisini arttırmışlardır. Antergan da ufak dozlarda böyle bir tesir göstermekle beraber yüksek dozlarda adrenalinin tesirlerini inhibe etmiştir. Doz yükseldikçe inhibisyon daha uzun süre devam etmiştir. Benadryl servikal sempatik sinir stimülasyonu sonu niktitan membranda görülen cevabı arttırmış, vagusun periferik ucunun stimülasyonu sonunda ise kan basıncında görülen depresyonu azaltmıştır. Antergan ufak dozlarda her iki sinir stimülasyonuna olan cevabı arttırmakla beraber yüksek dozlarda her ikisini de inhibe etmiştir. Diatrin diğer deneylerde olduğu gibi burada da ancak 30 dakika sonra etkili olmuş, sempatik sinir stimülasyonuna cevabı azaltmış, vagus stimülasyonuna olan cevabı ise bloke etmiştir. Araştırmacılar yaptıkları deneylerde Benadryl ve Anergenein MAO<sup>+</sup> aktivitesini azalttığını, Diatrinin ise bu enzim üzerine tesiri olmadığını bulmuşlardır. Netice olarak Anergene ve bilhassa Benadryl'in muhtelif dokulardaki reseptörlerin adrenaline ve sempatik stimülasyona hassasiyetini arttırdığını fakat vagal stimülasyonu bloke ettiğini, Diatrinin ise adrenalinin tesirini bazen arttırıcı bazen inhibe edici etkide olduğunu ve bu tesirlerin antihistaminiklerin MAO inhibe edici tesirleri ile uygunluk gösterdiğini söylemişlerdir. Adrenaline olan hassasiyeti arttırmalarını enzim üzerindeki bu tesirlerine atfetmektedirler.

1950-1955 yıllarında yapılan çalışmalarda antihistaminiklerin adrenaline ve diğer semptomimetik aminleri potansiye edici etkisinin kokainin bu tesiri ile uygunluk gösterdiği dikkati çekmiştir.

INNES (10) Diphenhydramine, Antazoline, Chlorcyclizine, Promethazine, Mepyramine gibi antihistaminiklerle çalışmıştır. Akut olarak + (MAO) = Monoamine oksidase enzimi

denerve edilmiş kedi kalbinde antihistaminiklerin hepsinin adrenalini ve noradrenalinin kardioakseleratör tesirini potansiye ettiğini göstermiştir. Diphenhydramine ve Mepyramine'nin noradrenalinine nazaran daha fazla potansiye ettiğini ve Diphenhydramine'in bu bakımdan kokaine en fazla yakınlık gösteren antihistaminik olduğunu söylemiştir. Antihistaminikler aminlerin kronotropik etkisinin devam süresini pek değiştirmemişlerdir. Niktitan membranda ise iki antihistaminik'in tesirini incelemiş, Mepyramine adrenalini, noradrenalin ve Tiramin tesirini potansiye etmiştir. Diphenhydramine ise noradrenalinine adrenalinden fazla potansiye etmiş fakat Tiramini pek etkilememiştir. Araştırmacı MAO inhibisyonunun bu potansiyasyonun sebebi olabileceğine ihtimal vermemekte, kullanılan maddelerin sempatomimetik aminlerle olan etkileşmeleri ile lokal anestetik ve antihistaminik etkileri arasında bir uygunluk olmadığına da işaret etmektedir.

MAXWELL ve Ark. ( 18 ) Tripelenamine'in (Pyribenzamine) köpek kan basıncı ve kedi niktitan membranında ,noradrenalinine adrenalinden fazla olmak üzere ,her iki sempatomimetik aminin tesirini de potansiye ettiğini göstermişlerdir.

ISAAC ve GOTH ( 11 ) Antihistaminiklerin katekolaminleri potansiye edici etkilerinin kokainin bu tesirine benzer bir mekanizma ile meydana gelebileceğini düşünmüş ve bu hususu incelemişlerdir. İzole sıçan atriyumunda tritiumla işaretli noradrenalin ile yaptıkları deneylerde Tripelenamine, d-Chlorpheniramine ve kokainin ,noradrenalinin kronotrop etkisini potansiye ettiklerini ,ayrıca bunların dokuda noradrenalin alımını (uptake'ini) bloke ettiklerini de göstermişlerdir. Promethazine ve Pyrilamine ise noradrenalinin tesirini potansiye etmedikleri gibi aminin dokudaki alımını (uptake'ini) de etkilememişlerdir. Yalnız Phenindamine noradrenalin alımını (uptake'ni)



bloke ettiği halde kronotrop tesirini potansiye etmemiştir.

(Bu maddenin  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik bloke edici tesirini gösteren(21) çalışma vardır). Demekki antihistaminiklerin noradrenalin alımını bloke edici tesirleri ile aminin tesirini potansiye etmeleri birbiri ile ilgilidir.

JORÍ ( 14) sıçanlarda Chlorpheniramine, Tripelenamine, Desipramine ve Pyrilamine 'nin tesirini incelemiş , Pyrilamine hariç diğerlerinin periferik dokulardan noradrenalin alımına mani olduğunu dolayısıyla aminin kardiyovasküler tesirlerini artırdığını göstermiştir. Ayrıca eksojen noradrenalin verildiğinde alımı bloke ettiklerinden maddenin toksiditesini de arttırmışlardır.

McNEILL ve BRODY ( 19) Bütün sistemlerde noradrenalinin etkisini potansiye eden Tripelenamine ,Dexchlorpheniramine, Promethazine ve Phenindamine'nin Noradrenalinin kardiyak fosforilas -a üzerine olan etkisini de potansiye edip etmediğini araştırmışlar ve burada da etkili olduklarını bulmuşlardır. Antihistaminikler tıpkı kokain gibi noradrenalinin kardiyak fosforilas üzerine etkisini potansiye etmekte ve bu potansiyasyon propranolol ile bloke olmaktadır. Yalnız Triprolidin noradrenalinin kardiyak fosforilas-a üzerine tesirini değiştirmemiştir. Bu maddenin noradrenalinin inotrop, kronotrop ve pressör tesirlerini de etkilemediği daha önce gösterilmiştir. Ayrıca burada kullanılan antihistaminikler izoproterenolün kardiyak fosforilas -a üzerine tesirini değiştirmemişlerdir. İzoproterenol organizmada tabii olarak bulunmadığına bunun için alım (uptake) mekanizması mevzuu bahis olmadığına göre bu beklenen bir neticedir.

ISAAC ve GOTH ( 12) Yaptıkları diğer bir çalışmada gene aynı hususu incelemişler, Tripelenamine, d-chlorpheniramine ve kokainin sıçanda noradrenaline olan pressör cevabı potansiye ettiklerini

bu bileşiklerin ve Phenindamine'in pressör cevap süresini uzattığını göstermişlerdir. D-chlorpheniramine, Phenindamine, Diphenhydramine, Tripelenamine ve (kokain) izole sıçan kalbinde noradrenalinin alımını inhibe etmişler ve aynı zamanda noradrenaline olan kronotrop cevabı arttırmışlardır. (Yalnız Phenindamine alımı (uptake' i) önlediği halde kronotrop tesiri potansiye etmemiştir). Diğer taraftan kokainden sonra artan kronotrop cevap Phenindamine ilâvesi ile değişmemiş, Tripelenamin veya Phenindamine izoproterenole olan kronotrop cevabı da etkilememişlerdir. Demekki antihistaminiklerin adrenerjik reseptörler üzerine bir tesiri yoktur, denmektedir. Burada da noradrenaline cevabı potansiye olması şöyle izah ediliyor: Antihistaminikler (ve kokain) noradrenalinin nöral membranda alımını (uptake' ini) önlerler ve reseptör sahasında aminin birikmesine yol açarak cevabın potansiye olmasını sağlarlar.

JOHNSON ve KAHN, Jr. ( 13 ) Antihistaminiklerle kokainin noradrenalin ,Tiramin ve Bretilyumun kardiyovasküler etkileri üzerine tesirlerini mukayeseli olarak incelemişlerdir. Köpekte kan basıncı, kalp hızı ve kalp kasılma gücü üzerine noradrenalin, Tiramin ve Bretilyumun tesirini incelemişler, Tripelenamine ve Chlorpheniramine'in tıpkı kokain gibi bu sistemlerde noradrenalinin tesirini potansiye ettiğini ,akseleratör sinir stimülasyonuna cevabı uzattığını ve Tiramin ile Bretilyuma olan cevabı inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Triprolidinin bu tesirleri bariz değildir. Kokain, Tripelenamin ve Chlorpheniramine'in aynı değilse bile çok benzer bir mekanizma ile tesir gösterdikleri neticesine varmışlar ve bunun için şöyle bir hipotez ileri sürmüşlerdir: Adrenerjik nöron membranında noradrenalinin nöron içinde depo vazifesi gören vesiküllere taşınmasında yardımcı bir "taşıma yolu" (transfer site) mevcuttur. Aynı "taşıma yolu " Tiramini, noradrenalin açığa çıkardığı bu depo vesiküllere

taşımakta da vazife görmektedir. Kokain muhtemelen reversibl olarak bu "taşınma yolu" ile birleşmekte ve böylece noradrenalin alımına mani olmaktadır. Neticede nöron dışında noradrenalin birikmekte ve tesiri potansiye olmaktadır. Aynı şekilde "taşınma yolu" bloke olunca tiramin de vesiküllere ulaşamayacak ve noradrenalin açığa çıkaramıyacaktır. Bu hipotez FURCHGOTT ve Ark. ( 8 ) tarafından ortaya atılmıştır. Bazen eksojen olarak verilen noradrenaline cevap potansiye olduğu halde sinir stimülasyonu sonu görülen cevap (kalpte veya niktitan membranda) değişmemekte yalnız süresi uzamaktadır. Bunu da TRENDELENBURG (27) şöyle izah etmiştir: Eir dokuya injekte edilen noradrenalinin gösterdiği tesir yalnız o dokuda değil civar dokulardaki noradrenalinin alımı ile de ilgilidir. Diğer taraftan endojen olarak açığa çıkan aminin gösterdiği tesir ulaşabildiği reseptör sayısı ve bu reseptörlere bağlanma hızı ile ilgilidir. Alım (uptake) önlendiği zaman amin daha uzak reseptörlere gidebilir veya gitmeyebilir ve dolayısı ile tesiri artabilir veya artmayabilir. Bu sebeble alımın önlenmesikedi niktitan membranında cevabın potansiye olmasını sağlar fakat kalpteki kronotropik reseptörler için aynı durum mevcut değildir.

Noradrenalin ve tiramin için taşınma yolu aynı olabilir. Fakat bunların farklı olduğuna dair bulgular vardır. Noradrenalin potansiye eden bir madde tiraminin tesirini inhibe etmeyebilir. Muhtemelen gerek tiramin ve gerekse noradrenalin için birden fazla "taşınma yolu" mevcuttur.

Araştırmacılar bu yönden antihistaminikleri üç grupta toplamışlardır:

- 1- Tripelenamin ve chlorpheniramine: Noradrenalin potansiye eder ve tiramini inhibe ederler.
- 2- Triprolidine: Noradrenalin zayıf olarak potansiye eder, tiramini

etkilemez.

3- Diphenhydramine : Noradrenalini kokain kadar potansiye eder, tiramini etkilemez.

Bu son çalışmada ve diğerlerinde bilhassa işaret edilen husus şudurki, antihistaminiklerin noradrenalini potansiye edici tesirleri hiç bir şekilde antinuskarinik ve antihistaminik etkileri ile ilgili değildir.

VERMA ve Ark. ( 29) Elleri bir dakika süre ile buzlu suda bırakılan hastalarda normal olarak pressör bir cevap görmüşler ve bunun hayvanlardaki afferent sempatik sinir stimülasyonuna tekabül ettiğini bildirmişlerdir. Fakat 15 gün süre ile Mepyramine verilen hastalarda bu cevabın azaldığı görülmüş halbuki aynı hastalarda eksojen olarak verilen noradrenaline cevap değişmemiştir. Muhtemelen Mepyramin insanlarda bir miktar adrenerjik nöron blokajı yapmaktadır. Mepyramin aynı zamanda guanethidine 'nin tesirini de kısmen önlemekte ve tersine çevirmektedir. Yani onun kısmî veya zayıf bir antagonistidir.

SETHİ ve Ark. ( 24) ise antihistaminiklerin katekolaminlerin üzerinde şimdiye kadar anlatılanların aksi yönde bir tesiri olduğunu göstermişlerdir. İzole sıçan aort şerhinde ve izole sıçan vesicula seminalis 'inde Antazoline ve Mepyramine'nin adrenaline ve noradrenalinin tesirlerini kompetitif olarak bloke ettiklerini göstermişlerdir. Antazoline köpekte ufak dozlarda adrenaline olan cevabı azaltmış , noradrenaline olan cevabı potansiye etmiştir. Fakat genel olarak ufak dozlarda adrenalini ve noradrenaline olan cevabı arttırmış, yüksek doz adrenalini ve noradrenaline cevabı depresye etmiştir. Aynı zamanda izopropil noradrenalinin depressör ve tiraminin pressör cevaplarında azaltmıştır.

Mepyramin ise ufak dozlarda adrenalinin ve noradrenaline cevabı potansiye ettiği halde yüksek dozlarda ~~inhibe~~ etmiştir. Aynı şekilde izopropilnoradrenalinin depressör tesirini ufak dozları potansiye, yüksek dozları deprese etmiştir.

Tiraminin pressör cevabını ise deprese etmiştir. Burada kompetitif bir antagonizmadan bahsedilemiyor. İntakt rekraktör penis adalesinde Antazoline indirekt stimülasyonu inhibe etmiştir. Yalnız bir deneyde potansiye etmiştir. Eksojen noradrenalin ve adrenaline cevabı potansiye etmiş yalnız bir deneyde inhibe etmiştir.

Mepyramin indirekt stimülasyonu inhibe etmiş yalnız iki deneyde hafif potansiyasyon görülmüştür. Adrenalin ve noradrenaline cevabda ise adrenalinin noradrenalinden fazla olmak üzere her ikisine olan cevabı da potansiye etmiştir. Bu neticeler lokal anestetik ve veya adrenerjik nöron bloke edici tesire bağlı olabilir denmektedir. İzole sıçan fundal stripte ise Antazoline bizzat hafif spazmojen etki göstermiş, adrenalin, noradrenalin ve isopropilnoradrenalinin rölaşman yapıcı tesirlerini de inhibe etmiştir. Mepyramine de aynı preparatta doza bağlı spazmojen bir tesir göstermiştir. Ufak dozlarda adrenalin, noradrenalin ve isopropilnoradrenalinin rölaşman yapıcı tesirini potansiye etmiş yüksek dozlarda ise etkilememiştir.

GOKHALE ve Ark. ( 9 ) Guanethidine verilen köpekte Mepyramine'nin bariz depressör tesir gösterdiğini ayrıca bilateral karotit oklüzyonuna olan pressör cevabı kısmen restore ettiğini bulmuşlardır. Guanethidine'den sonra potansiye olmuş olan adrenalin ve noradrenaline cevap ise Mepyramine verildiğinde kısmen azalmıştır. Promethazine ise guanethidine'nin bloke edici tesirini etkilememiştir.

STONE ve Ark. ( 26 ) Kokain ve tripelenaminin kedide guanethidine'nin sempatik blokaj yapıcı etkisini önlediğini fakat farede katekolamin depolarını boşaltıcı tesirine mani olamadıklarını göstermişlerdir.

Bütün bu literatür doneler, antihistaminiklerin adrenerjik mekanizmayı bir dereceye kadar etkilediklerini göstermektedir. Ancak bu etkilemenin şekli değişik preparatlarda oldukça geniş bir varyasyon göstermekte, hatta muhtelif müelliflerin çalışmalarına göre farklı istikametlerde olmaktadır.

Bu neticelere biraz daha aydınlık vermek maksadı ile değişik in vivo ve in vitro farmakolojik preparatlarda, Antazoline'nin adrenerjik mekanizmayı nasıl etkilediğini göstermek maksadı ile bu çalışma plânlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Deneylere esas olarak , antihistaminiklerin katekolaminlerle etkileşmesini incelemek maksadı ile başlanmıştır. Fakat elde edilen neticeler gene antihistaminik bir madde olan Antazoline'nin muhtelif dokularda hem katekolaminlerle etkileşmesini incelemek hemde bu maddenin düz kaslar üzerinde bizzat gösterdiği tesiri araştırmak üzere geliştirilmiştir.Yapılan deneyleri bir kaç grupta toplamak uygun olur.

1- Kedide yapılan in situ deneyler:

Bu deneyler her iki seksten ,vücut ağırlığı 1.5 Kg ile 3.3 Kg. arasında değişen toplam olarak 39 kedi üzerinde yapılmıştır. Hayvanlar eter ile indüksiyondan sonra İ.V yolla verilen chloralose ( 80 mg / Kg ) ile anesteziye edilmiştir. Boyun orta hattı üzerinden yapılan bir insizyon ile trakea ve sol karotis arter ortaya çıkarılmıştır. Sağ tarafta femoral ven İ.V injeksiyonlar için ince bir polietilen kateterle kanüle edilmiş ve bir perfüzyon sistemine bağlanmıştır. Perfüzyon mayii olarak fizyolojik tuzlu su solüsyonu kullanılmıştır. Trakea kanüle edilerek takriben 50 ml. enspirasyon havası verebilen bir sun'i solunum pompasına bağlanmıştır. Sol karotis arter polietilen kateterle kanüle edilerek cıva manometresine bağlanmıştır.Bu son işlemden önce İ.V yolla 500 ü/kg heparin verilerek kan kuagülasyonuna mani olunmuştur.Bazı deneylerde sağ servikal süperiyor sempatik ganglion çıkarılmıştır. Sağ niktitan membran ince bir naylon iplikle tragus hizasından bağlanmış ve özel bir halka sisteminden geçirilerek bir izotonik frontal levveye bağlanmıştır. Bütün bu tecrübelerde frontal levyenin magnifikasyonu sabit tutulmuş ve kas üzerine 3 gr. lık bir pasif gerginlik tabik edilmiştir. Eksite hayvanlarda ,bilhassa

niktitan membrana ait trasenin muntazam olmasını sağlamak maksadı ile hayvana 10-30 mg/kg Flaxedil verilmiştir. Cevaplar isli kağıt üzerine kaydedilmiştir. Bir grup deneyde reserpinize edilmiş kedi kullanılmıştır. Reserpin ( Serpasil) ilk gün 0.5 mg/kg ,ikinci ve üçüncü günler 1 mg/kg olmak üzere total 2.5 mg/kg ve İ.P yolla tatbik edilmiş ,dördüncü gün hayvanlar tecrübeye tâbi tutulmuştur.

## 2- İzole tavşan aortunda yapılan deneyler:

Deneyler her iki seksten vücut ağırlığı 1.5 - 1.75 kg arasında değişen toplam olarak 8 tavşandan alınan aort ~~şeritleri~~ üzerinde yapılmıştır. Hayvanlar hava embolisi ile öldürüldükten sonra hemen göğüs açılarak torasik aortun krostan itibaren 3-4 cm. uzunluğunda bir kısmı kesilerek oda sıcaklığındaki Krebs solüsyonuna konmuştur. İçindeki kan yıkandıktan ve üzerindeki yabancı dokular temizlendikten sonra Furchgott ve ~~Shadrakon~~ (7) metoduna göre spiral olarak kesilmiş, müteakiben 50 ml. hacmindeki bir izole organ banyosuna tesbit edilmiştir. Adelenin kontraksiyonları bir frontal izotonik kevyeye ile isli kağıda kaydettirilmiştir. Tecrübe süresince ortam ısı  $37^{\circ}\text{C}$ . muhafaza edilmiştir. Doku devamlı olarak % 95  $\text{O}_2$  + % 5  $\text{CO}_2$  temasına tâbi tutulmuştur.

Krebs solüsyonu şu şekilde hazırlanmıştır: ( gr/lt)

Na Cl : 6.9	Ca Cl <sub>2</sub> : 0.28	Na HCO <sub>3</sub> : 2.1	Na HPO <sub>2</sub> : 0.14
K Cl : 0.35	Mg Cl <sub>2</sub> : 0.11	Glucose : 2.0	

Preparat izole edildikten sonra 3-4 saat beklenmiş ve bu arada her yarım saatte bir defa yeni Krebs'le yıkanarak ekilibrasyonu temin edilmiştir.



### 3- İzole sıçan duodenumunda yapılan deneyler:

Bu grup deneylerde 120 - 200 gr. arasındaki ağırlıklarda dişi sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar dekapite edildikten sonra karnı açılarak duodenum pilordan itibaren 1-2 cm. uzunluğunda kesilmiş ve etrafındaki dokulardan ayrılarak oda sıcaklığındaki Tyrode solüsyonuna konmuştur. Barsak lumenindeki materyal bir kaç defa yıkanarak temizlenmiş ve duodenum 10 ml. hacmindeki bir izole organ banyosuna tesbit edilmiş ve kontraksiyonlar bir frontal izotonik levye ile ıslı kağıt üzerine kaydettirilmiştir. Tecrübe devamınca ortam ısısı  $37^{\circ}\text{C}$ . de muhafaza edilmiş ve doku devamlı olarak  $0_2$  temasına tâbî tutulmuştur.

Tyrode solüsyonu şu terkipte hazırlanmıştır:(gr/lt)

Na Cl	: 8.0	Na HCO <sub>3</sub>	: 1.0	Na HPO <sub>2 4</sub>	: 0.05	Ca Cl <sub>2</sub>	: 0.2
K Cl	: 0.200	MgCl <sub>2</sub>	: 0.1	Glucose	: 1.0		

Bu grup deneylerin bir kısmında reserpinize edilmiş sıçan kullanılmıştır. Reserpine deneyden 24 saat önce i.p olarak total 2.5 mg olmak üzere verilmiş ve ertesi gün bu sıçandan alınan duodenum ile deney yapılmıştır.

### 4- İzole perfüze kedi barsağında yapılan deneyler:

Her iki seksten 1.8-3.8 kg arasındaki ağırlıklarda total 14 kedide deneyler yapılmıştır. Hayvanlar İ.V yolla verilen pentobarbital sodium ile ( 30 mg/kg ) uyutulduktan sonra boyun orta hattı üzerinden yapılan insizyon ile trakea ortaya çıkarılmıştır. Trakea kanüle edilerek 50 ml.kadar inspirasyon havası verebilen bir solunum pompasına bağlanmıştır. Sağ femoral ven İ.V injeksiyonlar için ince bir polietilen kateter ile kanüle edilmiş ve bir perfüzyon sistemine bağlanmıştır.



Bütün maddeler baz ağırlıkları üzerinden hesaplanarak fizyolojik tuzlu su solüsyonu içinde hazırlanarak kullanılmıştır.

Cevaplar isli kağıt üzerinden milimetre cinsinden ölçülerek değerlendirilmiştir. Her grup deneye ait değerlerin ortalaması alınmış ve neticeler istatistiki olarak Student " T " testi ile değerlendirilmiştir.

NETİCELER

1- a) Pyribenzamine ve Neoantergan'ın Kedi Kan Basıncı ve Niktitan Membranında Adrenalin ile Etkileşmesi:

Bu seri tecrübede hayvana önce İ.V yolla Adrenalin ( 1. ~~µg~~/kg ve 3 ~~µg~~/kg ) verilerek arter basıncı ve niktitan membrandaki cevaplar tesbit edilmiştir. Müteakiben gene İ.V yolla Pyribenzamine ( 5 mg/kg ) ve Neoantergan ( 5 mg/kg ) verilmiş ve antihistaminik-tatbikinden 15 dakika sonra adrenalin. aynı dozlarda verilerek elde edilen cevaplar ölçülmüştür.

Pyribenzamine ile yapılan deneylerde ilaç arter basıncında yükselmeye sebep olmuş, fakat niktitan membranda bir değişiklik görülmemiştir. Arter basıncındaki artış 10 dakika kadar devam etmiştir. Pyribenzamine' i müteakip tatbik edilen adrenalinin niktitan membran üzerine olan etkisi gerek süre , gerekse magnitud bakımından sinyifikan olarak potansiye olmuştur. Buna mukabil arter basıncında sinyifikan bir değişiklik görülmemiştir. Bu seri tecrübeye ait neticeler toplu olarak TABLO I ' de hülâsa edilmiştir.

Neoantergan yalnız başına zerk edildiğinde arter basıncında bir düşmeye sebep olmuştur. Bu düşme 2 - 3 dakika zarfında normale dönmüştür. Aynı zamanda niktitan membranda uzun süreli hafif bir kasılmaya sebebiyet vermiştir. Neoantergan 'dan sonra 1 ~~µg~~/kg adrenalinin arter basıncına tesiri sinyifikan bir şekilde potansiye olmuş , buna mukabil niktitan membrandaki etkisinde sinyifikan potansiyasyon görülmemiştir. 3 ~~µg~~/kg adrenalinin gerek arter basıncı gerekse niktitan membranda tevlit ettiği tesirlerinde sinyifikan bir netice elde edilememiştir. Bütün bu neticeler TABLO II de hülâsa edilmiştir.