

190086

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOLİNESTERAZ İNHİBİSYONUNUN  
KAN BASINCI VE KAN BASINCI İLE İLGİLİ BAZI  
SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN  
OPİYATERJİK SİSTEMLE İLİŞKİSİ**

Farmakoloji Programı  
Doktora Tezi

Dr. Şule Oktay

ANKARA — 1983

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLİNESTERAZ İNHİBİSYONUNUN  
KAN BASINCI VE KAN BASINCI İLE İLGİLİ BAZI SİSTEMLER  
ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN OPIYATERJİK SİSTEMLE İLİŞKİSİ

FARMAKOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Dr. ŞULE OKTAY

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ: Doç. Dr. RÜŞTÜ ONUR

ANKARA - 1983

## İ Ç İ N D E K İ L E R

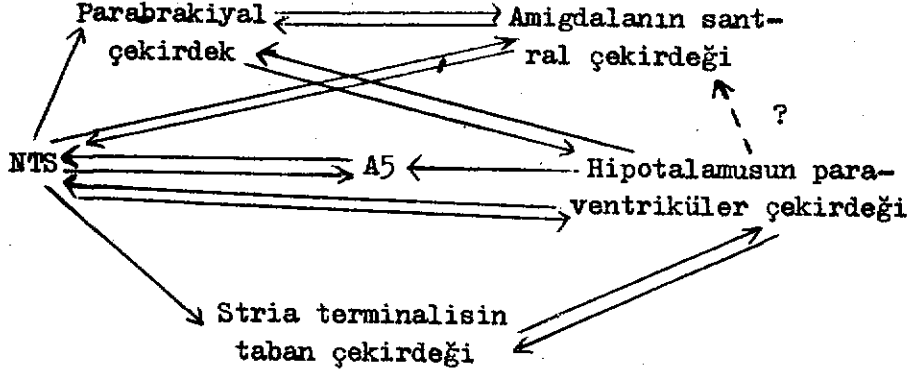
Bölüm 1: GENEL BİLGİLER.....	1
Opiyatların ve endojen opioid peptidlerin kardiyovasküler etkileri.....	3
Santral kolinerjik stimülasyonun kardiyovasküler etkileri.....	6
1) Asetilkolin ve diğer kolinerjik reseptör agonistlerinin kardiyovasküler etkileri....	6
2) Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri.....	7
3) Kolinerjik santral stimülasyonla ortaya çıkan kardiyovasküler etkilerin santral kökeni.....	9
Kolinerjik ve opiyaterjik sistemler arasındaki ilişkiler.....	11
Bölüm 2: ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14
Bölüm 3: BULGULAR.....	17
Bölüm 4: TARTIŞMA.....	30
Bölüm 5: ÖZET.....	37
Bölüm 6: KAYNAKLAR.....	38

## GENEL BİLGİLER

Genel olarak kan basıncının düzenlenmesinden iki ana faktör sorumludur: a) Total periferik damar direnci. b) Kalbin pompalama gücü. Ancak gerçekte durum daha karmaşıktır. Kan basıncında ani değişikliğe neden olan durumlarda çalışmaya başlayan önemli kontrol sistemleri vardır (Guyton ve diğ., 1981). Kan basıncındaki değişiklikten sonra birkaç saniye içinde üç sinirsel kontrol sistemi devreye girer: 1) Baroreseptörler. 2) Kemoreseptörler. 3) Beyin sapındaki vazomotor merkez. Daha sonraki birkaç dakika içinde başka kontrol sistemleri de çalışmaya başlar: 1) Strese bağlı gevşeme: Basınç çok yüksekse kan damarları yavaşça gevşer, çok düşükse tersi olur. 2) Renin - anjiyotensin sistemi: Basınç çok düşükse aktive olur. 3) Kapiller sıvının kompartman değiştirmesi: Basınç çok düşükse sıvı, dokular arasından kapillerler içine geçer, çok yüksekse tersi olur. Saatler ve günler içinde işler hale gelen diğer iki mekanizmadan biri aldosteron sistemidir ve kan basıncı düşükse işlerlik kazanır; diğeri ise renal kan hacmi - basınç kontrol sistemidir ve renal kan hacmine göre su ve tuz tutulumunun ayarlanması esasına dayanır.

Bütün bu mekanizmalar, SSS'ndeki kardiyovasküler merkezler tarafından kontrol ve koordine edilir. Santral kardiyovasküler kontrolün nöroanatmik temelleri kısaca şu şekilde özetlenebilir (Loewy ve McKellar, 1980): Omuriliğin intermediyolateral hücre kolonuna A5 katekolaminerjik hücre grubundan, rafe çekirdeklerinden, nukleus traktus solitarii (NTS)'den, Kölliker Fuse çekirdeğinden ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinden

inputlar gelir. Kan basıncının düzenlenmesinde otonomik merkez görevi gören bu supraspinal çekirdekler arasında yoğun bağlantılar vardır.



Bu çekirdeklerden stria terminalisin taban çekirdeği dışında hepsinin fizyolojik olarak kardiyovasküler düzenlemede katkıları gösterilmiştir. Bu sistemin bazı nörotransmitterleri bilinmektedir: Paraventriküler hipotalamik çekirdekten inen yolak esas olarak oksitosin, minör komponent olarak da vazopresin içerir. NTS'nin önbeyin uzantıları soliter kompleksin katekolaminerjik hücrelerinden çıkar ve adrenerjik veya noradrenerjik terminallere gider. Santral amigdaloid çekirdek, stria terminalisin taban çekirdeği, parabrakiyal çekirdek ve NTS'de enkefalin ve nörotensin içeren hücreler bulunur. Arteriyel baroreseptörlerden gelen ve hücre gövdeleri nodoz gangliyonda bulunan lifler 9. ve 10. kafa çiftleri içinde ilerler ve NTS'de sonlanırlar. Bu nöronlardaki transmitter kesin olarak bilinmemektedir. Ancak son zamanlarda L-glutamat'ın (Talman ve diğ., 1980; Reis, 1981) ve/veya P maddesinin (Gillis ve diğ., 1980; Helke ve diğ., 1980) baroreseptör aferentlerinde nörotransmitter olabileceği konusunda kanıtlar artmaktadır. Santral kardiyovasküler merkezlerde bulunan diğer nörotransmitterler arasında asetilkolin, anjiyotensin, serotonin ve muhtemelen VIP (vazoaaktif intestinal peptid) sayılabilir. Bu konuda yoğun araştırmalar sürmektedir.

Opiyatların ve endojen opioid peptidlerin kardiyovasküler etkileri:

Morfin ve benzeri ilaçların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri uzun zamandır araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalara göre bu etkiler deney hayvanının türüne, hayvanın uyanık veya anestezi altında oluşuna, anestezi ilacın tipine, opioid maddenin dozuna ve özelliklerine, uygulama şekline göre değişmektedir. Benzer farklılıklar opioid peptidlerle yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir.

Fennessy ve Rattray (1971), ürethanla anesteziye edilmiş sıçanlarda 0.01-100 mg/kg dozlarında iv olarak verilen morfinin ilk enjeksiyonunun hipotansiyon ve bradikardiye neden olduğunu ve bu cevaplara karşı taşiflaksi geliştiğini göstermişlerdir. Ancak, 10 ve 100 mg/kg dozlarında morfinin ikinci enjeksiyonu kan basıncını artırmıştır ve bu etki heksametonyum öndavisi ile veya omuriliğin tahrip edilmesiyle ortadan kalkmıştır. Bu nedenle araştırmacılar yüksek dozlarda morfinin santral sempatik tonusu artırdığını ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada, pentobarbitalle anesteziye edilmiş sıçanlara intrasisternal (is) olarak morfin, fentanil ve D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-enkefalinamid (DAME) verildiğinde düşük dozlarla presör etki elde edilmiş ve bu etkinin suni veya spontan solunumla değişmediği bildirilmiştir (Bellet ve diğ., 1980). Yüksek dozlarla ise sekonder hipotansiyon ve bradikardi görülmüş ve bu etki suni solunumla önlenmiştir. Yukimura ve arkadaşlarının (1981) benzer bir çalışmalarında ise DAME'in intraserebroventriküler (isv) olarak uygulanması uyanık sıçanlarda kan basıncını doza bağımlı şekilde artırırken,  $\alpha$ -kloralozla anesteziye edilmiş sıçanlarda düşürmüştür. Nalokson hipertansiyonu antagonize ettiği halde, hipotansiyonu etkilememiştir. Yine anestezi ajanı olarak  $\alpha$ -kloralozun kullanıldığı iki çalışmada çeşitli opioid peptidler ve morfin is olarak uygulanmış ve ilaca bağlı olarak değişmek üzere hipertansiyon veya hipotansiyonla birlikte bradikardi gözlenmiştir (Bolme ve diğ., 1978; Fuxe ve diğ., 1980). Burada ise nalokson hipotansiyon-

nu ve bradikardiyi önlemekte, hipertansiyonu önlememektedir (Fuxe ve diğ., 1980). Simon ve arkadaşları (1978), uyanık sıçanda propranololun, iv olarak verilen met-enkefalin ve lö-enkefalinin hipertansif etkilerini azalttığını, bu peptidler iv olarak verildiğinde gözlenen hipertansif cevapları ise değiştirmedğini bulmuşlardır.

Uyanık kediye iv olarak verilen morfinin vazopresör etkisi gangliyon blokörleri ve adrenerjik reseptör blokörleri ile önlenmiş, anestezi altındaki kedide ise morfin hipotansiyon oluşturmuştur (Kayaalp ve Kaymakçalan, 1966). Bu araştırmacılar morfinin presör etkisini vazomotor merkezlerin indirekt stimülasyonuna bağlamışlardır. Grundy (1971) benzer şekilde, çeşitli narkotik analjeziklerin, iv olarak uygulandıklarında, anesteziye kedide hipotansiyona neden olduklarını göstermiştir. Başka bir çalışmada, sedatif ve kas gevşetici ilaç verilmiş kedilerde iv olarak uygulanan morfin düşük dozda kan basıncını ve kalp hızını azaltırken, yüksek dozda buna zıt etki göstermiş, ancak bilateral adrenalectomi yapılmış kedilerde bu presör cevap gözlenmemiştir (Wallenstein, 1979). Feldberg ve Wei'nin (1977 ve 1978) çalışmalarına göre kedide morfinin lateral ventrikül veya 3. ventrikül içine uygulanması taşikardi ve hipertansiyon, 4. ventrikül içine uygulanması ise bradikardi ve hipotansiyon yapmaktadır.

Anesteziye köpekte DAME veya  $\beta$ -endorfinin sisterna magna içine uygulanması bifazik cevaba neden olmuştur; başlangıçta hipertansif etki, sonra daha uzun süren hipotansiyon ve bradikardi (Laubie ve diğ., 1977b). Bir başka grup araştırmacı ise iv olarak verilen  $\beta$ -endorfinin sadece hipotansiyon ve bradikardi yaptığını bildirmişlerdir (Moss ve Scarpelli, 1981). Köpeklerde görülen bu kan basıncı ve kalp hızındaki azalmanın vagal tonus artışıyla birlikte sempatik tonusta azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Laubie ve diğ., 1974 ve 1977a; Moss ve Scarpelli, 1981). Bazı araştırmacılar opiyatların ve opioid peptidlerin kardiyovasküler etki bölgeleri-

nin medulla oblongatada olduğunu bildirmişlerdir (Laubie ve diğ., 1974; Freye ve Arndt, 1979). Sonraları, morfin benzeri ilaçlar tarafından, vagal stimülasyon aracılığıyla oluşturulan bradikardi yönünden nukleus ambiguus'un önemli bir yapı olduğu bulunmuştur (Laubie ve diğ., 1979; Laubie ve Schmitt, 1980). Ayrıca köpekte morfinin adrenal medulladaki kromafin hücrelerden, indirekt etkiyle katekolamin salıverilmesine neden olduğu gösterilmiştir (Kayaalp ve Kaymakçalan, 1968).

Radyoreseptör bağlama yöntemleri ile SSS'nde opiyat reseptörlerinin varlığı on yıl kadar önce gösterilmiştir (Pert ve Snyder, 1973). Yapılan otoradyografik incelemelerde, sıçan beyinde opiyat reseptörlerinin, kardiyovasküler düzenlemede rolü olduğu bilinen merkezlerde (örn. NTS, nukleus komissuralis, nukleus interkalatus, nukleus ambiguus, nukleus orijinis dorsalis vagi, area postrema) yoğun olduğu bulunmuştur (Atweh ve Kuhar, 1977).

Opiyatlar ve opioid peptidlerin, kan basıncının kontrolunda önemli rol oynayan sempatik gangliyonlardaki aşırımı inhibe ettikleri gösterilmiştir (Pelikan, 1960; Kayaalp ve McIsaac, 1970; Forbes ve Dewey, 1976; Konishi ve diğ., 1981). Sempatik gangliyonlardaki kolinerjik sinapslarda presinaptik inhibitör opiyaterjik reseptörlerin varlığı kabul edilmektedir. Ayrıca adrenal medullada endojen opioid peptidlerin depolandıkları ve salıverildikleri de bilinmektedir (Lewis ve diğ., 1980).

Opiyaterjik sistemin kardiyovasküler düzenlemedeki yerini destekleyen diğer bir nokta, naloksonun insanda ve deney hayvanlarında çeşitli şok durumlarında (endotoksin şoku, hipovolemik şok, spinal şok, hipoglise-mik şok, kardiyojenik şok) kan basıncını yükseltmesidir (Faden ve Holaday, 1981; Holaday ve Faden, 1981; Huidobro-Toro ve Musacchio, 1981; Peters ve diğ., 1981). Köpeklerde hemorajik şokda kanda  $\beta$ -endorfin, met-enkefalin ve lö-enkefalin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Schölkens ve diğ., 1982).

Spontan hipertansif sıçanlarda opiyat reseptör antagonisti dipre-



norfinin kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (Yukimura ve diğ., 1981). Bu hayvanlarda ağırlı uyaranlara hassasiyetin de normotensif kontrollara göre daha az olduğu bulunmuştur (Saavedra, 1981). Bu da opiyaterjik sistemin hipertansiyon fizyopatolojisinde de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

### Santral kolinerjik stimülasyonun kardiyovasküler etkileri:

Direkt kolinerjik reseptör agonistleri ve antikolinesteraz (AKE) inhibitörleri ile SSS'nde kolinerjik stimülasyon, pek çok türde presör cevaba neden olur. Bu hipertansif etkinin muskarinik reseptörler aracılığı ile olduğuna dair yeterli sayıda kanıt vardır.

1) Asetilkolin ve diğer kolinerjik reseptör agonistlerinin kardiyovasküler etkileri: Elde edilen veriler çelişkili olmakla birlikte, tür farkı, ilacın dozu, uygulama yolu, enjeksiyon yapılan bölge ve anestezi dikkate alınırsa kolinerjik ilaçlar, muskarinik reseptörleri aktive ederek kan basıncını yükseltmektedir.

Kedi ve köpek: İlk defa 1935'de Suh, Wang ve Lim anesteziye köpekte is olarak enjekte edilen veya 4. ventrikül tabanına uygulanan asetilkolinin kan basıncını artırdığını bulmuşlardır. Bunu izleyen araştırmacılara göre anesteziye (Bhawe, 1958; Sinha ve diğ., 1967) veya uyanık (Lang ve Rush, 1973) köpeklerde ve uyanık kedilerde (Day ve Roach, 1977) isv asetilkolin enjeksiyonu hemen başlayan, geçici bir presör cevap oluşturmaktadır. Asetilkolin ve diğer kolinerjik reseptör agonistlerinin bu etkileri isv atropin uygulanmasıyla bloke edilmektedir (Sinha ve diğ., 1967; Lang ve Rush, 1973; Day ve Roach, 1977). Anesteziye kedide ise isv olarak verilen karbakol ile, atropin tarafından antagonize edilebilen hipotansif etki gözlenmektedir (Armitage ve Hall, 1967). Kolinerjik reseptör agonistleri kedi ve köpeğe santral yoldan uygulandıklarında, gözlenen hipertansif cevaba sıklıkla taşikar-

di eşlik etmektedir. Spesifik muskarinik ve nikotinik reseptör blokörleri ile yapılan deneyler, kolinerjik aktivasyonun kardiyovasküler stimulan etkilerinin santral muskarinik reseptörler aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir (Lang ve Rush, 1973).

Sıçan: Anesteziye sıçanda santral yoldan uygulanan asetilkolin kan basıncında ani bir artış oluşturmakta ve bu etki aynı yoldan atropin uygulanması veya spinal kord kesisiyle ortadan kaldırılmaktadır (Ozawa ve Uematsu, 1976; Krstic ve Djurkovic, 1978). Kalp hızında azalma veya artma gözlenmiş, bazı hayvanlarda ise kalp hızı değişmemiştir (Krstic ve Djurkovic, 1978). Anesteziye sıçanda is olarak (Ozawa ve Uematsu, 1976), uyanık sıçanda lateral ventrikül içine (Hoffman ve Phillips, 1976; Hoffman ve diğ., 1978) verilen karbakolün de hipertansif cevap ve bradikardi oluşturuca etkisi olduğu bildirilmiştir. Asetilkolinin hipertansif etkisinin santral yoldan uygulanan atropinle önlendiği halde, heksametonyumla değiştirilmemesi bu etkide santral muskarinik reseptörlerin rolü olduğunu göstermektedir (Krstic ve Djurkovic, 1978). Bu görüşü destekleyen diğcr bir gözlem metilatropin ön-tedavisinin iv olarak verilen arekolinin kan basıncını artırıcı etkisini önlemesidir (Buccafusco ve Spector, 1980).

İnsan: Nutt ve arkadaşlarının (1978) yaptıkları bir çalışmada, striatal kolinerjik hipofonksiyonu düzeltmek amacıyla, metilskopolamin ön-tedavisinden sonra subkütan olarak uygulanan arekolinin sistolik kan basıncında ve kalp hızında doza bağımlı şekilde artışa neden olduğu bildirilmiştir.

2) Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri: AKE inhibitörleri asetilkolinin hızlı inaktivasyonunu bloke ederek, kolinerjik terminallerden salıverilen nörotransmitterin etkisini uzatır ve artırır. SSS'ndeki sinapslarda efektif endojen beyin asetilkolinini artırarak presör cevaba neden olurlar ve bu etki atropinle veya beyin asetilkolininin hemikolinyum-3 tarafından tüketilmesiyle antagonize edilir. Çeşitli türler-

de bu etkide santral muskarinik reseptörlerin katkısını düşündüren veriler elde edilmiştir:

Kedi, köpek ve sıçan: AKE inhibitörleri kedide (Eickstedt ve diğ., 1955), köpekte (Bhawe, 1958; Lang ve Rush, 1973) ve sıçanda (Dirnhuber ve Cullumbine, 1955; Hornykiewicz ve Kobinger, 1956; Kayaalp, 1965; Brezenoff ve Jenden, 1969; Brezenoff, 1973; Caputi ve diğ., 1980; Brezenoff ve diğ., 1982) kan basıncını artırmaktadırlar. SSS'ne girebilenler bu etkiyi iv (Dirnhuber ve Cullumbine, 1955; Varagic, 1955; Kaul ve Grewal, 1968; Varagic ve Kazic, 1970; Brezenoff ve Rusin, 1974), isv (Lang ve Rush, 1973; Brezenoff ve Rusin, 1974; Caputi ve diğ., 1980), karotid arter içine (Krstic ve Varagic, 1965), sisterna magna içine (Hornykiewicz ve Kobinger, 1956) veya spesifik beyin bölgelerine (Brezenoff ve Jenden, 1969; Brezenoff, 1972; Buccafusco ve Brezenoff, 1980; Brezenoff ve diğ., 1982) uyguladıkları zaman gösterirler. Kan-beyin engelini geçemeyen kuarterner amonyum yapısındaki AKE inhibitörleri ise iv olarak verildiklerinde kan basıncını ya çok hafif artırırlar (Varagic, 1955; Hilton, 1961; Varagic ve Beleslin, 1962) veya hiç artırmazlar (Varagic, 1955; Hornykiewicz ve Kobinger, 1956). Ancak santral yoldan uyguladıkları zaman presör etki gösterirler (Hornykiewicz ve Kobinger, 1956; Brezenoff, 1972; Buccafusco ve Brezenoff, 1979). AKE inhibitörlerinin presör etkileri hem anesteziye, hem de uyanık hayvanlarda oluşmaktadır. Bütün bu çalışmaların ortak bulgusu AKE inhibitörlerinin kardiyovasküler etkilerinin atropin tarafından antagonize edilmesidir. Atropinin bir kuarterner amonyum türevi olan metilatropinin iv olarak uygulanması ise, iv veya isv olarak verilen AKE inhibitörlerinin kardiyovasküler etkilerini değiştirmemektedir (Brezenoff, 1973; Kubo ve Tatsumi, 1979). Gözlenen bu presör etki santral muskarinik reseptörlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.

İnsan: Fizostigmin (Freeman ve Carmichael, 1936) ve propoksur (Vandekar ve

diğ., 1971)'un normal gönüllülerde kan basıncını artırdığı bildirilmiştir. Nattel ve arkadaşları (1979), non-kolinerjik ilaçlarla zehirlenen hastalara tedavi amacıyla iv olarak fizostigmin verdiklerinde 10 dakika içinde kan basıncında yükselme ve taşikardi gözlemişlerdir. Ayrıca fizostigminin Huntington koresi olan hastalarda striatal kolinerjik hipofonksiyonu düzeltmek amacıyla kullanılması sırasında taşikardi ve hipertansiyon bildirilmiştir (Aquilonius ve Sjöström, 1971).

3) Kolinerjik santral stimülasyonla ortaya çıkan kardiyovasküler etkilerin santral kökeni: Torakolomber spinal segmentlerden daha üst düzeyde yapılan spinal kesi iv olarak verilen asetilkolin (Krstic ve Djurkovic, 1978), is olarak verilen karbakol (Ozawa ve Uematsu, 1976) veya iv olarak verilen oksotremorin (Walker ve Weetman, 1970), fizostigmin (Varagic, 1955) ve sarinin (Day ve Roach, 1977) kardiyovasküler etkilerini ortadan kaldırmakta, ya da büyük ölçüde azaltmaktadır. Bilateral vagotomi, bu ilaçların presör etkilerini değiştirmemektedir (Dirnhuber ve Cullumbine, 1955; Bhawe, 1958; Varagic ve Beleslin, 1962; Walker ve Weetman, 1970; Brezenoff ve Rusin, 1974; Ozawa ve Uematsu, 1976; Krstic ve Djurkovic, 1978). O halde kolinomimetiklerin kan basıncını yükseltici etkileri refleks bir etki değildir, SSS'nde direkt etki sonucu ortaya çıkmaktadır. Çapraz sirkülasyon deneyleriyle de, AKE inhibitörleriyle oluşturulan presör cevabın beyinde atropine hassas bölgelerin stimülasyonundan kaynaklandığını gösteren sonuçlar alınmıştır (Polet ve Schaepdryver, 1959).

AKE inhibitörlerinin santral etki bölgeleri orta beyinde veya kaudalindeki bölgelerde yer almaktadır (Brezenoff ve Rusin, 1974). Krstic ve Varagic (1965) sıçanda fizostigminin presör etkisinde fonksiyonel önemi fazla olan beyin bölgelerinin vertebral arterin kanlandığı bölgeler (medulla ve pons) olduğunu bildirmişlerdir. Eickstedt ve arkadaşlarına (1955) göre kedide de, AKE inhibitörlerinin kardiyovasküler etkilerinde beyin sapı

önemli bir rol oynamaktadır. Söz konusu etkiden sorumlu beyin sapı oluşumları kesinlikle bilinmemekle birlikte, olası bölgeler NTS ve lokus seruleusdur (Zandberg ve De Jong, 1977; Bird ve Kuhar, 1977).

Hipotalamusun kardiyovasküler düzenlemede rolü olduğu bilinmektedir (Pitts ve diğ., 1941; Morpurgo, 1968; Brody ve diğ., 1980). Kolinerjik agonistlerin kardiyovasküler etkilerinde de hipotalamusun yeri olduğunu düşündüren kanıtlar vardır (Varagic ve diğ., 1966). Örneğin çeşitli kolinerjik agonistlerin posterior hipotalamik çekirdek veya ventromediyal çekirdek içine enjekte edilmesi kan basıncında artışa neden olmaktadır (Brezenoff, 1972; Buccafusco ve Brezenoff, 1979).

Beyin asetilkolini baroreseptör refleksler üzerinde modülatör bir etkiye sahiptir ve refleks yayı üzerinde en az bir kolinerjik sinaps vardır (Rozeau ve diğ., 1968; Caputi ve diğ., 1980; Brezenoff ve diğ., 1982). Bu refleks yolakta yer alan kolinerjik reseptörler muhtemelen muskariniktir (Caputi ve diğ., 1980; Brezenoff ve diğ., 1982).

Kardiyovasküler cevapları oluşturmak üzere beyinden kaynaklanan kolinerjik impulslar, periferik sempatik aktiviteyi artırırılar (Eickstedt ve diğ., 1955; Walker ve Weetman, 1970). Santral muskarinik stimülasyondan sonra eferent nöronal aktivitenin kaydedilmesiyle direkt olarak sempatik aktivitenin arttığı gösterilmiştir (Varagic ve diğ., 1962; Stamenovic ve Varagic, 1970). Bilateral adrenalectomi, demedulasyon veya adrenal medullanın denervasyonu AKE inhibitörlerinin presör etkilerini değiştirmemektedir (Dirnhuber ve Cullumbine, 1955; Varagic, 1955; Hornykiewicz ve Kobinger, 1956; Kaul ve Grewal, 1968; Walker ve Weetman, 1970). Bu etkide adrenal katekolaminlerin katkısı yoktur veya çok azdır.

Kolinerjik ve opiyaterjik sistemler arasındaki ilişkiler:

Periferik kolinerjik kavşaklarda (örn. izole kobay myenterik pleksus-longitudinal kas preparatlarında) narkotik analjeziklerin ve opioid peptidlerin asetilkolin salıverilmesini presinaptik olarak azalttığı gösterilmiştir (Cox ve Weinstock, 1966; Harris ve diğ., 1969; Dewey ve diğ., 1976b). Santral kolinerjik sinapslarda da bu maddelerin periferdekine benzer etki gösterip göstermedikleri yoğun araştırmalara konu olmuştur. Bu araştırmaların sonuçlarına göre, çeşitli türlerde morfin ve benzeri narkotik analjezikler,  $\beta$ -endorfin ve enkefalinler tüm kortekste, sensorimotor kortekste, hipokampusta, nukleus akkumbenste ve globus pallidusta asetilkolin salıverilmesini inhibe ederek asetilkolin turnover hızını ( $TR_{ACh}$ ) azaltmaktadırlar (Beleslin ve Polak, 1965; Jhamandas ve diğ., 1970; Moroni ve diğ., 1977 ve 1978; Jhamandas ve Satak, 1980). İn vitro çalışmalarda enkefalinlerin kortikal asetilkolin salıverilmesini etkilememeleri, etki yerlerinin subkortikal düzeyde olduğunu düşündürmektedir (Jhamandas ve Elliott, 1980).

İsv olarak uygulanan kolinomimetik ilaçlar (örn. oksotremorin ve fizostigmin) analjezik etki gösterirler (Ireson, 1970; Harris, 1970). Bu etki atropinle bloke edildiği halde, atropin metilnitratla önlenmediğinden santral muskarinik reseptörler aracılığıyla oluşmaktadır. Antinosiseptif etki yönünden kolinomimetikler ve narkotik analjezikler arasında çapraz antagonizma olmadığını bildirenlerin (Ireson, 1970) yanı sıra, narkotik antagonistlerin kolinomimetiklere bağlı antinosiseptif etkiyi antagonize ettiklerini, ancak bunun ters stereoselektivite gösterdiğini, yani d-izomerlerinin daha etkili olduğunu bildirenler (Harris, 1970; Pedigo ve diğ., 1975; Dewey ve diğ., 1976a; Pedigo ve Dewey, 1981) vardır. Yine bu iki grup maddenin analjezik etkilerine karşı çapraz tolerans olmadığını (Harris, 1970) veya morfine toleran farelerde asetilkolinin antinosiseptif etkisinin azaldığını (Pedigo ve Dewey, 1981) bildirenler vardır. Analjezik dozda morfin

ve benzerleri korteks ve hippokampusta  $TR_{ACh}$ 'ni azalttikları halde, striatumda kataleptik dozlara kadar böyle bir etki göstermemişler, ayrıca bir non-anal jezik stereoizomer kortekste ve hippokampusta da  $TR_{ACh}$ 'ni değiştirmemiştir (Zsilla ve diğ., 1976). Bütün bu sonuçlar göz önüne alınarak asetilkolin ve morfinin farklı mekanizmalar aracılığıyla anal jezik etki yaptıkları, ancak morfin anal jezisinde kolinerjik bir komponentin katkısı bulunduğu düşünülebilir.

Morfinin hem periferik, hem de santral kolinerjik sinapslarda asetilkolin salıverilmesini inhibe ettiğinin belirlenmesinden sonra, narkotik abstinens sendromunun gelişmesinde "kolinerjik hipotez" ileri sürülmüştür. Buna göre, morfinin asetilkolin salıverilmesini inhibe edici etkisi birdenbire ortadan kalkınca kolinerjik nöronlardan aşırı asetilkolin salıverilmesi olacaktır ve bu da abstinens bulgularının bazılarında sorumludur. Narkotik antagonistlerin, morfinin asetilkolin salıverilmesini azaltıcı etkisini antagonize etmeleri bu hipotezi desteklemektedir (Jhamandas ve diğ., 1970). Daha sonra yapılan çalışmalarda morfin abstinens sendromunun gelişmesinde otonomik belirtilerin insidensinin atropin tarafından azaltıldığı, fizostigmin tarafından artırıldığı, non-otonomik belirtiler için bunun tam tersinin olduğu, kilo kaybı gibi fiziksel bağımlılık bulgularının bu ilaçlarca değiştirilmediği gösterilmiştir (Bhargava ve Way, 1972; Jhamandas ve diğ., 1973). Başka bir çalışmada ise atropin ve mekamilaminin, benzer şekilde hem otonomik belirtileri, hem de "jumping" davranışını azalttığı gösterilmiş ve narkotik abstinens sendromunda her iki tip kolinerjik reseptörün de aktive edildiği, ancak bunun "neden" olmadığı, bu sendromun gelişmesinde kolinerjik bir komponentin de bulunduğu ileri sürülmüştür (Jhamandas ve Dickinson, 1973).

Morfinin bilinen santral etkilerinden birisi de solunum depresyonudur. Tavşan ve köpeklerde fizostigmin ön-tedavisinin morfinin bu etkisi-

ni tamamen önlediği, beraberinde gözlenen anal jeziyi etkilemediği bulunmuştur (Weinstock ve diğ., 1980 ve 1981; Mueller ve diğ., 1982). Ayrıca 4. ventrikül tabanına uygulanan asetilkolinin solunumu stimüle ettiği bilinmektedir (Miller, 1949). Yazarlar morfinin solunumu deprese edici etkisini asetilkolin salıverilmesini azaltarak gösterdiğini iddia etmektedirler. Ameliyat sonrası, morfinin solunum üzerindeki etkisini sona erdirmeye, anal jeziyi önlemediği için narkotik antagonistlerin yerini fizostigminin alabileceğini bildirmişlerdir.

Santral kolinerjik ve opiyaterjik sistemler arasında kardiyovasküler parametreler yönünden de etkileşme söz konusudur. Laubie ve arkadaşları (1974), anesteziye köpekte dekstromoramidin hipotansif ve bradikardik etkilerinin, kan basıncını değiştirmeyen dozlarda, sisterna magna'ya uygulanan oksotremorin veya asetilkolin ve vertebral arter içine enjekte edilen fizostigmin tarafından ortadan kaldırıldığını veya tersine çevrildiğini ve atropinin bu antagonizmayı önlediğini bildirmişlerdir. Weinstock ve arkadaşları (1981) da tavşanlarda kan basıncını değiştirmeyen dozda fizostigmin infüzyonunun morfine bağlı hipotansiyonu tamamen önlediğini göstermişlerdir.

Bu çalışmanın amacı, santral kolinerjik ve opiyaterjik sistemlerin sıçanda kan basıncının düzenlenmesindeki rollerini ve bu iki sistem arasındaki ilişkiyi incelemektir.



## ARAÇ , GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 150-280 g ağırlığında, beyaz, erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar üretan (1.6 g/kg ip) ile anesteziye edildikten sonra trakea kanülü yerleştirildi. İv olarak ilaç enjeksiyonları için tek taraflı v. jugularis'e kateter yerleştirilip, heparin (1 mg/100 g v. ağ. iv) enjekte edildi. Yine tek taraflı a. carotis communis'e kateter yerleştirilerek kan basıncı bir basınç transdusörü (Statham P23AC) aracılığıyla poligrafı (Grass, Model 7B) yazdırıldı.

Santral ilaç enjeksiyonları için, deneyden önce tek taraflı olarak lateral beyin ventrikülü içine, bregmadan 2 mm posterior, sagittal sütürden 2 mm laterale, ucu kafatası yüzeyinden 4 mm aşağıda olacak şekilde polietilen kanül (Intermedic, PE 50, dış çapı 1 mm) yerleştirildi ve akrilik sement ile tespit edildi (Biswas ve Carlsson, 1977). Deneylerin sonunda metilen mavisi verilerek kanülün yeri kontrol edildi.

Bir grup hayvana deneyden en az 24 saat önce, eter anestezisi altında bilateral adrenalaktomi yapıldı. Bu hayvanlara deney gününe kadar % 1'lik tuzlu su içirildi.

Bir başka grup sıçanda, Gillespie ve Muir (1966)'in tarif ettikleri yönteme göre, vertebral kanal içine çelik çubuk yerleştirildi. Bunun için hayvanlar üretanla anesteziye edildikten sonra atropin (1.2 mg/kg ip) verildi. Trakea kanüle edilerek suni solunum pompasına bağlandı. Daha önce tarif edildiği gibi tek taraflı v. jugularis ve a. carotis communis'e kateter yer-

leştirilip hayvanlar heparinize edildikten sonra diğer taraftaki v. jugularis ve a. carotis communis bağlandı ve iki taraflı n. vagus kesildi. 2 mm çapında, servikal ve sakral spinal segmentlere uyan kısımları yalıtılmış bir çelik çubuk göz çukurundan sokularak vertebral kanal içine yerleştirildi. Bu çubuk bir elektrod görevi yaparken, ikinci elektrod olarak da femoral bölgede cilt altına yerleştirilen bir çelik iğne kullanıldı. Dolaşımın stabilize olması için 15-20 dakika beklendikten sonra elektriksel uyarının ön köklerdeki motor lifleri etkileyerek iskelet kaslarında kasılmalara neden olmasını önlemek için d-tubokürarin (0.5-1.0 mg/kg) iv olarak verildi. Üst lomber segmentlerin uyarıldığı, alt ekstremitelerde kasılmalar gözlenmesiyle anlaşıldı. D-tubokürarinin etkisinin yerleşmesi için 15 dakika beklendikten sonra çelik çubuk aracılığıyla pregangliyonik sempatik sinirler 10'ar dakika aralıklarla, 1'er dakika süreyle, 3 Hz'lik, 50 V'luk ve devam süresi 1 ms olan stimuluslarla uyarıldı (Yamaguchi ve Kopin, 1979). Bu şekilde, pregangliyonik sempatik liflerin uyarıldığını doğrulamak için, elektriksel uyarıya cevap olarak gözlenen hipertansif reaksiyonun heksametonyum (10 mg/kg iv) ile ortadan kaldırıldığı gösterildi (Şekil 1).



ŞEKİL 1- Santral sempatik stimülasyonla oluşturulan kan basıncı artışı. S- Elektriksel stimülasyon. C6- Heksametonyum, 10 mg/kg iv.

Son gurup dışında bütün deneylerde veriler ortalama kan basıncındaki  $[ (P_{\text{sist.}} + 2P_{\text{diast.}}) / 3 ]$  değişiklikler şeklinde ifade edildi. Santral sempatik stimülasyon yapılan deneylerde ise hipertansif cevap sırasında zaman zaman aritmiler olduğundan sistolik kan basıncındaki değişimler ölçüldü.

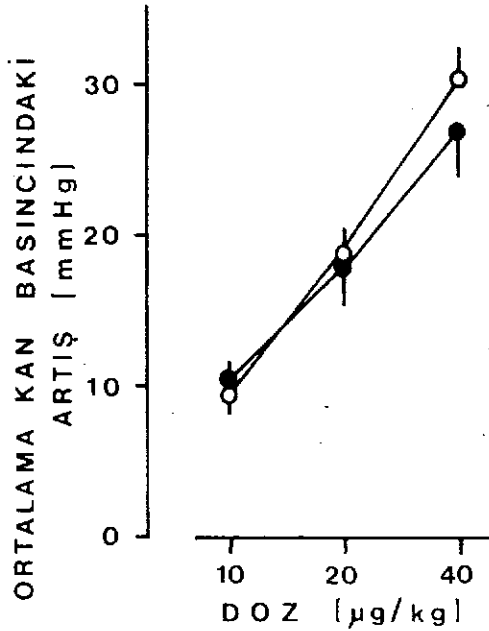
Deneylerde üretan (Aarhus), heparin (Liquemine, Roche), atropin sülfat (Merck), d-tubokürarin Cl (Lilly), heksametyum Cl (Squibb), morfin HCl (Verenigde Pharmaceutische Fabriken B.V.), nalokson HCl (Endo) ve fizostigmin salisilat (Burroughs Wellcome) kullanıldı. İlaçlar taze olarak fizyolojik tuzlu su içinde çözüldü. Fizostigmin solüsyonuna, okside olmasını önlemek amacıyla % 0.1'lik askorbik asit solüsyonundan % 1 oranında ilave edildi ve renkli şişede, buzdolabında saklandı. Kullanılan dozlar bütün ilaçlar için tuz şekilleri üzerinden hesaplandı. İsv olarak verilen ilaçlar 15 µl içinde verildi.

Veriler Student'in t-testi (eşleştirilmiş veya eşleştirilmemiş, tek yönlü veya çift yönlü) kullanılarak değerlendirildi. Değerler "ortalama  $\pm$  standart hata" şeklinde ifade edildi.

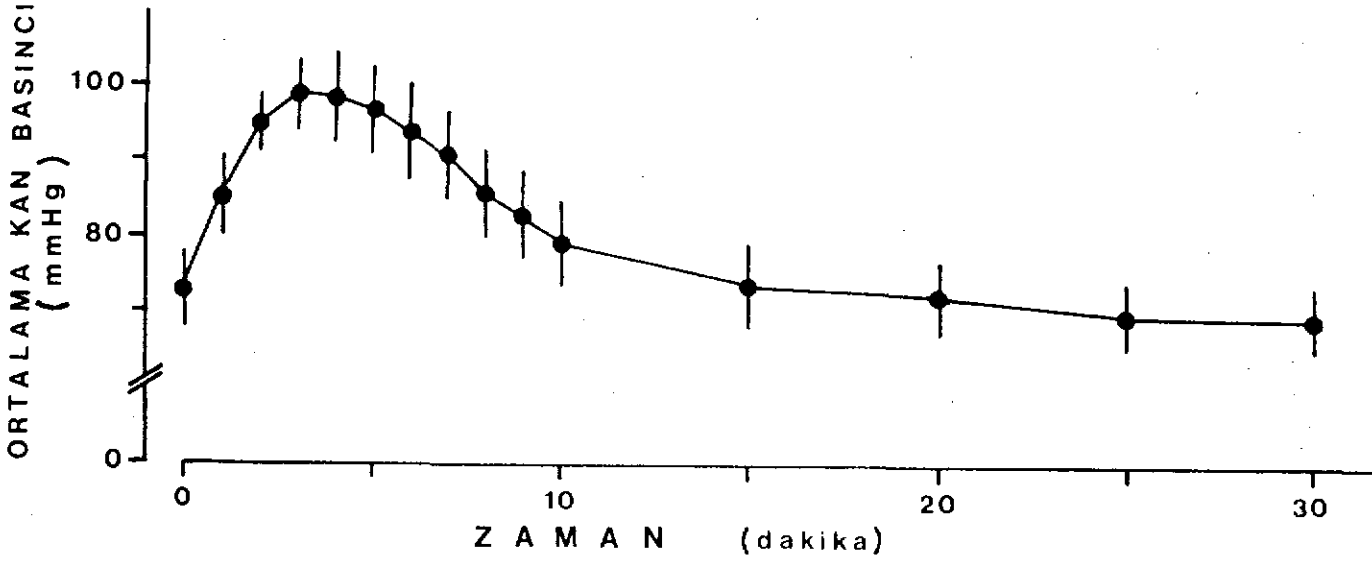
## B U L G U L A R

### 1. İntakt hayvanlarda fizostigminin kan basıncı üzerine etkileri:

İv olarak 10, 20 ve 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozlarında uygulanan fizostigmin arteriyel kan basıncını doza bağımlı şekilde artırmaktadır (Şekil 2). Ortalama kan basıncındaki artış, artan dozlar için sırasıyla  $9.6 \pm 1.2$ ,  $18.7 \pm 3.2$  ve  $30.5 \pm 3.2$  mmHg olarak bulunmuştur. Bu cevaplar yinelenebilir niteliktedir. Hipertansif etki 1-2 dakika içinde başlamakta ve doza bağlı olmak üzere 5-20 dakika devam etmektedir. Kullanılan en yüksek dozda maksimum cevaba ortalama 3. dakikada ulaşılmaktadır (Şekil 3).



ŞEKİL 2- İv olarak uygulanan fizostigminin doz-hipertansif cevap eğrisi. (o---o) Fizostigminin ilk enjeksiyonlarına verilen cevap, (●---●) ikinci enjeksiyonlara verilen cevap. n=10.



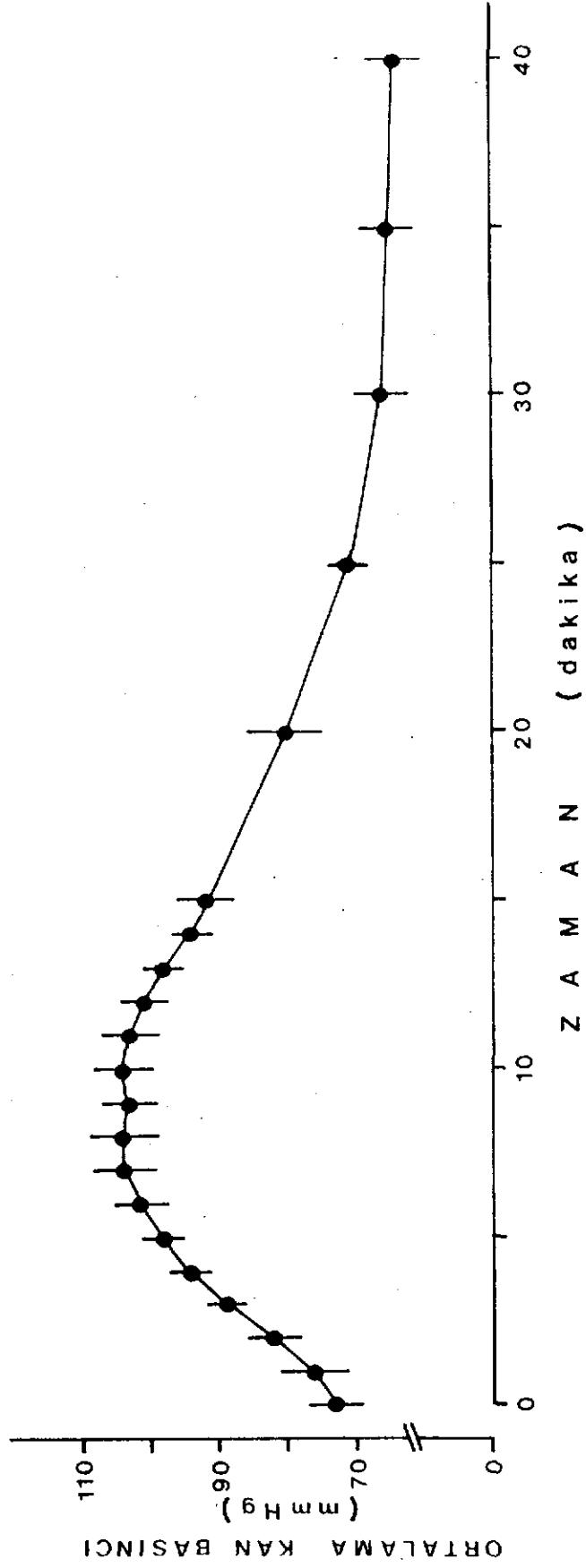
ŞEKİL 3- İv olarak verilen, 40 µg/kg dozundaki fizostigminin hipertansif etkisinin profili. n=10.

Fizostigmin, 15 µg dozunda, isv olarak verildiğinde de yinelenebilir hipertansif etki gözlenmektedir. Birinci enjeksiyon ortalama kan basıncında  $35.8 \pm 5.2$  mmHg'lık artışa neden olmuş, etki tamamen sona erdikten sonra yapılan ikinci enjeksiyon ise  $37.0 \pm 6.5$  mmHg'lık artış oluşturmuştur (n=10). Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Hipertansif etki enjeksiyondan sonra 2-3 dakika içinde başlamakta, maksimum etkiye ortalama 7. dakikada ulaşılmakta ve birkaç dakikalık bir platodan sonra etki azalmaktadır. Ortalama kan basıncı yaklaşık 30 dakikada başlangıç düzeyine dönmektedir (Şekil 4).

Bir grup hayvana (n=6) isv olarak 15 µl fizyolojik tuzlu su verildiğinde kan basıncında bir değişiklik gözlenmemiştir.

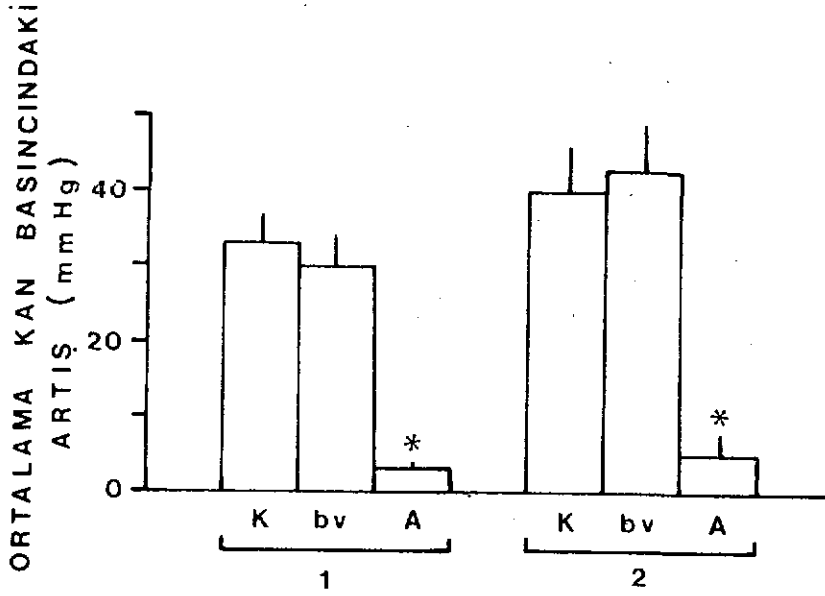
## 2. Bilateral servikal vagotomi veya bilateral adrenalectomi yapılmış sıçanlarda fizostigminin kan basıncı üzerine etkileri:

Fizostigmin (10, 20 ve 40 µg/kg iv) ile kontrol hipertansif cevaplar alınıp, kan basıncı başlangıç düzeyine döndükten sonra bilateral servikal vagotomi yapılmış ve 10-15 dakika sonra fizostigmin enjeksiyonları yinelenmiştir. Elde edilen cevaplar, kontrollardan farklı değildir (Şekil 5).



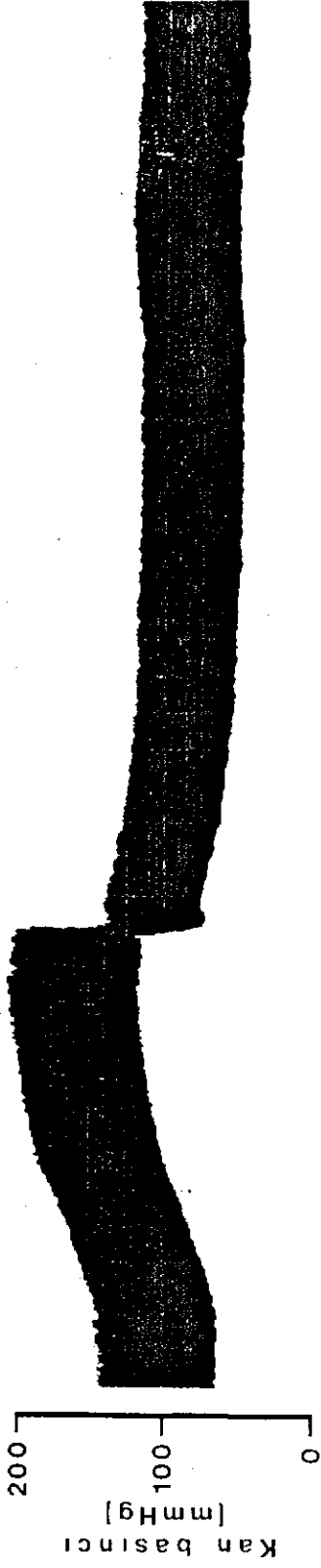
ŞEKİL 4- İsv olarak verilen, 15 µg dozundaki fizostigninin hipertansif etkisinin profili. n=10.

Atropin (2 mg/kg iv)'den sonra 40 µg/kg dozunda fizostigminin hipertansif etkisi tamamen ortadan kalkmıştır (Şekil 5). Benzer deneyler bir başka grup hayvanda isv olarak verilen fizostigmin (15 µg) ile yinelenmiş, aynı şekilde hipertansif etkinin bilateral servikal vagotomi ile değişmediği halde, atropin tarafından tamamen önlendiği ve ortadan kaldırıldığı gözlenmiştir (Şekil. 5 ve 6).



ŞEKİL 5- Bilateral vagotomi (bv) veya atropin (2 mg/kg iv) ön-tedavisi yapılmış (A) sıçanlarda fizostigminin hipertansif etkisi. K- Kontrol hipertansif cevap. 1- Fizostigmin 40 µg/kg iv, n=8. 2- Fizostigmin 15 µg isv, n=5. (\*)- Kontrolden fark, istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01).

Bilateral adrenalectomi yapılmış sıçanlarda iv veya isv olarak uygulanan fizostigminin hipertansif etkileri intakt hayvanlardakinden farklı bulunmamıştır (Tablo 1).



ŞEKİL 6- İsv olarak verilen, 15 µg dozundaki fizostigminin hipertansif etkisini gösteren bir trase örneği. F- Fizostigmin. A- Atropin (2 mg/kg iv).

TABLO 1- Bilateral adrenalektomi yapılmış sıçanlarda iv veya isv olarak uygulanan fizostigminin hipertansif etkileri. İ- İntakt hayvanlarda. BA- Bilateral adrenalektomi yapılmış olanlarda.

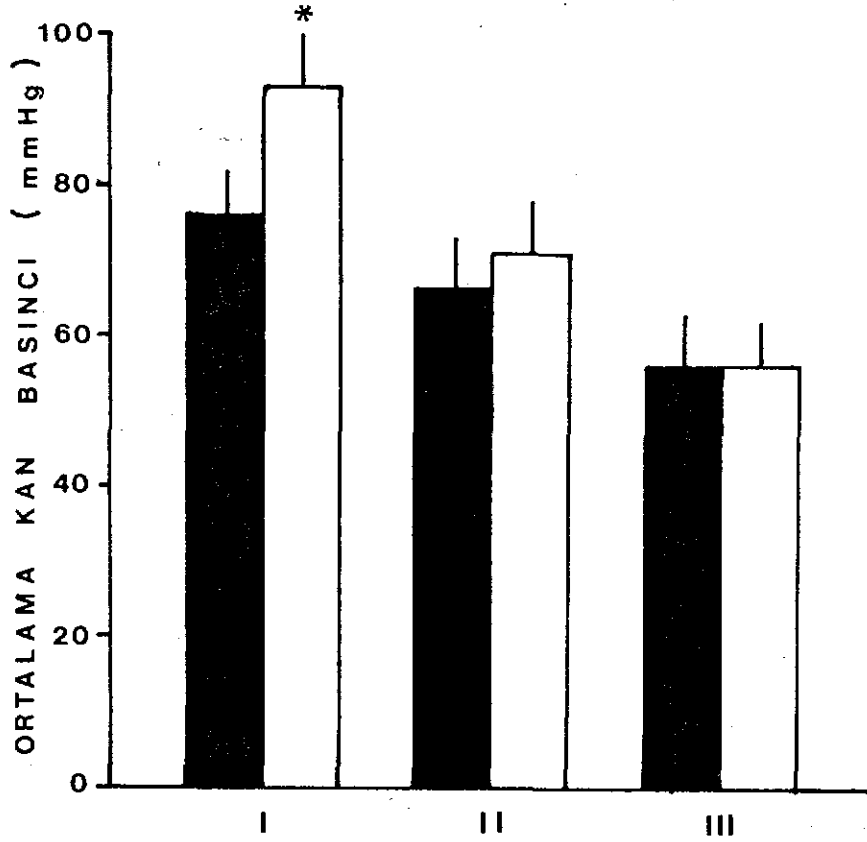
Fizostigminin dozu ve uygulama yolu	Ortalama kan basıncındaki artış (mmHg)		t	p
	İ	BA		
40 µg/kg iv (n=10)	30.5 ± 3.2	29.2 ± 2.9	0.2568	A.D.
15 µg isv (n=10)	35.8 ± 5.2	38.0 ± 5.2	0.2993	A.D.

A.D.- İstatistiksel olarak anlamlı değil.



3. Morfin ve naloksonun kan basıncı üzerine etkileri:

Morfinin (2 mg/kg iv) ilk enjeksiyonu ortalama kan basıncında  $17.6 \pm 6.6$  mmHg'lık bir artışa neden olmuştur. Bu etki tamamen sona erdikten sonra yapılan 2. ve 3. morfin enjeksiyonları ise kan basıncını değiştirmemiştir (şekil 7). Atropin (2 mg/kg iv) ön-tedavisi yapılmış hayvanlarda, morfinin ilk enjeksiyonu yine hipertansif etki oluşturmuş, bu etki sona erdikten sonra yapılan ikinci morfin enjeksiyonu 3 sıçanda ortalama kan basıncını artırmış, 4 sıçanda azaltmış ve değişmelerin ortalamasının kontrolde farkı anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).



şEKIL 7- İv olarak verilen, 2 mg/kg dozundaki morfinin ortalama kan basıncına etkisi. İçi dolu sütünlar morfinden önceki, içi boş sütünlar ise sonraki ortalama kan basıncını göstermektedir. Yatay eksendeki rakamlar birinci (I), ikinci (II) ve üçüncü (III) morfin enjeksiyonlarını ifade etmektedir. n=9. (\*)- İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.025$ ).

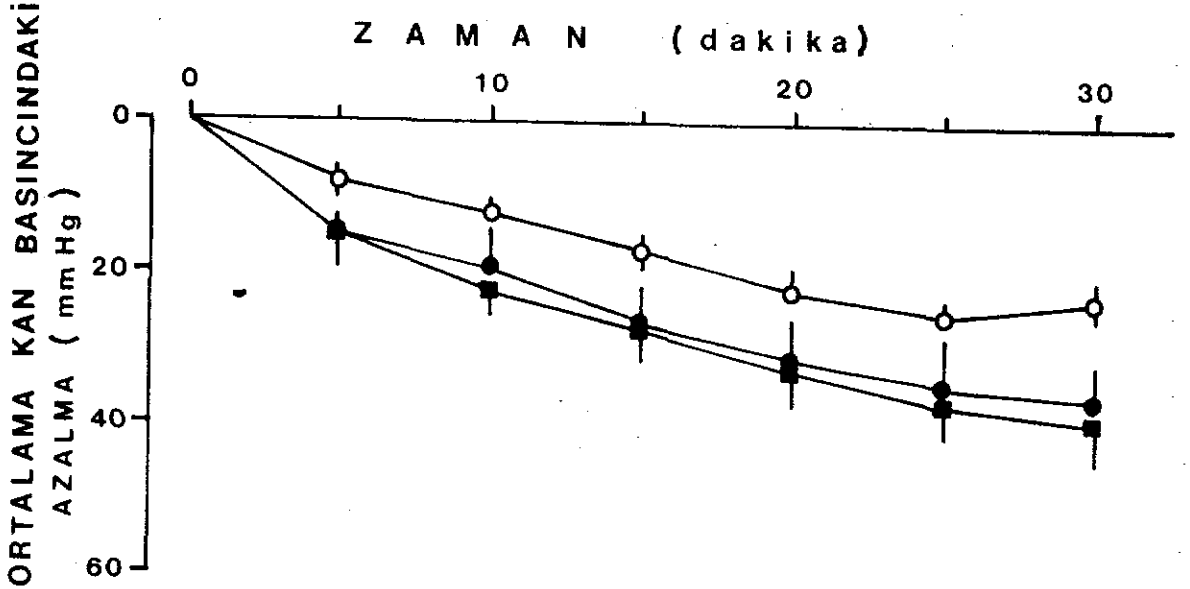
TABLO 2- İv olarak verilen morfinin (2 mg/kg) ortalama kan basıncına etkileri. A- Atropinsiz hayvanlarda. B- Atropin (2 mg/kg iv) ön tedavisi yapılmış hayvanlarda.

Morfin enjeksiyonu	Ortalama kan basıncındaki değişiklik (mmHg)		t	P
	A (n=9)	B (n=7)		
1. enj.	+ 17.6 ± 6.6	+ 18.4 ± 4.6	0.0942	A.D.
2. enj.	+ 4.8 ± 2.6	- 3.6 ± 4.9	1.6153	A.D.

A.D.- İstatistiksel olarak anlamlı değil.

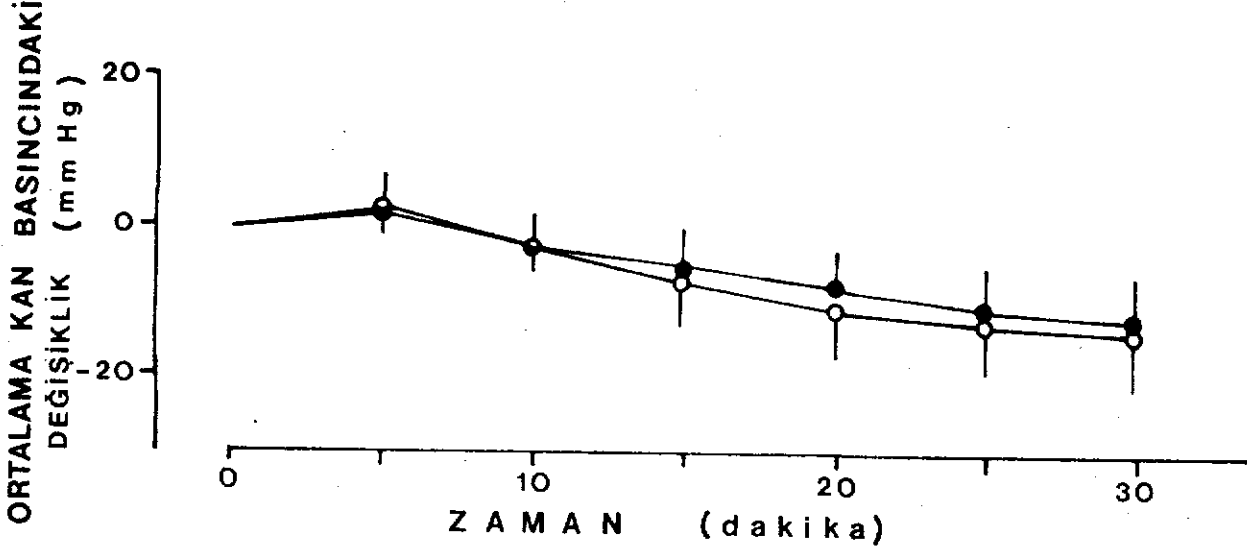
D-tubokürarin (0.1-0.2 mg/kg iv) verilip suni solunum uygulanan bir grup sıçanda (n=4) ise, morfinin iv olarak verilmesiyle hipertansif cevap oluşmamıştır.

İsv olarak verilen morfin (10, 50 ve 100 µg), doza bağımlı bir şekilde hipotansiyona neden olmaktadır. Bu etki 5. dakikada belirgin olmakta, ortalama 30. dakikada maksimuma ulaşmaktadır (Şekil 8).



ŞEKİL 8- İsv olarak verilen 10 (o—o), 50 (●—●) ve 100 µg (■—■) morfinin ortalama kan basıncına etkileri. Yatay eksen morfin enjeksiyonundan sonra geçen zamanı göstermektedir. n=5.

Nalokson (3 mg/kg) iv olarak verildiğinde kan basıncında bir değişikliğe neden olmamıştır (ortalama kan basıncı naloksondan önce  $65.5 \pm 5.2$  mmHg, sonra ise  $65.3 \pm 5.2$  mmHg olarak bulunmuştur, n=10). Naloksonun 15 veya 50 µg dozlarında isv olarak verilmesi de kan basıncını anlamlı bir şekilde değiştirmemiştir (Şekil 9).

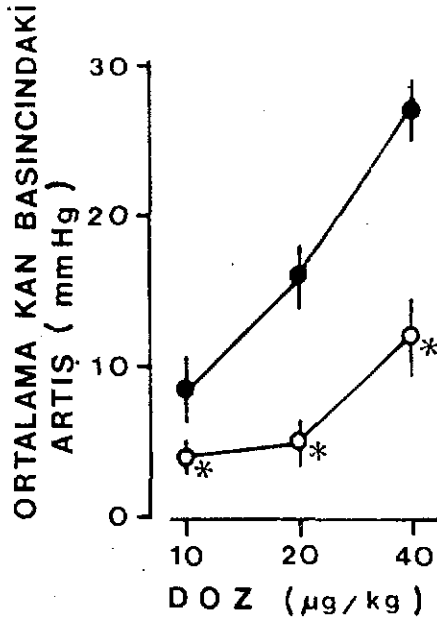


ŞEKİL 9- İsv olarak verilen 15 (o—o) ve 50 µg (●—●) naloksonun ortalama kan basıncına etkileri. Yatay eksen nalokson enjeksiyonundan sonra geçen zamanı göstermektedir. n=5.

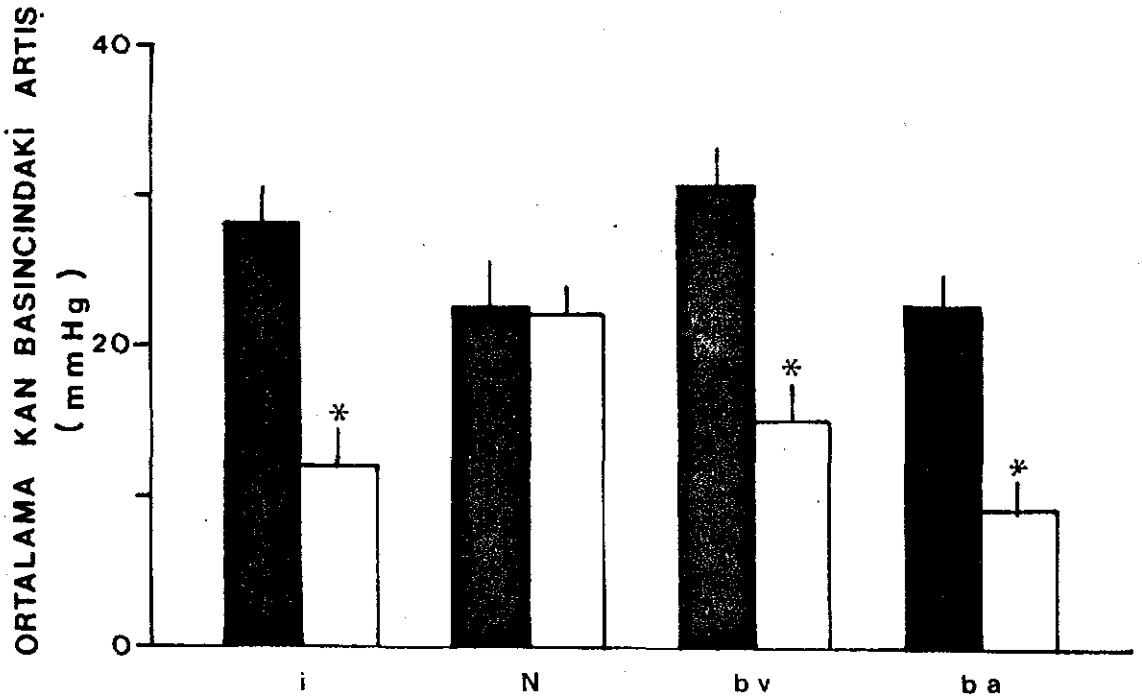
#### 4. Morfin ve fizostigminin kan basıncı ile ilgili etkileşimleri:

Bir grup hayvanda iv olarak verilen fizostigmin ile hipertansif cevaplar gözlemlendikten sonra morfin (2 mg/kg iv) verilmiştir. 15 dakika sonra fizostigmin enjeksiyonları yinelenildiğinde hipertansif etkinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe olduğu görülmüştür (Şekil 10).

Morfinin fizostigmine bağlı hipertansif cevabı inhibe edici etkisi morfenden 15 dakika önce verilen nalokson (3 mg/kg iv) tarafından önlenmektedir (Şekil 11). Bilateral vagotomi veya bilateral adrenalectomi yapılmış sıçanlarda morfinin bu inhibitör etkisi intakt sıçanlardakinden farklı bulunmamıştır (Şekil 11).

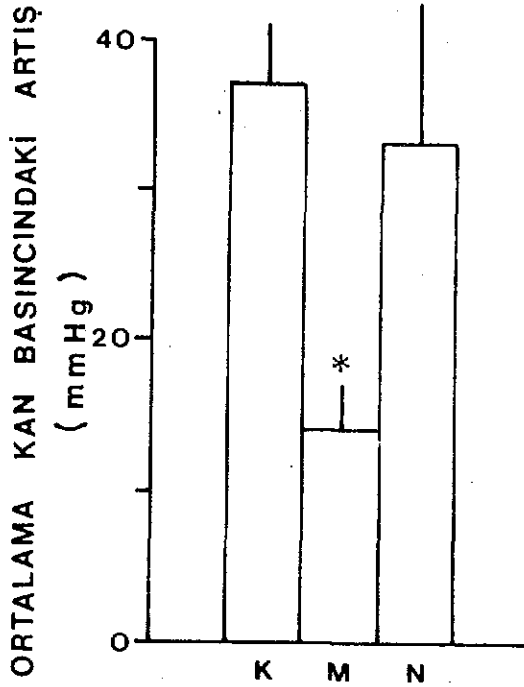


ŞEKİL 10- İv olarak verilen fizostigminin hipertansif etkisine ilişkin doz-cevab eğrileri, (●—●) morfinden (2 mg/kg iv) önceki ve (○—○) sonraki cevaplar. n=10. (\*)- İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.025$ ).



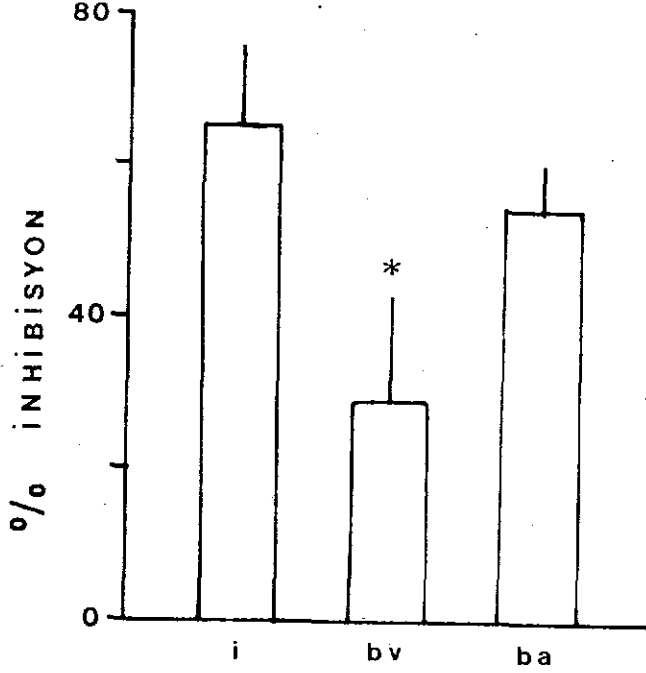
ŞEKİL 11- İv olarak verilen 40 µg/kg dozundaki fizostigminin (i) intakt hayvanlarda (n=10), (N) nalokson (3 mg/kg iv) almış intakt hayvanlarda (n=6), (bv) bilateral vagotomi (n=7) veya (ba) bilateral adrenalectomi (n=5) yapılmış hayvanlarda morfinden önce (içi dolu sütunlar) ve morfinden sonraki (içi boş sütunlar) hipertansif etkisi. (\*)- İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.0025$ ).

Diğer bir grupta, isv olarak uygulanan fizostigminin (15 µg) hipertansif etkisi sona erdikten sonra morfin (2 mg/kg iv) verilmiştir. 15 dakika sonra tekrar fizostigmin uygulandığında hipertansif etkide istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon gözlenmiştir (Şekil 12). Bu hayvanlara nalokson (3 mg/kg iv) verilip fizostigmin enjeksiyonu yinelendiğinde fizostigminin kan basıncını artırıcı etkisinin morfinden önce gözlenen etkiden farklı olmadığı görülmüştür (Şekil 12).



ŞEKİL 12- İsv olarak verilen 15 µg dozundaki fizostigminin hipertansif etkisi. K- Kontrol cevap. M- Morfinden (2 mg/kg iv) sonraki cevap. N- Naloksondan (3 mg/kg iv) sonraki cevap. n=12. (\*)- İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.0005).

Morfinin isv olarak verilen fizostigmine bağlı hipertansif cevabı inhibe edici etkisi bilateral adrenaektomi yapılmış sıçanlarda intakt hayvanlardakinden farklı bulunmamıştır (Şekil 13). Morfinin bu inhibitör etkisi bilateral vagotomi yapılan hayvanlarda % 28.8 ± 13.6 olarak bulunmuştur ve bu inhibisyon derecesi intakt hayvanlardakinden (% 64.6) istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır (Şekil 13).



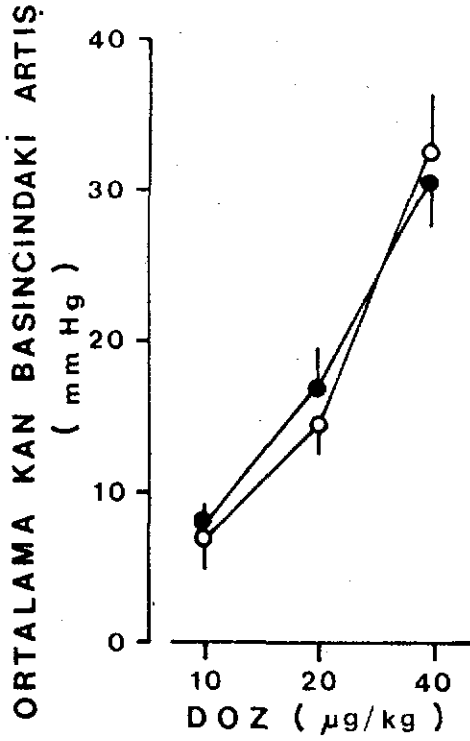
ŞEKİL 13 - Morfinin (2 mg/kg iv) fizostigmine (15 µg isv) bağlı hipertansif cevapları inhibe edici etkisi (% inhibisyon olarak). i- İntakt hayvanlarda (n=12). bv- Bilateral vagotomi yapılmış hayvanlarda (n=10). ba- Bilateral adrenalectomi yapılmış hayvanlarda (n=5). (\*)- İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.025$ ).

Morfin ve fizostigmin etkileşmesinin incelendiği bu deneylerde, fizostigminden sonra verildiğinde, morfinin hipertansif etkisi gözlenmemiştir.

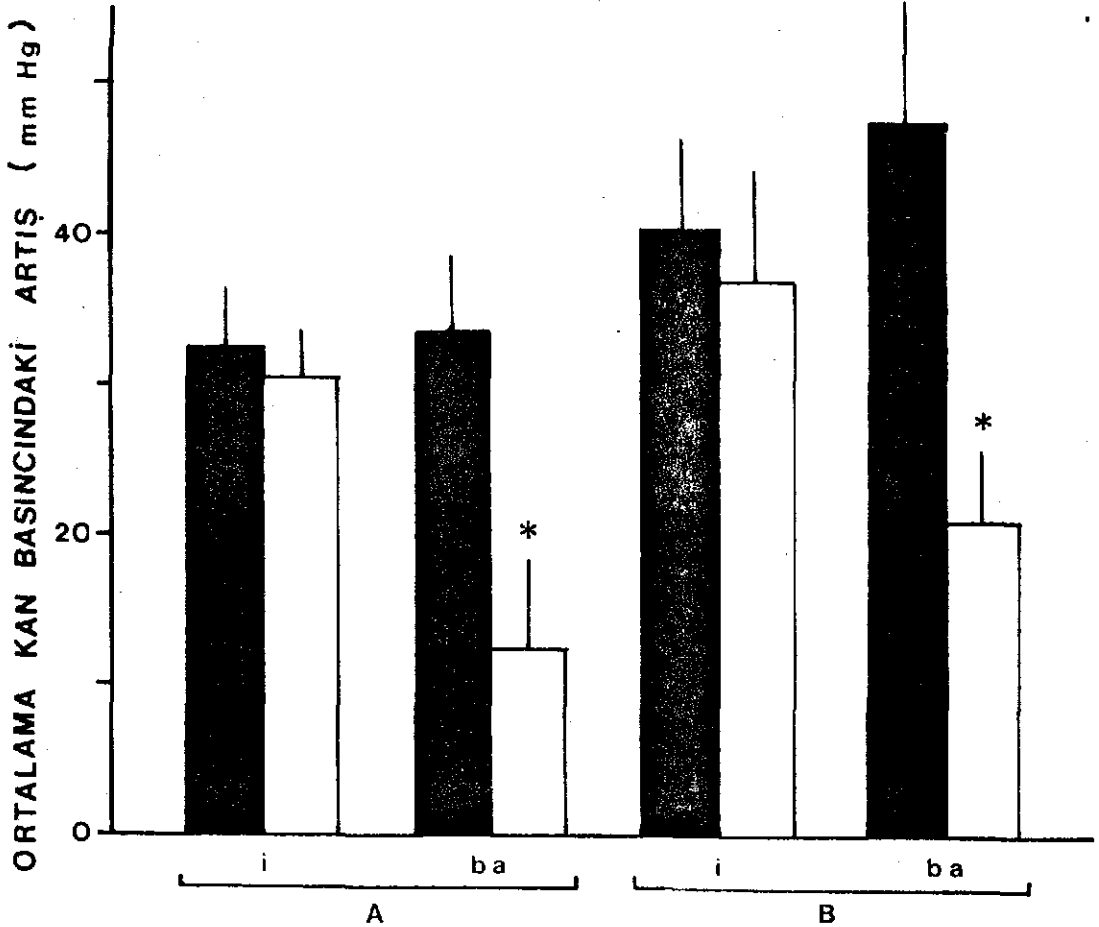
##### 5. Nalokson ve fizostigminin kan basıncı ile ilgili etkileşmeleri:

Morfin ile yapılan deneylere benzer şekilde araştırıldığında intact hayvanlarda nalokson (3 mg/kg iv), iv veya isv olarak verilen fizostigminin hipertansif etkilerini değiştirmemiştir (Şekil 14 ve 15).

Bilateral adrenalectomi yapılmış hayvanlarda ise nalokson iv veya isv olarak verilen fizostigminin hipertansif etkilerini inhibe etmiştir (Şekil 15).

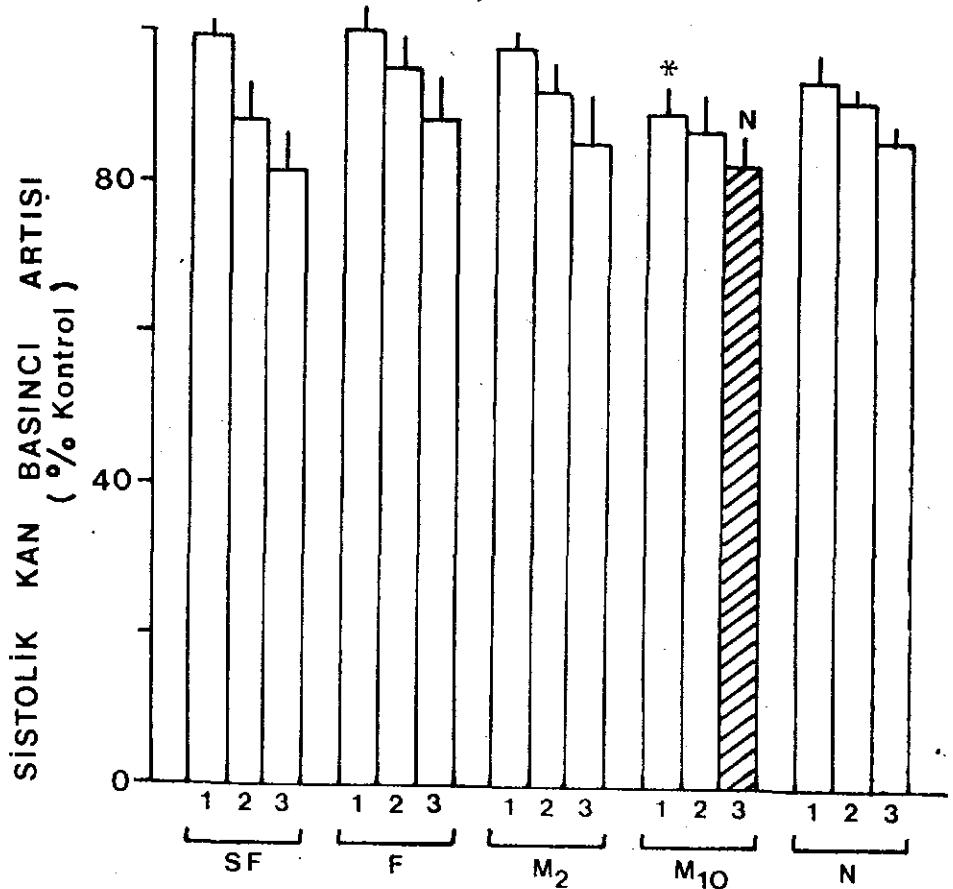


ŞEKİL 14- İv olarak verilen fizostigminin hipertansif etkisine ilişkin doz-cevap eğrileri, (o—o) naloksondan (3 mg/kg iv) önce ve (●—●) sonraki cevaplar. n=10.



ŞEKİL 15- İntakt (i) (n=10) veya bilateral adrenalectomi yapılmış (ba) (n=5) hayvanlarda iv olarak 40 µg/kg (A), isv olarak 15 µg (B) dozlarında uygulanan fizostigmine bağlı hipertansif cevaplara naloksonun (3 mg/kg iv) etkisi. İçi dolu sütunlar naloksondan önceki, içi boş sütunlar ise sonraki cevapları göstermektedir. (\*)- İstatistiksel olarak anlamlı (p < 0.0125).

6. Santral sempatik stimülasyona bağlı hipertansif cevaplar üzerinde ilaçların denenmesi: Bu deneylerin başlangıcında santral sempatik stimülasyona en az 2 kontrol hipertansif cevap alınmıştır. Stimülasyon deney boyunca 10 dakikalık aralarla yinelenmiştir. Her ilaç enjeksiyonundan sonra üçer cevap oluşturulmuştur. Kontrol gurubuna fizyolojik tuzlu su (0.1 ml/100 g v. ağı.) verildiğinde cevaplarda zamanla hafif bir azalma görülmüştür (Şekil 16). Morfin (2 mg/kg iv), fizostigmin (40 µg/kg iv) veya nalokson (3 mg/kg iv)'dan sonra hipertansif cevaplar kontrol guruptakilerden farklı bulunmamıştır (Şekil 16). 10 mg/kg dozunda ise morfin uygulandıktan sonra 5. dakikada oluşturulan hipertansif cevapta anlamlı inhibisyona neden olmuş, morfinin bu etkisi nalokson (3 mg/kg iv) tarafından değiştirilmemiştir (Şekil 16).



ŞEKİL 16—Santral sempatik stimülasyonla oluşturulan sistolik kan basıncı artışları üzerine ilaçların etkisi. SF- Fizyolojik tuzlu su. F- Fizostigmin (40 µg/kg). M<sub>2</sub>- Morfin (2 mg/kg). M<sub>10</sub>- Morfin (10 mg/kg). N- Nalokson (3 mg/kg). n=5. (\*)- İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05). Histogramların altındaki sayılar ilaçtan sonraki üç stimülasyonun sıra numaralarını göstermektedir.



## T A R T I Ő M A

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin santral etkiyle kan basıncını artırdıkları bilinmektedir. Fizostigmin kan-beyin engelini kolayca geçebildiği için bu etki hem periferik, hem de santral yoldan uygulandığında görülmektedir. Bu çalışmada fizostigmin, üretan anestezisi altındaki sıçanlara iv veya isv olarak uygulandığında kan basıncını artırmıştır. İv verilifte, bu etki doza bağımlı ve yinelenebilir niteliktedir. Daha önce bildirildiği gibi (Varagic, 1955; Kaul ve Grewal, 1968; Brezenoff, 1973; Brezenoff ve Rusin, 1974), bu hipertansif etki bilateral vagotomi veya adrenaletomiden etkilenmemekte, iv olarak verilen atropin tarafından antagonize edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, santral yoldan uygulanan fizostigminin hipertansif etkisi de bilateral vagotomi veya adrenaletomiyle değişmemekte, atropinle antagonize edilmektedir. Atropin ve vagotominin, santral yoldan uygulanan AKE inhibitörlerine bağılı hipertansif cevaba etkileri çeşitli çalışmalarda da bu yöndedir (Dirnhuber ve Cullumbine, 1955; Brezenoff, 1973; Buccafusco ve Brezenoff, 1979). Ancak bilateral adrenaletomi yapılmış sıçanlardaki sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmasında Brezenoff (1973) bilateral adrenaletomi yapılmış sıçanlarda iv olarak verilen fizostigminin hipertansif etkisinin değişmediğini, oysa isv olarak verilen fizostigminin etkisinin tamamen önlendiğini bildirmiştir. Araştırmacı bunu "iv veya isv olarak uygulanan fizostigminin hipertansif etkisinin farklı yollar aracılığıyla olduğu" şeklinde yorumlamıştır. Öte yandan yine aynı araştırmacı gurubu (Buccafusco ve Brezenoff, 1979) sıçanda posterior hipotalamik

çekirdek içine verilen fizostigminin presör etkisinin bilateral adrenalectomi ile değişmediğini gözlemiştirlerdir. Bu sonuç bir önceki çalışmanın sonuçlarına uymamaktadır.

Bu çalışmada fizostigminin hipertansif etkisi, isv olarak uygulandığında, iv uygulanaşına oranla birkaç dakika daha geç başlamıştır. Fizostigmin iv uygulandığında, beyin sapındaki etki yerine isv uygulanaşına göre daha çabuk ulaşabilmektedir. Çünkü ventrikül içine verildiğinde, etki yerine ulaşması için, fizostigminin beyin dokusu içinden difüzyonu gerekmektedir.

Brezenoff ve Rusin (1974), anesteziye sıçanda yaklaşık olarak aynı hipertansif cevaba neden olan isv ve iv fizostigmin dozlarını sırasıyla 17  $\mu\text{g}$  ve 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  olarak bulmuşlardır. Bu dozlar arasındaki oran 0.24'dür. Bu çalışmada iv olarak verilen fizostigminin doz-cevap eğrisinden 15  $\mu\text{g}$  fizostigminin isv olarak verilmesiyle elde edilen 37 mmHg'lık kan basıncı artışının iv olarak 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  doz ile elde edilebileceği bulunmuştur. Bu dozlar arasındaki oran da 0.25'dir.

Fizostigminin sempatik gangliyonlarda aşırımı deprese ettiği bilinmektedir (McIsaac ve Albrecht, 1975). Ancak bu depresyon 10 Hz ve daha yüksek frekanslarda pregangliyonik stimülasyon yapıldığında gözlenmekte, daha düşük frekanslarda ortaya çıkmamaktadır. Bu çalışmada santral sempatik stimülasyon deneylerinde 3 Hz'lik uyarılar kullanılmış ve fizostigmin hipertansif cevaplar üzerinde etkisiz bulunmuştur. Bu sonuç McIsaac ve Albrecht'in çalışmalarına uymaktadır. Bu araştırmacılar normalde sempatik gangliyonlardaki aşırımda atropine duyarlı reseptörlerin rolü olmadığını, ancak gangliyon fizostigmin ile sensitize edildiğinde atropine duyarlı komponentin görülebileceğini bildirmişlerdir.

Kardiyovasküler düzenlemede rolü olan bir diğer sistem opiyaterjik sistemdir. Ancak narkotik analjezikler ve opioid peptidlerle elde edilen so-

nuçlar çelişkilidir. Sıçanda iv olarak uygulanan morfinin hipotansiyona neden olduğu bilinmekle birlikte eşik dozla ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin Schmidt ve Livingston (1933), 20 mg/kg dozunda morfin ile hipotansiyon gözlemedikleri halde, Fennessy ve Rattray (1971) 0.01 mg/kg ile hızlı, kısa süren bir hipotansif cevap elde etmişlerdir. Bu çalışmada ise 2 mg/kg dozunda morfin hipotansiyon oluşturmadığı gibi, ilk enjeksiyonu suni solunumla önlenen, hipoksiye bağlı hipertansif cevaba neden olmuştur. Bu dozda morfinin 2. ve 3. enjeksiyonları kan basıncını değiştirmemiştir. Santral yoldan uygulanan opiyatlar ve opioid peptidlerle de çeşitli yönde sonuçlar elde edilmiştir. Burada isv olarak verilen morfin (10, 50 ve 100 µg) hipotansiyon oluşturmuş ve bu etki doza bağımlı bulunmuştur. Bu sonuç, Yukimura ve arkadaşlarının (1981) çalışmaları ile aynı yöndedir. Bu araştırmacılar, DAME ile uyanık sıçanlarda hipertansif etki gözledikleri halde, anesteziye sıçanlarda doza bağımlı şekilde hipotansiyon ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda, morfinin hipotansif etkisi hakim olmakla birlikte, bifazik etki gözleendiği belirtilmektedir (Bolme ve diğ., 1978; Fuxe ve diğ., 1980; Bellet ve diğ., 1980). Bu nedenle vazodepresör ve vazopresör etkilerden sorumlu iki ayrı tip opiyat reseptörü olduğu ileri sürülmektedir.

Opiyatlar ve opioid peptidlerin sempatik gangliyonlarda presinaptik opiyat reseptörleri aracılığıyla sinaptik aşırımı inhibe ettikleri bilinmektedir (Pelikan, 1960; Kayaalp ve McIsaac, 1970; Forbes ve Dewey, 1976; Konishi ve diğ., 1981). Forbes ve Dewey (1976) sıçanda superior servikal gangliyonda in vivo ve in vitro yöntemlerle yüksek dozda (2.5 mg/kg iv, in vivo;  $5.0 \times 10^{-4}$  M in vitro) morfinin sinaptik aşırımı inhibe ettiğini göstermişlerdir. Nalokson bu etkiyi antagonize etmemektedir. Bu çalışmada santral pregangliyonik sempatik stimülasyona bağlı hipertansif cevaplar 2 mg/kg dozunda morfin tarafından etkilenmemiş, daha yüksek dozda (10 mg/kg) inhibisyon gözlenmiştir. Bu etki naloksonla geri çevrilmemiştir. Yüksek dozda

morfinin hipotansif etkisinden kısmen sempatik gangliyonlardaki aşırının inhibisyonu sorumlu olabilir. Ancak, bu etki naloksonla antagonize edilmediği ve stereospesifisite göstermediği için (Forbes ve Dewey, 1976) nonspesifik bir etki gibi görünmektedir. Öte yandan, Konishi ve arkadaşları (1981) izole kobay inferior mezenterik gangliyonunda kıskırtılmış eksitator postsinaptik potansiyeller üzerinde "conditioning" pregangliyonik stimülasyonla veya DAME tarafından oluşturulan inhibisyonun nalokson tarafından antagonize edildiğini ve enkefalinlerin burada presinaptik inhibitör transmitter rolü oynadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada kullanılan dozlarda (3 mg/kg iv, 15 ve 50 µg isv) nalokson kan basıncını değiştirmemiştir. Benzer şekilde, Holaday ve arkadaşları (1981) iv olarak verilen 10 mg/kg dozunda naloksonun sıçanda, 1-10 mg/kg dozlarında ise kedide kan basıncını etkilemediğini ve Bolme ve arkadaşları (1978) anesteziye sıçana is olarak verilen 300 nmol (~100 µg) naloksonun kan basıncını değiştirmedeğini bildirmişlerdir. Bu bulgular kardiyovasküler kontrolde opiyaterjik sistemin tonik etkisi olmadığını düşündürmektedir. Öte yandan, deney hayvanlarında, çeşitli şok durumlarında naloksonun kan basıncında hızlı bir düzelme ve mortalitede azalma sağladığı gösterilmiştir (Faden ve Holaday, 1981; Holaday ve Faden, 1981; Huidobro-Toro ve Musacchio, 1981). Düşük dozlarda (0.1 mg/kg iv, 10 µg isv) naloksonun şokta terapötik etkisi olması, kan basıncını düzeltici etkinin stereospesifisite göstermesi ve hemorajik şokta bazı opioid peptidlerin kan düzeylerinin yükselmiş olması (Schölkens ve diğ., 1982) çeşitli şok durumlarında opiyaterjik hümorale ve nöral sistemin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu dozlarda naloksonun hipofizektomi yapılmış sıçanlarda etkisiz bulunması, şok sırasında hipofiz kaynaklı endorfinlerin salıverilerek kardiyovasküler fonksiyonları deprese ettiğini göstermektedir (Holaday ve Faden, 1981). Nalokson, şokta kardiyak kontraktileti artırarak hipotansiyonu düzeltmekte, periferik damar direncini ve venöz dönüşü değiştirmemekte-

dir (Holaday ve Faden, 1981). Nalokson insanda da bu amaçla kullanılmaktadır (Peters ve diğ., 1981).

Sıçanda naltreksonun (Forbes ve Dewey, 1976), kedi ve tavşanda naloksonun (Kosterlitz ve Wallis, 1966) sempatik ganglionlarda aşırımı, yüksek konsantrasyonlarda inhibe ettikleri bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada kullanılan dozda nalokson santral sempatik stimülasyona bağlı hipertansif cevapları değiştirmemiştir.

Kardiyovasküler kontrolde rolü olan kolinerjik ve opiyaterjik sistemlerin çeşitli etkiler yönünden ilişkileri bulunmaktadır. Periferik ve santral kolinerjik sinapslarda, opiyatlar ve opioid peptidler asetilkolin salıverilmesini azaltmaktadırlar (Beleslin ve Polak, 1965; Cox ve Weinstock, 1966; Harris ve diğ., 1969; Jhamandas ve diğ., 1970). Asetilkolin ve diğer kolinomimetik ilaçların analjezik etkileri olmakla birlikte (Ireson, 1970; Harris, 1970; Pedigo ve diğ., 1975; Dewey ve diğ., 1976a; Pedigo ve Dewey, 1981), etki mekanizmaları narkotik analjeziklerinkinden farklıdır. Ancak morfin analjezisinde muhtemelen kolinerjik bir komponent bulunmaktadır (Zsilla ve diğ., 1976). Narkotik abstinens sendromunun bazı belirtilerinden asetilkolin salıverilmesi üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir (Bhargava ve Way, 1972; Jhamandas ve diğ., 1973; Jhamandas ve Dickinson, 1973).

Morfinin solunumu deprese edici etkisini de asetilkolin salıverilmesini inhibe ederek gösterdiği ileri sürülmektedir (Weinstock ve diğ., 1980 ve 1981). Bu çalışmada morfin tek başına iv olarak verildiğinde, solunum depresyonuna bağlı hipertansiyon gözleendiği halde, fizostigmin bu etkiyi önlemiştir. Bu da indirekt olarak, fizostigminin morfine bağlı solunum depresyonunu önlediğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada kolinerjik ve opiyaterjik sistemlerin kardiyovasküler etkileri yönünden ilişkileri incelenmiştir. İv olarak verilen morfin

(2 mg/kg), iv veya isv olarak uygulanan fizostigminin hipertansif etkilerinde % 65'e varan bir inhibisyona neden olmuştur. Fizostigminin hipertansif etkisini endojen beyin asetilkolini aracılığıyla gösterdiği bilinmektedir (Brezenoff ve Rusin, 1974). Kardiyovasküler merkezlerde yer alan muskarinik reseptörlerin stimülasyonu santral sempatik aktivitenin artmasına yol açmaktadır (Eickstedt ve diğ., 1955; Varagic ve diğ., 1962; Stamenovic ve Varagic, 1970; Walker ve Weetman, 1970). Öte yandan, opiyat reseptörleri SSS'nde kardiyovasküler kontrolden sorumlu bölgelerde yoğun olarak bulunmaktadır (Atweh ve Kuhar, 1977). Enkefalinergic nöronlar daha çok ara-nöron şeklindedir (Fuxe ve diğ., 1981) ve kardiyovasküler düzenlemede rolü olan kolinerjik nöronların büyük bir kısmının opiyaterjik inhibitör ara-nöronlarla sinaps yaptıkları düşünülebilir. Köpekte oksotremorin, asetilkolin veya fizostigminin dekstromoramidin hipotansif etkisini antagonize etmeleri (Lau-bie ve diğ., 1974), tavşanda fizostigminin morfinin hipotansif etkisini tamamen önlemesi (Weinstock, 1981), bu çalışmanın sonuçlarıyla birlikte ele alınınca bu düşünceyi desteklemektedir. Naloksonun intakt hayvanlarda fizostigminin hipertansif etkisini değiştirmemesi, opiyaterjik ara-nöronların kolinerjik nöronlar üzerinde tonik inhibitör etkilerinin olmadığını düşündürmektedir.

Endojen opioid peptidlerin yoğun olarak bulunduğu bir diğer bölge adrenal medulladır. Burada met-enkefalin, lö-enkefalin, met-enkefalin [Arj<sup>6</sup>-Fe<sup>7</sup>], pro-enkefalin ve pro-enkefalinden enkefalinlerin oluşması sırasında ortaya çıkan ara-ürünler (BAM-22P ve peptid-F) kromaffin hücrelerde depolanırlar ve sempatik stimülasyonla katekolaminlerle birlikte salıverilirler (Stern ve diğ., 1979; Costa ve diğ., 1981; Alessi ve diğ., 1982; Höllt ve diğ., 1982). Adrenal medullanın intakt olduğu durumda uygulanan naloksonun fizostigminin hipertansif etkisini azaltmaması, buradaki opioid peptidlerin, bu ilacın hipertansif etkisi üzerine belirgin bir katkısının olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca bilateral adrenalectomi de fizostigminin bu

etkisini değiştirmemiştir. Öte yandan, bilateral adrenalectomi yapılmış sıçanlarda nalokson fizostigminin hipertansif etkisini inhibe etmiştir. Bilateral adrenalectomiden sonra hipofiz üzerindeki inhibitör "feedback" mekanizma ortadan kalkacağından ACTH ve birlikte salıverilen  $\beta$ -endorfinin dolaşımdaki düzeyleri artacaktır.  $\beta$ -endorfinin is olarak uygulandığı zaman kan basıncını değiştirmeksizin santral sempatik tonusu (dolaşımdaki katekolamin düzeylerini) artırdığı gösterilmiştir (Van Loon ve diğ., 1981). Bu durumda, bilateral adrenalectomi yapılmış hayvanda naloksonun  $\beta$ -endorfinin sempatik tonusu artırıcı etkisini antagonize etmesi ve fizostigminin hipertansif etkisini azaltması beklenir.

Bu çalışmada morfinin, isv olarak uygulanan fizostigmine bağlı hipertansif cevapları inhibe edici etkisi, bilateral vagotomi yapılmış gurupta, intakt hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur. Morfin ve benzerlerinin vagal tonusu artırdığı bilinmektedir (Laubie ve diğ., 1974 ve 1979; Laubie ve Schmitt, 1980). Morfin, fizostigminin hipertansif etkisini kısmen bu yolla, bradikardi, kardiyak debide azalma ve hipotansiyon oluşturarak azaltıyor olabilir. Ancak burada kullanılan dozda morfin (2 mg/kg iv) hipotansiyona neden olmamıştır. Ayrıca fizostigmin iv olarak verildiğinde, buna zıt olarak, bilateral vagotomi yapılmış veya intakt hayvanlarda morfinin inhibitör etkisi farklı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, kan basıncının düzenlenmesinde rolü olan kolinerjik ve opiyaterjik sistemlerin kan basıncına etkileri açısından iki yönlü bir ilişki söz konusudur. Bir AKE inhibitörü olan fizostigminin hipertansif etkisi, kan basıncını etkilemeyen dozda morfin tarafından, morfinin hipotansif etkisi de yine kan basıncını etkilemeyen dozda fizostigmin tarafından inhibe edilmektedir. Bu sistemler arasındaki ilişkinin normalde kan basıncının sürdürülmesinde rolü yoktur. Ancak hipertansiyon fizyopatolojisindeki önemi araştırılmalıdır.

## Ö Z E T

Kan basıncının santral düzenlenmesinde rolü olan nöromediyatör sistemlerden ikisi, kolinerjik ve opiyaterjik sistemlerdir. Bu iki sistem arasında birçok etkileri yönünden etkileşme vardır. Bu çalışmada bir AKE inhibitörü olan fizostigminin, morfinin ve naloksonun kan basıncına etkileri incelenmiştir. Fizostigmin iv veya isv olarak verildiğinde, bilateral vagotomi veya bilateral adrenalectomiyle değişmeyen, fakat atropinle önlenen bir hipertansif etki göstermektedir. Nalokson, burada kullanılan dozlarda kan basıncını değiştirmemiştir. Morfin 2 mg/kg dozunda, iv olarak verildiğinde kan basıncını etkilememiş, isv olarak uygulandığında ise hipotansiyon oluşturmuştur.

Kolinerjik ve opiyaterjik sistemlerin kan basıncına etkileri yönünden ilişkileri incelendiğinde, fizostigmine bağlı hipertansif cevabın morfin tarafından inhibe edildiği görülmüştür. Nalokson, bu hipertansif etkiyi intakt hayvanlarda değiştirmedeği halde, bilateral adrenalectomi yapılmış hayvanlarda inhibe etmiştir.

Bu sistemlerin kan basıncına etkileri yönünden ilişkilerinin normalde kan basıncının sürdürülmesine katkıdan çok, hipotansiyon fizyopatolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir.



#### K A Y N A K L A R

- Alessi, N., L. Taylor, H. Akil: Peptide F (pro-enkephalin fragment): Radioimmunoassay, and stress-induced changes in adrenal. Life Sci. 31: 1875, 1982.
- Aquilonius, S.-M. ve R. Sjöström: Cholinergic and dopaminergic mechanisms in Huntington's chorea. Life Sci. 10: 405, 1971.
- Armitage, A.K. ve G.H. Hall: Further evidence relating to the mode of action in the central nervous system. Nature 214: 977, 1967.
- Atweh, S.F. ve M.J. Kuhar: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. Brain Res. 124: 53, 1977.
- Beleslin, D. ve R.L. Polak: Depression by morphine and chloralose of acetylcholine release from the cat's brain. J. Physiol. 177: 411, 1965.
- Bellet, M., J.L. Elghozi, P. Meyer, M.G. Pernollet, H. Schmitt: Central cardiovascular effects of narcotic analgesics and enkephalins in rats. Br. J. Pharmacol. 71: 365, 1980.
- Bhargava, H.N. ve E.L. Way: Acetylcholinesterase inhibition and morphine effects in morphine tolerant and dependent mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 183: 31, 1972.
- Bhawe, W.B.: Experiments on the fate of histamine and acetylcholine after their injection into the cerebral ventricles. J. Physiol. 140: 169, 1958.
- Bird, S.J. ve M.J. Kuhar: Ionophoretic application of opiates to the locus coeruleus. Brain Res. 122: 523, 1977.

- Biswas, B. ve A. Carlsson: The effect of intracerebroventricularly administered GABA on brain monoamine metabolism. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 299: 41, 1977.
- Bolme, P., K. Fuxe, L.F. Agnati, R. Bradley, J. Smythies: Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracisternal administration in chloralose-anesthetized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 48: 319, 1978.
- Brezenoff, H.E.: Cardiovascular responses to intrahypothalamic injections of carbachol and certain cholinesterase inhibitors. *Neuropharmacol.* 11: 637, 1972.
- Brezenoff, H.E.: Centrally induced pressor responses to intravenous and intraventricular physostigmine evoked via different pathways. *Eur. J. Pharmacol.* 23: 290, 1973.
- Brezenoff, H.E. ve D.J. Jenden: Modification of arterial blood pressure in rats following microinjection of drugs into posterior hypothalamus. *Int. J. Neuropharmacol.* 8: 593, 1969.
- Brezenoff, H.E. ve J. Rusin: Brain acetylcholine mediates the hypertensive response to physostigmine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 29: 262, 1974.
- Brezenoff, H.E., K. Carney, J. J. Buccafusco: Potentiation of the carotid artery occlusion reflex by a cholinergic system in the posterior hypothalamic nucleus. *Life Sci.* 30: 391, 1982.
- Brody, M.J., J.R. Haywood, K.B. Touw: Neural mechanisms in hypertension. *Ann. Rev. Physiol.* 42: 441, 1980.
- Buccafusco, J. J. ve H.E. Brezenoff: Pharmacological study of a cholinergic mechanism within the rat posterior hypothalamic nucleus which mediates a hypertensive response. *Brain Res.* 165: 295, 1979.
- Buccafusco, J. J. ve H.E. Brezenoff: Opposing influences on behaviour mediated by muscarinic and nicotinic receptors in the rat posterior hypothalamic nucleus. *Psychopharmacol.* 67: 249, 1980.

- Buccafusco, J.J. ve S. Spector: Influence of clonidine on experimental hypertension induced by cholinergic stimulation. *Experientia* 36: 671, 1980.
- Caputi, A.P., F. Rossi, K. Carney, H.E. Brezenoff: Modulatory effect of brain acetylcholine on reflex-induced bradycardia and tachycardia in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 215: 309, 1980.
- Costa, E., A. Guidotti, I. Hanbauer, T. Hexum, L. Saiani, S. Stine, H.-Y. T. Yang: Regulation of acetylcholine receptors by endogenous cotransmitters: studies of adrenal medulla. *Fed. Proc.* 40: 160, 1981.
- Cox, B.M. ve M. Weinstock: The effect of analgesic drugs on the release of acetylcholine from electrically stimulated guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 27: 81, 1966.
- Day, M.D. ve A.G. Roach: Cardiovascular effects of carbachol and other cholinomimetics administered into the cerebral ventricles of conscious cats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 4: 431, 1977. (Brezenoff, H.E. ve R. Giuliano: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 341, 1982)'de zikredilmistir.
- Dewey, W.L., T.T. Chau-Pham, G.C. Coccolas: The antinociceptive effects of acetylcholine analogs and isomers of narcotic antagonists. *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*'da. (Ed. H.W. Kosterlitz), s. 185, Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1976a.
- Dewey, W.L., T.T. Chau-Pham, A. Day, M. Lujan, L.S. Harris, R.J. Freer: The effects of enkephalins on the isolated guinea-pig ileum stereospecific binding of dihydromorphine and antinociception in mice. *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*'da (Ed. H.W. Kosterlitz), s. 103, Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1976b.
- Dirnhuber, P. ve H. Cullumbine: Effect of anticholinesterase agents on the rat's blood pressure. *Br. J. Pharmacol.* 10: 12, 1955.
- Eickstedt, K.W., W.-D. Erdman, K.-P. Schaeffer: Über die blutdrucksteig-

- ernde Wirkung von Esteraseblockern (E 605, Eserin und Prostigmin).  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 226: 435, 1955.
- Faden, A.I. ve J.W. Holaday: A role for endorphins in the pathophysiology  
of spinal cord injury. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 28: 435, 1981.
- Feldberg, W. ve E. Wei: The central origin and mechanism of cardiovascu-  
lar effects of morphine as revealed by naloxone in cats. J. Physiol.  
272: 99P, 1977.
- Feldberg, W. ve E. Wei: Central cardiovascular effects of enkephalins and  
C-fragment of lipotropin. J. Physiol. 280: 18P, 1978.
- Fennessy, M.R. ve F. Rattray: Cardiovascular effects of intravenous mor-  
phine in the anaesthetized rat. Eur. J. Pharmacol. 14: 1, 1971.
- Forbes, J.E. ve W.L. Dewey: The effect of narcotic antagonists on gangli-  
onic transmission in the rat. Life Sci. 19: 401, 1976.
- Freeman, H. ve H. T. Carmichael: A pharmacodynamic study of the autonomic  
nervous system in normal men. The effects of intravenous injections  
of epinephrine, atropin, ergotamine and physostigmine upon the blood  
pressure and pulse rate. J. Pharmacol. Exp. Ther. 58: 409, 1936.
- Freye, E. ve J.O. Arndt: Perfusion of the fourth cerebral ventricle with  
fentanyl induces naloxone-reversible bradycardia, hypotension, and  
EEG synchronisation in conscious dogs. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.  
Pharmacol. 307: 123, 1979.
- Fuxe, K., K. Andersson, V. Locatelli, V. Mutt, J. Lundberg, T. Hökfelt,  
L.F. Agnati, P. Eneroth, P. Bolme: Neuropeptides and central catechol-  
amine systems: Interactions in neuroendocrine and central cardiovas-  
cular regulation. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 22: 37, 1980.
- Gillespie, J.S. ve T.C. Muir: A method of stimulating the complete sympa-  
thetic outflow from the spinal cord to blood vessels in the pithed  
rat. Br. J. Pharmacol. Chemother. 30: 78, 1967.
- Gillis, R.A., C.J. Helke, B.L. Hamilton, W.P. Norman, D.M. Jacobowitz:

- Evidence that substance P is a neurotransmitter of baro- and chemoreceptor afferents in nucleus tractus solitarius. *Brain Res.* 181: 476, 1980.
- Grundy, H.F.: Cardiovascular effects of morphine, pethidine, diamorphone and nalorphine on the cat and rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 42: 159, 1971.
- Guyton, A.J., J.E. Hall, T.E. Lehmeier, T.E. Jackson, P.R. Kastner: Blood pressure regulation: basic concepts. *Fed. Proc.* 40: 2252, 1981.
- Harris, L.S.: Central neurohumoral systems involved with narcotic agonists and antagonists. *Fed. Proc.* 29: 28, 1970.
- Harris, L.S., W.L. Dewey, J.F. Howes, J.S. Kennedy, H. Pars: Narcotic-antagonist analgesics: Interactions with cholinergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 169: 17, 1969.
- Helke, C.J., T.L. O'Donohue, D.M. Jacobowitz: Substance P as a baro- and chemoreceptor afferent neurotransmitter: Immunocytochemical and neurochemical evidence in the rat. *Peptides* 1: 1, 1980.
- Hilton, J.G.: The pressor response to neostigmine after ganglionic blockade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 132: 23, 1961.
- Hoffman, W.E. ve M.I. Phillips: A pressor response to intraventricular injections of carbachol. *Brain Res.* 105: 157, 1976.
- Hoffman, W.E., P.G. Schmid, M.I. Phillips: Central cholinergic and noradrenergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 206: 644, 1978.
- Holaday, J.W. ve A.I. Faden: Naloxone reverses the pathophysiology of shock through an antagonism of endorphin systems. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 28: 421, 1981.
- Höllt, V., I. Haarman, C. Grimm, A. Herz, F.C. Tulunay, H.H. Loh: Pro-enkephalin intermediates in bovine brain and adrenal medulla: Characterization of immunoreactive peptides related to BAM-22P and peptide F. *Life Sci.* 31: 1883, 1982.

- Hornykiewicz, O. ve W. Kobinger: Über den Einfluss von Eserin, Tetraäthylpyrophosphat (TEPP) und Neostigmin auf den Blutdruck und die pressorischen Carotissinusreflexe der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 228: 493, 1956 (Brezenoff, H.E. ve R. Giuliano: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22:, 341, 1982)'de zikredilmistir.
- Huidobro-Toro, J.P. ve J.M. Musacchio: Naloxone reversal of insulin-induced hypotension in reserpine pretreated rats. Arch. Int. Pharmacodyn. 251: 310, 1981.
- Ireson, J.D.: A comparison of the antinociceptive actions of cholinomimetic and morphine-like drugs. Br. J. Pharmacol. 40: 92, 1970.
- Jhamandas, K. ve G. Dickinson: Modification of precipitated morphine and methadone abstinence in mice by acetylcholine antagonists. Nature New Biol. 245: 219, 1973.
- Jhamandas, K. ve J. Elliott: Investigation of action of enkephalin on the spontaneous and evoked release of acetylcholine from rat cortical and striatal slices. Br. J. Pharmacol. 71: 211, 1980.
- Jhamandas, K. ve M. Sutak: Action of enkephalin analogues and morphine on brain acetylcholine release: Differential reversal by naloxone and an opiate pentapeptide. Br. J. Pharmacol. 71: 201, 1980.
- Jhamandas, K., C. Pinsky, J.W. Phillis: Effects of morphine and its antagonists on release of cerebral cortical acetylcholine. Nature 228: 176, 1970.
- Jhamandas, K., M. Sutak, S. Bell: Modification of precipitated morphine withdrawal syndrome by drugs affecting cholinergic mechanisms. Eur. J. Pharmacol. 24: 296, 1973.
- Kaul, C.L. ve R.S. Grewal: Effect of physostigmine upon the output of catecholamines from the adrenal gland of the rat. J. Pharm. Sci. 57: 1741, 1968.
- Kayaalp, S.O.: The action of tetrahydroaminacrine on the blood pressure of

- the rat. Arch. Int. Pharmacodyn. 156: 446, 1965.
- Kayaalp, S.O. ve Ş. Kaymakçalan: A comparative study of the effects of morphine in unanaesthetized and anaesthetized cats. Br. J. Pharmacol. 26: 196, 1966.
- Kayaalp, S.O. ve Ş. Kaymakçalan: Studies on the morphine-induced release of catecholamines from the adrenal glands in the dog. Arch. Int. Pharmacodyn. 172: 139, 1968.
- Kayaalp, S.O. ve R.J. McIsaac: Differential blockade and potentiation of transmission in a sympathetic ganglion. J. Pharmacol. Exp. Ther. 173: 193, 1970.
- Konishi, S., A. Tsunoo, M. Otsuka: Enkephalin as a transmitter for presynaptic inhibition in sympathetic ganglia. Nature 294: 80, 1981.
- Kosterlitz, H.W. ve D.I. Wallis: The effects of hexamethonium and morphine on transmission in the superior cervical ganglion of the rabbit. Br. J. Pharmacol. 26: 334, 1966.
- Krstić, M.K. ve D. Djurković: Cardiovascular response to intracerebroventricular administration of acetylcholine in rats. Neuropharmacol. 17: 341, 1978.
- Krstić, M. ve V. Varagić: Difference between the blood pressure responses to intrajugular and intracarotid injections of physostigmine, and the syndrome of contralateral torsion in the rat. Br. J. Pharmacol. 24: 132, 1965.
- Kubo, T. ve M. Tatsumi: Increased pressor response to physostigmine in spontaneously hypertensive rats. Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 306: 81, 1979.
- Lang, W.J. ve M.L. Rush: Cardiovascular responses to injections of cholinomimetic drugs into the cerebral ventricles of unanaesthetized dogs. Br. J. Pharmacol. 47: 196, 1973.
- Laubie, M. ve H. Schmitt: Action of the morphinomimetic agent, fentanyl,

- on the nucleus tractus solitarii and the nucleus ambiguus cardiovascular neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 67: 403, 1980.
- Laubie, M., H. Schmitt, M. Drouillat: Central sites and mechanisms of the hypotensive and bradycardic effects of the narcotic analgesic agent fentanyl. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 296: 255, 1977a.
- Laubie, M., H. Schmitt, M. Vincent: Vagal bradycardia produced by microinjections of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anaesthetized dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 59: 287, 1979.
- Laubie, M., H. Schmitt, M. Vincent, G. Remond: Central cardiovascular effects of morphinomimetic peptides in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 46: 67, 1977b.
- Laubie, M., H. Schmitt, J. Canellas, J. Roquebert, P. Demichel: Centrally mediated bradycardia and hypotension induced by narcotic analgesics: Dextromoramide and fentanyl. *Eur. J. Pharmacol.* 28: 66, 1974.
- Lewis, R.V., A.S. Stern, S. Kimura, J. Rossier, L. Brink, L.D. Gerber, S. Stein, S. Udenfriend: Opioid peptides and precursors in the adrenal medulla. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 22: 167, 1980.
- Loewy, A.D. ve S. McKellar: The neuroanatomical basis of central cardiovascular control. *Fed. Proc.* 39: 2495, 1980.
- McIsaac, R.J. ve E. Albrecht: Depression of transmission through the isolated superior cervical ganglion of the rat by physostigmine sulphate. *Neuropharmacol.* 14: 139, 1975.
- Miller, F.R.: Effects of eserine and acetylcholine on respiratory centers and hypoglossal nuclei. *Can. J. Res.* 27: 374, 1949 (Weinstock, M., D. Roll, E. Erez, M. Bahar: *Br. J. Anaesth.* 52: 1171, 1980)'de zikredilmistir.
- Moroni, F., D.L. Cheney, E. Costa:  $\beta$ -endorphin inhibits ACh turnover in nuclei of rat brain. *Nature* 267: 267, 1977.
- Moroni, F., D.L. Cheney, E. Costa: The turnover rate of acetylcholine in



- brain nuclei of rats injected intraventricularly and intraseptally with alpha and beta-endorphin. *Neuropharmacol.* 17: 191, 1978.
- Morpurgo, C.: Pharmacological modifications of sympathetic responses elicited by hypothalamic stimulation in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 34: 532, 1968.
- Moss, I.R. ve E.M. Scarpelli:  $\beta$ -endorphin; central depression of respiration and circulation. *J. Appl. Physiol.* 50: 1011, 1981.
- Mueller, R.A., D.B.A. Lundberg, G.R. Breese, J. Hedner, T. Hedner, J. Jonason: The neuropharmacology of respiratory control. *Pharmacol. Rev.* 34: 255, 1982.
- Nattel, S., L. Bayne, J. Ruedy: Physostigmine in coma due to drug overdose. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25: 96, 1979.
- Nutt, J.G., A. Rosin, T.N. Chase: Treatment of Huntington disease with a cholinergic agonist. *Neurology* 28: 1061, 1978.
- Ozawa, H. ve T. Uematsu: Centrally mediated cardiovascular effects of intracisternal application of carbachol in anesthetized rat. *Jap. J. Pharmacol.* 26: 339, 1976.
- Pedigo, N.W. ve W.L. Dewey: Comparison of the antinociceptive activity of intraventricularly administered acetylcholine to narcotic antinociception. *Neurosci. Lett.* 26: 85, 1981.
- Pedigo, N.W., W.L. Dewey, L.S. Harris: Determination and characterization of the antinociceptive activity of intraventricularly administered acetylcholine in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 193: 845, 1975.
- Pelikan, E.W.: The mechanism of ganglionic blockade produced by nicotine. *Ann. NY Acad. Sci.* 90: 52, 1960.
- Pert, C.B. ve S.H. Snyder: Opiate receptor binding of agonist and antagonist affected differentially by sodium. *Mol. Pharmacol.* 10: 868, 1974.
- Peters, W.P., P.A. Friedman, M.W. Johnson, W.E. Mitch: Pressor effect of naloxone in septic shock. *Lancet* 1: 529, 1981.

- Pitts, R.F., M.G. Larrabee, W.D. Bronk: An analysis of hypothalamic cardiovascular control. *Am. J. Physiol.* 134: 359, 1941.
- Polet, H. ve A.F. De Schaepdryver: Effect of sarin on the cardioinhibitory vasomotor and respiratory centers of the isolated head in dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 118: 231, 1959 (Brezenoff, H.E. ve R. Giuliano: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 341, 1982)'de zikredilmiştir.
- Reis, D.J.: The nucleus tractus solitarius and experimental neurogenic hypertension: evidence for a central neural imbalance hypothesis of hypertensive disease. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 28: 409, 1981.
- Rozear, M., R.P. Bircher, C.Y. Chai, S.C. Wang: Effects of intracerebroventricular l-hyoscyamine, ethybenzotropine and procaine on cardiac arrhythmias induced in dogs by pentylenetetrazol, picrotoxin or deslanoside. *Int. J. Neuropharmacol.* 7: 1, 1968.
- Saavedra, J.M.: Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 209: 245, 1981.
- Schmidt, C.F. ve A.E. Livingston: The action of morphine on the mammalian circulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 47: 411, 1933 (Fennessy, M.R. ve J.F. Rattray: *Eur. J. Pharmacol.* 14: 1, 1971)'de zikredilmiştir.
- Schölkens, B.A., W. Jung, R.E. Lang, W. Rascher, Th. Unger, D. Ganten: The role of neuropeptides in central mechanisms of blood pressure regulation. *Endocrinology of Hypertension'da* (Ed. Mantero, F., E.G. Biglieri, C.R.W. Edwards), s. 339, Academic Press, London/New York, 1982.
- Simon, W., K. Schaz, U. Ganten, G. Stock, K.H. Schlör, D. Ganten: Effects of enkephalins on arterial blood pressure are reduced by propranolol. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55: 237S, 1978.
- Sinha, J.N., K.N. Dhawan, O. Chandra, G.P. Gupta: Role of acetylcholine in central vasomotor regulation. *Can. J. Pharmacol.* 45: 503, 1967.
- Stamenović, B.A. ve V.M. Varagić: The effect of eserine on the efferent neuronal activity in the cervical sympathetic of the rat. *Neuropharmacol.* 9: 561, 1970.

- Suh, T.H., C.H. Wang, R.K.S. Lim: Effect of intracisternal injections of acetylcholine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 32: 1410, 1935. (Brezenoff, H.E. ve R. Giuliano: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22: 341, 1982)'de zikredilmiştir.
- Stern, A.S., R.V. Lewis, S. Kimura, J. Rossier, L.D. Gerber, L. Brink, S. Stein, S. Udenfriend: Isolation of the opioid heptapeptide Met-enkephalin[Arg<sup>6</sup>,Phe<sup>7</sup>] from bovine adrenal medullary granules and striatum. Proc. Natl. Acad. Sci. 76: 6680, 1979.
- Talman, W.T., M.H. Perrone, D.J. Reis: Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibres. Science 209: 813, 1980.
- Vandekar, M., R. Plestina, K. Wilhelm: Toxicity of carbamates for mammals. Bull. WHO 44: 241, 1971.
- Van Loon, G.R., N.M. Appel, D. Ho: Endorphin-induced stimulation of central sympathetic outflow. Adv. Physiol. Sci. 14: 289, 1981.
- Varagić, V.: The action of eserine on the blood pressure of the rat. Br. J. Pharmacol. 10: 349, 1955.
- Varagić, V. ve D.B. Beleslin: Comparison of adrenergic activation by anticholinesterases and by hypoxia. Circ. Res. 11: 916, 1962.
- Varagić, V. ve T. Kažić: The acute effect of 6-hydroxydopamine on the blood pressure response to eserine and tyramine in the rat. Neuropharmacol. 9: 97, 1970.
- Varagić, V., M. Krstić, D.B. Beleslin: The effect of acute electrolytic lesions in the hypothalamus on the hypertensive response to physostigmine in the rat. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 162: 162, 1966.
- Varagić, V., R. Lešić, J. Vučo, B. Stamenović: The effect of eserine on the activity of adrenergic nerves in the rat. Int. J. Neuropharmacol. 1: 201, 1962.
- Walker, J.W. ve D.F. Westman: Oxotremorine-induced hypertension in the a-

- nesthetized rat. Br. J. Pharmacol. 39: 490, 1970.
- Wallenstein, M.C.: Biphasic effects of morphine on cardiovascular system of the cat. Eur. J. Pharmacol. 59: 253, 1979.
- Weinstock, M., E. Erez, D. Roll: Antagonism of the cardiovascular and respiratory depressant effects of morphine in the conscious rabbit by physostigmine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 218: 504, 1981.
- Weinstock, M., D. Roll, E. Erez, M. Bahar: Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression but not analgesia in dogs and rabbits. Br. J. Anaesth. 52: 1171, 1980.
- Yamaguchi, I. ve I. Kopin: Plasma catecholamine and blood pressure responses to sympathetic stimulation in pithed rats. Am. J. Physiol. 237: H305, 1979.
- Yukimura, T., T. Unger, W. Rascher, R.E. Lang, D. Ganten: Central peptidergic stimulation in blood pressure control: role of enkephalins in rats. Clin. Sci. 61: 347S, 1981.
- Zandberg, P. ve W. De Jong: Localization of catecholaminergic receptor sites in the nucleus tractus solitarii involved in the regulation of arterial blood pressure. Prog. Brain Res. 47: 117, 1977 (Brezenoff, H.E. ve R. Giuliano: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22: 341, 1982)'de zikredilmiştir.
- Zsilla, G., D.L. Cheney, G. Racagni, E. Costa: Correlation between analgesia and the decrease of acetylcholine turnover rate in cortex and hippocampus elicited by morphine, meperidine, viminal R<sub>2</sub> and azidomorphine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 199: 662, 1976.

117

