

175675

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**BAZI İLAÇ VE OTAKOİDLERİN  
BURUN MUKOZASI VE EKSTERNAL KAROTİS  
DAMAR YATAKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ**

**Dr. Meral TUNCER**

**ANKARA, 1976**

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

BAZI İLAÇ VE OTAKOİDLERİN  
BURUN MUKOZASI VE EKSTERNAL KAROTİS  
DAMAR YATAKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

FARMAKOLOJİ PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Dr.Meral TUNCER

Rehber Öğretim Üyesi: Prof.Dr.S.Öğuz KAYAALP

ANKARA, 1976

ÖNSÖZ

Tüm çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen, değerli fikirleriyle bana ışık tutan H.Ü.Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü Müdürü Sayın hocam Prof.Dr.S.Öğuz Kayaalp'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Farmakolojiye başlarken manevi destek ve teşviklerini gördüğüm A.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü Başkanı Sayın hocam Prof.Dr.Şükrü Kaymakçalan'a ayrıca teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
BÖLÜM I. GİRİŞ .....	1
I.1. Burun'un anatomisi .....	1
I.2. Burun'un histolojisi .....	2
I.3. Nazal kan damarları .....	5
I.4. Nazal fossanın venöz drenajı .....	6
I.5. Nazal mukoza damarlarının innervasyonu .....	6
I.6. Nazal havayolu rezistansı ve ölçüm metodları	10
I.7. Çeşitli farmakolojik maddelerin muhtelif damar yataklarındaki etkileri .....	12
I.8. Çalışmanın amacı .....	21
BÖLÜM II. ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	23
II.1. Burun mukozası kan akımını tayin metodu ve kullanılan ilaçlar .....	23
II.2. Eksternal karotis perfüzyonu tekniği ve kullanılan ilaçlar .....	26
BÖLÜM III. BULGULAR .....	29
III.1. Burun mukozasındaki deneyler .....	
III.1.1. Dopamin'in burun mukozası damar yatağındaki etkileri .....	29
III.1.2. Prostaglandinler'in burun mukozası damar yatağındaki etkileri .....	29
III.1.3. Burun mukozası damar yatağı üze- rinde anjiotensin, bradikinin ve kallikrein'in etkileri .....	34

III.1.4. Burun mukozası damar yatağı üzerinde oksitosine bağlı vasküler cevaplar.....	34
III.1.5. Burun mukozası damar yatağı üzerinde 48/80' in etkileri .....	34
III.1.6. Adrenerjik ilaçların, sinir stimülasyonunun meydana getirdiği cevaplar ile bu cevaplar üzerinde antagonistlerin etkileri..	35
III.1.7. Kölinerjik ilaçların etkileri ve bu etkilerin antagonistlerle değiştirilmesi.....	41
III.1.8. Burun mukozası damar yatağında anastomoz durumunun incelenmesi.....	43
III.2. Perfüze karotis eksterna damar yatağına ait deneyler .....	45
III.2.1. Dopamin'in perfüze karotis eksterna damar yatağındaki etkileri ve bu etkilerin çeşitli antagonistlerle değiştirilmesi.....	45
III.2.2. Histamin'in meydana getirdiği cevaplar ile bu cevaplar üzerinde histamin antagonistlerinin etkileri.....	48
BÖLÜM IV. TARTIŞMA .....	52
ÖZET .....	63
EK TABLOLAR .....	64
KAYNAKLAR .....	77

## BÖLÜM I

### GİRİŞ

Çalışmayla ilgili metod ve bulgulara geçmeden önce bazı ön bilgilerin referanslarla birlikte verilmesi uygun görülmüştür.

#### I.1. Burun'un anatomisi:

Solunum sisteminin dış ortamla ilk temas eden kısmı burundur. Kemik, kıkırdak ve bağ dokusundan yapılmış bir çatısı vardır; dış tarafı da deri ile örtülüdür.

Burun boşluğu, önde burun deliği adı verilen iki delikle başlar. İki delik arasında önde kıkırdak, arkada kemikten yapılmış bir septum vardır. Arkada nazofarenks ile devam eder.

Burun çatısını teşkil eden kemikler sfenoidal, frontal, üst maksiller, etmoidal ve lakrimal kemiklerdir. Etmoidal kemik frontal kemiğin orbital parçaları arasındaki yarığa sokulmuştur ve burun boşluğunun arka ve üst kısmını üst ve yan taraflardan sınırlar. Bu kemik ortada vertikal durumda yukarıdan aşağıya doğru uzanan ince bir kemik bölme ile iki eşit kısma ayrılmıştır. Kemik bölme aynı zamanda burun boşluklarını birbirinden ayıran bölmenin üst kısmını teşkil eder. Dikey lamina üst kısmında, horizontal durumda olan ikinci bir lamina ile birleşir. Bu horizontal laminanın üst yüzü kafa boşluğuna, alt yüzü burun boşluklarına bakar. Burada koku hücrelerinin uzantılarının geçmesine mahsus birçok delikler vardır. Yatay laminanın altında, dikey laminanın iki tarafında etmoid kemiğin yan parçaları bulunur. Yan parçaların dış yüzlerini teşkil eden ince ve düz kemik laminası göz çukuruna ba-

kar ve lamina orbitalis adını alır. Yan parçaların iç yüzlerinde burun boşluğuna bakan uzantılar bulunur. Konka nazalis adı verilen bu uzantılar kendi üzerinde kıvrılmış yaprak şeklinde ince kemik plaklardan yapılmıştır. Bu konkalar buldukları yere göre konka superior, konka media ve konka inferior adını alırlar. Bazı vakalarda superior konkanın üstünde küçük bir dördüncü konka da görülür, (konka nazalis suprema). Ait oldukları kemiklere göre isimlendirilen sinuslar konkalara ve burun boşluklarına açılırlar. Bu sinuslar frontal sinus, etmoidal sinus, maksiller sinus ve sfenoidal sinus'lardır.

#### I.2. Burun boşluğunun histolojisi:

Burun boşluğu mukoza ile döşelidir. Mukoza epitel ve lamina propria'dan yapılmıştır. Her yerde aynı yapıda olmadığından bir takım bölgelere ayırarak incelenir. Bunlar: A) Vestibulum nasi, B) Regio respiratoria, C) Regio olfactoria'dır.

##### A) Vestibulum nasi:

Burun boşluğunun giriş kısmıdır. Biraz genişlemiş olduğundan vestibul denilmiştir. Damarlardan zengindir. İki kısımdan ibarettir: a) Ön tarafı burunun dışını örten deriye benzer, yani stratum korneum'u bulunan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Ayrıca kalın burun kılları, yağ bezleri ve salgı yapan bezler vardır. b) Vestibulumun değişici kısmıdır. Burada stratum korneum tabakası bulunmadığı gibi kıllar, ter ve yağ bezleri de yoktur.

B) Regio respiratoria: Vestibül ve regio olfaktoriana'nın haricindeki burun boşluğunun geniş bölgesini işgal eder. Regio respiratoria mukozası, epitel ve lamina propriadan yapılmıştır.

Epitel: Psödostratifiye prizmatik ve titrek tüylüdür. İyi gelişmiş bir bazal membran üzerine oturur. Herbir epitel hücrelerinde 15-20 titrek tüy bulunur. Epitel hücreleri arasında serpilmiş bulunan kaliform hücreler doğrudan doğruya ve temas refleksi ile veya lokal bir tesirle mukus salgırlar.

Lamina propria: Kollagen ve elastik fibrillerden zengin bağ dokusundan yapılmıştır. Arter, ven ve lenfa damarlarından zengindir. Bilhassa konka superior ve media'da ince duvarlı ve çok geniş olan venlere tesadüf edilir. Venlerin duvarında longitudinal ve sirküler seyreden düz kas telleri vardır. Longitudinal tellerin kontraksiyonu ile ve refleksiyle bu venler çok süratli bir şekilde dolup sirküler kasların kontraksiyonu ile de boşaldığından dolayı erektil olarak kabul edilmiştir. Halbuki korpora kavernosa'lar halinde gelişmiş olan venleri birbirinden ayıran bağ dokusunda düz kas telleri bulunmadığından penis ve klitoris'de olduğu gibi hakiki erektil cisimleri meydana getirmezler.

Lamina propriada bulunan bezlerin salgısı sinir sisteminin etkisi altındadır.

Buruna giren yabancı maddeler, toz zerrecikleri vestibülde bulunan kıllar ve regio respiratoria'nın mukus ile örtülü mukozası tarafından tutulur. Titrek tüylerin hareketi nazofarenks istikametinde olduğundan, bu gibi yabancı zerrecikler ve dışarıya atılması icabeden diğer artıklar nazofarenkse sevk edilir ve oradan orofarenks yolu ile dışarıya atılır.

### C) Regio olfaktorica:

Burun boşluğunun en kranial kısmını işgal eder. Bu bölgenin mukozası da epitel ve lamina propriadan ibarettir. Epitelinde üç cins hücre vardır:



- 1) Destek hücreleri,
- 2) Bazal hücreleri,
- 3) Olfaktorius hücreleri.

Regio olfaktoria mukozasının esasını destek hücreleri teşkil eder. Nukleusun üst tarafında kalan parçası kalın olan ve aşağı tarafları çatalı uzun hücrelerdir. Hücreler arasında bulunan gayet dar aralıklardan olfaktorius hücrelerinin dendritleri geçer. Bazal hücreler, destek hücrelerinin alt tarafında tek sıra teşkil eden küçük koni şeklinde hücrelerdir. Bazal hücrelerinin fonksiyonu tam belli değilse de, destek hücrelerini meydana getirdikleri ve onların yerine geçtikleri zannedilmektedir. Olfaktorius hücreleri ise, destek hücreleri arasına yerleşmiş fuziform veya çomak şeklinde bipolar nöronlardır. Bu hücrelerin nukleusundan bazale doğru olan kısmı takriben 1 mikron kalınlığında olup olfaktorius nöronunun aksonudur. Bu aksonlar, altında bulunan bağ dokusuna girer ve komşu hücrelerin aksonları ile bir sinir demeti meydana getirir ki buna fila olfaktoria adı verilir.

Regio olfaktoria ve regio respiratoria'nın lamina propria'sı periyosta veya perikondriyuma sıkıca yapışıktır.

Koku duyusu ile ilgili sinir uçlarını ihtiva ettiği için burun önemli bir organdır. Burun mukozasının bundan başka birbirinden önemli fonksiyonları vardır. En önemli olanları şunlardır:

1) Allerjenlerin, kirletici maddelerin ve inhale edilen maddelerin filtrasyonu. 10 mikrondan daha geniş tanecikler burun mukozası tarafından tutulur ve daha öteye geçemez. 1-3,5 mikron çapındaki tanecikler genellikle büyük bronşlardan öteye erişemez. Çapı 1 mikrondan

az olan tanecikler ise bronşiyollere ve alveoler duktuslara kadar erişebilmektedir.

2) Inspire edilen havanın temperaturünün yükseltilmesi,

3) Inspire edilen havanın nem ile doyurulması.

Inspire edilen havanın kalitesine ait bu fiziksel değişiklikler, başlıca pulmoner alveoler fonksiyon için lüzumludur. Bu değişiklikleri, hem de çok çabuk olarak, burunun nasıl olup da yapabildiğini anlamak için nazal kan damarlarının anatomisini ve nazal damarların innervasyonunu incelemek gerekir.

### I.3. Nazal kan damarları:

Her bir nazal bölmeye ait dokulara iki ayrı kaynaktan kan gelir. Bu kaynaklar internal ve eksternal karotis arterleridir (Ritter, 1970).

Internal karotis arteri, boyunda yukarı doğru seyrederek ve temporal kemiğin apeksindeki karotis kanalı boyunca ilerliyerek kafatası içine girer. Burada öne doğru dönüp Willis halkasına dahil olduğu yerde orbita içine bir dal gönderir, bu oftalmik arterdir. Orbita içinde bu damar 4 dala ayrılır, 2 tanesi lamina papyracea'nın etmoidal delikleri arasından medial olarak geçerler. Bu etmoidal arterler daha sonra nazal bölmeye girerler ve nazal septum dokuları ile orta nazal konka seviyesinin üstündeki burnun yan duvarını damarlandırırlar.

Nazal fossanın diğer bölümlerine kanı eksternal karotis arteri temin eder. Bu arterin terminal kollarından biri olan maksiller arter, pterigomaksiller yarık yoluyla buruna girmektedir. Burada sfenopalatin arter ile anterior palatin artere ayrılır. Sfenopalatin dal, nazal septuma ve orta nazal konkanın altındaki burnun yan duvarına dallar verir.

Arterior palatin arter büyük palatin kanalda aşağı iner, büyük palatin delikten dışarı çıkar, sert damağı geçer ve tekrar buruna girer.

#### I.4. Nazal fossanın venöz drenajı:

Arteryel damarlanımı kadar iyi sınıflandırılmamıştır. Tavşanlarda yapılan bir araştırmaya göre (Godynicki, 1975) nazal kavitedeki venöz pleksuslar, nazal konkaların ve nazal septumun mukozasında en iyi gelişmiş durumdadır. Buradaki pleksuslardan kan, dorsal nazal venlerle, palatin venlerle, nazal septal venlerle, sfenopalatin ve eksternal etmoidal venlerle boşaltılır. Dorsal nazal venler kanı fasial vene, sonra linguofasial vene ve sonra da eksternal juguler vene taşırlar. Palatin venler ve sfenopalatin venler kanı pterigoid pleksusa akıtırlar, buradan kan maksiller ven vasıtasıyla eksternal juguler vene taşınır. Nazal septal venler orta vertebral vene boşalırlar, buradan kan vertebral venlere ve vena subklavia'ya taşınır.

Genel olarak, baştaki venöz pleksuslar; başlıca orbital, kavernöz ve pterigoid pleksuslar, kanı nazal fossadan alır ve boyundaki juguler venlere katılırlar. Bu venöz sistemde kapaklar olmadığından, basınç ve akım dinamikleri bireyin pozisyonu ile değışir.

#### I.5. Nazal mukoza damarlarının innervasyonu:

Nazal açıklığı kontrol eden en belirgin faktör mukoza kan akımının değışimidir. Bu kontrol sinirsel ve farmakolojik aktivite ile oluşmaktadır. Sempatik tonüs organın kan damarlarını genellikle maksimum çaplarının yarısına kadar büzölmüş bir durumda tutar. Tonüs derecesini arttırmak suretiyle, damarların daha fazla büzölmesi sağlanabilir. Tonüsü inhibe etmek suretiyle, damarlar genişletilebilir. Böylece sempatik

tonüsün varlığı her iki yönde kontrole müsaade eder ve parasempatik aktivite için ihtiyacı azaltır. Damar çapında olan ufak değişiklikler kan akımı üzerinde derin bir etki meydana getirebilirler. Damar çapının 2 misline çıkması akımı 16 defa artıracaktır. Muhtelif ilaçların beklenmeyen etkileri, nazal kan damarlarını kontrol eden sempatik liflerdeki devamlı aktivitenin varlığı ile açıklanabilir (Rooker ve Jackson, 1969). Sempatik liflerden noradrenalinin devamlı salıverilmesi yüzünden nazal kan damarlarının kısmen büzölmüş durumda tutuldukları telkin edilmektedir. Nazal mukoza damarlarında parasempatik bir tonüs olmadığı, herhangi bir parasempatik aktivite olmadan burunun iyi fonksiyon görebildiğini gösteren deliller olduğu Jackson (1970a) tarafından ileri sürölmektedir. Jackson ve arkadaşları burnun parasempatik liflerinin stimölasyonuna bağılı olarak nazal açıklıkta bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Gene Jackson'un ileri sürdüğüne göre parasempatik sinir genellikle inaktiftir ve yalnız özel durumlarda fonksiyon görmektedir (ağılarken ve aksırırken).

Ritter (1970)'e göre arteriöllerin ve venöz sinüzöidlerin düz kas lifleri otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Parasempatik lifler superior salivator nukleus'dan kaynak alır, fasial sinirin dalı olan nervus intermedius ve superfisyel petrosal sinir yoluyla sfenopalatin gangliyona geçer. Postgangliyonik lifler nazal damarların kas fibrillerine direkt olarak geçerler. Parasempatik stimölasyon vazodilatasyon meydana getirir ve mukus meydana gelişini artırır.

Sempatik lifler omuriliğin 5. torasik seviyelerinin üstündeki intermedio-lateral gri kolondan kaynak alır. Bu pregangliyonik lifler ventral spinal kökten çıkarak karotis arterinin adventisyası yakınında

yükselir ve superior servikal gangliyonda sonlanır. Postganglionik lifler internal karotis arteri etrafında kranium'a geçer, bu arteri derin petrosal sinir adıyla terkeder ve büyük superfisyel petrosal sinirden gelen parasempatik liflerle birleşir. Her iki lif takımı, pterigoid kanalı vidius siniri olarak geçerler. Sempatik lifler sfenopalatin gangliyon'dan geçerek devam ederler ve nazal mukozanın damarlarını ve salgı bezlerini innerve ederler. Gene Ritter (1970)'e göre sempatik stimüluslar nazal damarların vazokonstriksiyonuna ve muköz bezlerden sekresyonun azalmasına sebep olurlar. Franke ve Bramante (1964) köpekte nazal mukoza damarlarının konstriksiyon liflerinin kaynağının C<sub>8</sub>'den T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ve T<sub>5</sub>'e kadar yayıldığını göstermişlerdir.

Vazomotor rinit için vidius sinirinin kesilmesi gerektiğine dair muhtelif bildiriler vardır. Köpeklerde, vidius siniri stimüle edildiği zaman yalnız parasempatik etkilerin meydana geldiği bildirilmiştir (Jackson, 1970a), ve bundan dolayı da vidius sinirinin kesilmesinin ya çok az bir kısım sempatik aktiviteyi elimine edeceği, ya da nazal sempatik aktiviteyi hiç elimine etmeyeceği ileri sürülmüştür. Diğer taraftan kedide vidius sinirinin stimülasyonu ile meydana getirilen vazodilatör cevapları, nazal sekresyonu inhibe eden dozlardan daha büyük dozlardaki atropinin bloke etmediği Eccles ve Wilson (1974) tarafından gösterilmiştir ve vidius sinirinin atropine rezistan lifleri nazal damarlara taşıyabileceği telkin edilmiştir.

Muhtelif memelilerin burun mukozasındaki vasküler yatağın çeşitli bölgelerinin adrenerjik innervasyonunun dağılımı ve morfolojik yapısı Falck ve Hillarp'ın çok hassas ve spesifik fluoresans metodu vasıtasıyla araştırılmıştır (Dahlström ve Fuxe, 1965). Burun mukozasının arterleri,

arteriolleri ve venleri zengin bir adrenerjik pleksus ile çevrilidir. Alt konkada erektil dokunun geniş venlerini çeviren çok zengin adrenerjik pleksusun burun mukozasındaki kan akımını düzenleyici olarak büyük önemi vardır.

İnsanlarda ve çeşitli deney hayvanlarında burun mukozası üzerinde daha önce yapılan morfolojik araştırmalar salgı bezlerinin adrenerjik innervasyonunun olduğunu gösterememiştir. Kedilerde ise (Anggard ve Densert, 1974) kan damarı innervasyonundan ayrı olarak mukozaya ait salgı bezlerinin etrafında da seyrek bir adrenerjik innervasyon mevcuttur. Kedilerde superior servikal gangliyonektomiye takiben daha önce mevcut olan fluoresans tamamen kaybolmuştur. Bu da burun mukozasındaki fluoresansın postgangliyonik sempatik sinir liflerini temsil ettiğini telkin etmektedir.

Nazal kan akımı lokal olarak veya sistemik olarak tatbik edilen çeşitli maddelere karşı son derecede hassastır; bundan dolayı damarların ve onları kontrol eden sinirlerin ince morfolojisinin akademik ve klinik önemi olmalıdır. Burun solunum mukozasının elektron mikroskopik araştırmaları halen yetersizdir. İnsanda burun solunum mukozasının ince kan damarlarının yapısı, 16-48 yaşları arasındaki 10 fertte, alt ve orta konkaların alt kenarından alınan materyeli kullanmak suretiyle, elektron mikroskop ile araştırılmıştır (Cauna ve Hinderer, 1969). Burun mukozası membranının kalınlığı 0.3 mm'den 5 mm'ye kadar değişmektedir. Subepitelyal ve periglandüler kapillerlerin pencerele sahip olduğu ve bütün kapillerlerin delikli bazal membranlarla kuşatıldığı bulunmuştur. Diğer bölgelerdeki pencerele kapillerlerde delikli bazal membran yoktur. Venüller devamlı bir endotele sahiptirler fakat düz kas hücrelerinin bazal mem-

branları yüksek derecede bir geçirgenlik göstermiştir.

Görülüyor ki nazal vasküler yatak, kan damarlarından dokulara ve dokulardan kan damarlarına erimiş maddelerin ve sıvının çabuk geçişine uygun şekilde düzenlenmiştir. Ayrıca, endotel bazal membranının gözenekli oluşu kan ile taşınan maddelere, kan damarı duvarının kontraktıl elementlerinin maruziyetini kolaylaştırmaktadır.

#### I.6. Nazal havayolu rezistansı ve ölçüm metodları:

Total solunum rezistansının ve fonksiyonunun nazal hava yolları ile ilişkisi önemlidir. Nazal tıkanmaya bağlı nazal havayolu rezistansının artması, pulmoner rezistansta artma ile pulmoner mekanikleri etkiler, akciğer uyumunda azalma ve solunum işinde artma meydana gelir (Ogura, 1964). Yapılan bir araştırmada (Craig ve diğ., 1965) nazal havayolu rezistansının total solunum rezistansının % 42'si olarak hesaplandığı gösterilmiştir. Bundan dolayı, nazal hava akımının ölçülmesi, pulmoner rezistansın değerlendirilmesine ait herhangi bir araştırmada ihmal edilmemelidir.

Nazal havayolu rezistansının ölçülmesi nazal hastalıkların değerlendirilmesinde, gerek medikal, gerek cerrahi olarak tedavisinde çok fazla öneme sahiptir. Rinometrik teknikler birçok laboratuvarlarda ve kliniklerde ilaçların etkilerini incelemek ve nazal dokunun sinirsel kontrolünü aydınlatmak için yaygın olarak kullanılmıştır.

Nazal havayolu rezistansını objektif olarak ölçen bir tekniğe her zaman için ihtiyaç hissedilmiştir. Nazal tıkanmanın objektif olarak ölçümü için çeşitli metodlar kullanılmıştır, bunlardan bazıları eksiktir, diğer bazıları fazla zaman sarfını gerektirir, yapılması zordur.

Son zamanlarda nazal sirkülasyonun tayini için kullanılan metodlar şöyle sınıflandırılabilir:

1) Nazal mukozanın renginin muayenesi: Bu husus hem inspeksiyon yoluyla ve hem de fotoelektrik pletismografi ile (Jackson ve Martinez, 1965) araştırılabilir. Jackson ve Martinez köpeklerde fiziksel ve kimyasal stimuluslara karşı meydana gelen burun mukozası beyazlanmasını ve aynı zamanda ısı değişikliklerini ölçmüşlerdir.

2) Nazal kavitede inspire edilen oksijen gazının geçişi esnasında kazandığı ısıyı ölçmek suretiyle nazal sirkülasyonun tayini için bir metod tarif edilmiştir (Girgis ve diğ., 1974). Araç, hassas bir termokupl termometre, spirometre, termostat sistemi, tüblerden ve valvlerden meydana gelen bir sistemi kapsamaktadır. Hesaplanan ısı miktarı vücudun yüzey ölçümüne bölünür ve bu değer  $1 \text{ m}^2$  yüzey bölgesi için dakikada kazanılan ısıyı verir ki buna burnun ısı değeri denilmektedir. Normal deneklerde bu değer 13.043 kaloridir.

Isı değeri arteryel kan akımının göstergesidir ve diğer metodlar ile ölçüldüğü gibi venöz sinüzoidlerin durumlarının göstergesi değildir.

3) Nazal havayolu rezistansının ölçülmesi, yani rinomanometri: İlk kullanılışından itibaren çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilerek kullanılmıştır. Anterior rinometri ve posterior rinometri şeklinde yapılabildiği gibi diğer bazı şekillerde de yapılabilmektedir (Maran ve diğ., 1971).

4) Nazal havayolu rezistansı, pletismografi ile de ölçülebilir (Eccles ve Wallis, 1974; Urban, 1975).



5) Son zamanlarda, Novakovic tarafından geliştirilen bir rinosistometre, nazal rezistansı veya nazal basınç düşmesi ile hava akımı hızının kombinasyonunu ölçmektedir (Reeves ve diğ., 1970). Araç 3 uzantılı bir manometredir. Birinci uzantıya orofarenkstekteki bir basınç musluğu bağlanmıştır. Ön burun deliklerinin dışında ve rezistansmetrenin proksimalinde yerleştirilen nazal maskeden gelen basınç musluğu ikinci uzantıya bağlanmıştır. Manometrenin 3. uzantısı atmosfere açıktır. Hasta nefes alır verirken, manometrenin 1. ve 3. uzantısı içindeki sıvı yukarı ve aşağı hareket eder. Eğer ufak deliklerin açılması ve kapanması ile rezistansmetrede sağlanan rezistans nazal rezistansa eşitse, o zaman ikinci uzantıdaki sıvı hareket etmez ve bu rezistanslar eşit olduğu sürece ikinci uzantıdaki sıvı sabittir.

6) Radyoaktif izotopların kullanılması (Youichi ve Jackson, 1972). Bu metod yalnız deney hayvanlarında kullanılabilir ve injekte edilen mikrosferler kan akımını bloke edebilir.

#### I.7. Çeşitli farmakolojik maddelerin muhtelif damar yataklarındaki etkileri:

Bu etkiler çok değişik olabilmekte ve türe bağlı olarak da değişiklik gösterebilmektedir. Bu araştırmada kullanılan maddelerden biri olan histamin birçok düz kasları (bronş ve barsak düz kası) karsarken ince kan damarlarını kuvvetle gevşetmektedir. 1929'da Dale, histaminin periferik vasküler yatak üzerine olan etkisinin türden türe değiştiğini, rodentlerde hakim olarak arteriollerin konstriksiyonunu; kedilerde hafif olarak arteriollerin konstriksiyonunu; köpekte, maymunda ve insanda arteriollerin dilatasyonunu meydana getirdiğini göstermiştir.

Son zamanlarda, dana (Eyre ve Wells, 1973), sıçan (Brimblecombe ve diğ., 1974), kedi (Flynn ve Owen 1974), köpek (Powell ve Brody, 1974; Grennan ve diğ., 1974)'teki periferik kan damarlarında ve dana (Eyre ve Wells, 1973) ve kobay (Türker, 1973; Okpako, 1974)'daki pulmoner kan damarlarında histaminin ikili bir etkisi gösterilmiştir.

Araştırılan hayvan türlerinin (tavşanlar, buzağılar, kobaylar, köpekler, kediler, sıçan, civciv ve koyun) kan damarlarında ve havayollarında histamin  $H_1$  ve  $H_2$ -reseptörlerinin yaygın olarak dağıldığına dair delil vardır. Histamin reseptörlerinin dağılımı yalnız türden türe değişmekle kalmaz, aynı zamanda dokudan dokuya da değişmektedir.

Histaminin farmakolojik aktivitelerinin 2 farklı tipte reseptör tarafından meydana getirildiğini Ash ve Schild (1966) telkin etmişlerdir. Mepiramine hassas histamin etkilerine aracılık eden reseptörler  $H_1$ -reseptörleri olarak, mepiramine rezistan, fakat burimamid ve metiamid'e hassas histamin etkilerine aracı olan reseptörler  $H_2$ -reseptörleri olarak sınıflandırılmışlardır.  $H_1$  ve  $H_2$ -reseptörlerinin her ikisinin de hayvan vücudundaki gastrointestinal, üreme, solunum ve kardiyovasküler sistemlerde, sinir sisteminde, mast hücrelerinde ve lökositlerde yaygın olarak bulunduğu sonucuna varılmıştır (Chand ve Eyre, 1975). Bu dokularda histamin reseptörleri, fizyolojik, immunolojik ve immunopatolojik olaylarda önemli bir rol oynarlar. Histaminin değişen oranlarda hem  $H_1$  ve hem de  $H_2$  reseptörleri ile etkileşmesi, inflamasyon, allerji ve anafilaksi gibi durumlarda, kardiyovasküler sisteme ve solunum sistemine ait belirtileri ortaya çıkarır.

Bu çalışmada kullanılan diğer bir madde dopamin'dir. Dopamin (3,4-dihidroksi fenil etil amin) noradrenalinin sentezinde prekürsör

bir madde olup üçüncü kateşolamin olarak kabul edilmektedir. Goldberg (1972)'e göre, dopaminin spinal kediye, d,l-adrenalinin 1/35'i, d,l-noradrenalinin 1/50'si kadar pressör bir etkiye sahip olduğu 1910 senelerinde gözlenmiş ve diğer sempatomimetik aminlerden kalitatif olarak farklı olduğuna dair ilk delil 1942 de takdim edilmiştir. Dopaminin vazodepressör etkilerinden ve türler arası farklılıklardan sorumlu mekanizmalar yoğun bir şekilde araştırılmıştır.

Dopaminin bilinmeyen bir mekanizma ile vazodilatasyona sebep olduğuna dair ilk delil 1963 de McDonald ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (McDonald ve diğ., 1963; McDonald ve diğ., 1964). Normal insan deneklerde dopaminin i.v. infüzyonları renal arter rezistansında önemli azalmalar meydana getirmiştir. Aynı sene McNay ve arkadaşları anesteziye köpekte renal arter içine enjekte edilen dopaminin renal vasküler resistansda doza bağımlı azalmalar meydana getirdiğini bildirmişlerdir (McNay ve diğ., 1963; McNay ve diğ., 1965). Dopamin tarafından meydana getirilen renal vazodilatasyonun, yeterli dozlardaki beta adrenerjik bloke edici maddelerle (McNay ve Goldberg, 1966), atropin ve antihistaminiklerle (McNay ve diğ., 1963; McNay ve diğ., 1965) azaltılmadığı ve rezerpin, monoamin oksidaz inhibitörlerinin (McNay ve Goldberg, 1966) veya 48/80 bileşiğinin (Goldberg, 1966) önceden verilmesi suretiyle ortadan kaldırılmadığı bulunmuştur.

Eble (1964), dopamin tarafından anesteziye köpekte meydana getirilen renal vazodilatasyonun superior mezenterik ve çöliak vasküler yataklarda da meydana geldiğini tesbit etmiştir. Bu gözlemlerin ışığı altında Eble dopaminin depressör etkisinin başlıca çöliak, renal ve mezenterik vasküler yataklardaki vazodilatasyona bağlı olduğu neticesine varmıştır.

Son zamanlarda, Schuelke ve arkadaşları (1971) renal ve mezenterik vasküler yataklarda olduğu gibi köpeğin koroner vasküler yatağında da dopaminin vazodilatasyona sebep olduğunu bildirmişlerdir. Bu etki, renal ve mezenterik vazodilatasyondan farklı olarak, alfa ve beta adrenajik bloke edici maddelerin her ikisinin de büyük dozlarınınin tatbikinden sonra ancak tesbit edilebilmiştir.

Dopaminin renal, mezenterik ve koroner vazodilatasyona, spesifik bir reseptör üzerine etkiyerek sebep olduğu kavramı spesifik dopamin bloke edici maddelerin keşfedilmesi ile kuvvetlenmiştir.

Dopaminin venler üzerindeki etkilerine ait çalışmalarda tarif edilen etki vazokonstriksiyondur (Guimarães ve Osswald, 1969; Mark ve diğ., 1970). Venokonstriksiyon insanda da meydana gelmektedir (Wheeler ve diğ., 1967).

Dopamin köpeğin perfüze pulmoner vasküler yatağında vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Goldberg (1972)'e göre, bu vasküler yatakta dopaminin vazokonstriktör kuvvetinin noradrenalin ile karşılaştırıldığında, 1/25 olduğunu Waller bulmuştur. Diğer taraftan dopamin bronşial damarları büzmemektedir. Uygun bloke edici maddelerle detaylı araştırmalar yapılmamıştır.

Prostaglandinlerin etkisi için de tür farkının önemli olduğu bilinmektedir. Prostaglandinler, önceleri, koyun seminal veziküllerinden ve insan seminal sıvısından elde edilen aktif bir madde olarak tarif edilmişlerdir. Sonradan Von Euler'in prostaglandin olarak isimlendirdiği bu maddenin suda ve yağda eridiği, barsak düz kasını ve sıçan uterusunu stimüle ettiği ve kan basıncını düşürdüğü görülmüştür. Daha sonraları prostaglandinin bir tek madde olmadığı, birbiriyle yakından alakalı bileşikleri içe-

ren bir grup olduğu keşfedilmiştir. Seminal sıvıda bulunduğu gibi, vesiküler glandlarda, menstruel sıvıda, akciğerlerde, beyinde, timusda ve irisde tabii olarak meydana geldiği bulunmuştur. Prostaglandinler, 20 karbonlu doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılırlar, karbon atomlarının 5'i bir siklopentan halkası meydana getirir. Gruptaki çeşitli üyeler birbirlerinden yalnızca doymamışlık derecesi bakımından farklıdırlar. Prostaglandinlerin biyolojik özellikleri, zincirdeki çifte bağların sayısı ile hafifçe, halka üzerindeki substitüyenler ile daha fazla miktarda olmak üzere değişmektedir.

Diğer hiçbir otakoid prostaglandinler kadar çok sayıda ve birbirine zıt etkiye sahip değildir. Fazla sayıda etkileri olduğu gibi farklı prostaglandinler, hem kalite hem kantite bakımından, farklı aktiviteler gösterirler.

Birçok türlerde ve birçok vasküler yataklarda PGE ve PGA bileşikleri kuvvetli vazodilatatördürler, köpeklerde femoral arter yatağı içine verildiği zaman etki kuvveti asetilkolin ve histaminden daha fazladır, fakat bradikininden daha az olmaktadır (Nakano, 1973).  $PGF_{2\alpha}$ 'nın meydana getirdiği cevaplar türe göre değişmeler gösterir; kedide ekstremitelere rezistans damarlarını genişletmektedir. Köpekte  $PGF_{2\alpha}$  periferik vasküler rezistansı artırmakta ve kan akımını azaltmaktadır (DuCharme ve diğ., 1968).

PGA ve PGE bileşikleri mezenterik arterlerde ve dalağın arter yatağında (Davies ve Withrington, 1968) vazodilatasyona sebep olmaktadır. Köpeklerin superior mezenter arteri içine infüze edilen  $PGF_{2\alpha}$  hepatic venleri konstrikte etmektedir (Nakano ve Cole, 1968) ve böylece periferik vasküler rezistansda bir artmaya ve kan akımında azalmaya sebep olmaktadır.

Köpekte, koroner arterlerde PGA ve PGE bileşikleri vazodilatasyon meydana getirirler ve koroner kan akımını artırırılar,  $PGF_{2\alpha}$ 'nın buradaki etkisi ise bunun aksidir (Maxwell, 1967).

Pulmoner vasküler yatakta ise, PGA ve PGE bileşikleri genellikle bu arterleri dilate etmektedirler, halbuki  $PGF_{2\alpha}$  hem arterleri ve hem de venleri büzer; köpek pulmoner vasküler yatağında,  $PGF_{2\alpha}$  bilinen en kuvvetli pressör maddelerden biridir (Kadowitz ve diğ., 1975a; Kadowitz ve diğ., 1975b).

Serebral damarlarda,  $PGF_{2\alpha}$  vazokonstriksiyon meydana getirir;  $PGE_1$  vazodilatasyona sebep olur;  $PGA_1$ 'in bir etkisi gözlenmemiştir (Nakano, 1973).

Son zamanlarda inflamasyonla alakalı olduğu ileri sürülen diğer bir endojen madde, bradikinin, inflamatuvar cevap meydana getirebilmesi bakımından histamine benzer, fakat ondan aşağı yukarı 10 defa daha kuvvetli olduğu için ve histamini bloke eden antihistaminikler gibi, kendisini bloke eden bir madde bilinmediğinden daha önemlidir.

Yapıları bugün için bilinen altı kininin üç tanesi memeli plazma kininleridir - bradikinin, kallidin ve metionillsil-bradikinin. Diğer ikisi eşek arısı Polistes'den elde edilen zehir kininleridir, bunların tripsin ile hidrolizinden oktadekapeptid ve glisil-bradikinin meydana gelir (Pisano, 1968). Bu 6 kininin en sonucusu phyllokinin'dir ki bu maddenin yapısı bradikinin-isolösün-trosin-0-sulfat'tır, Güney Amerika'da yaşayan bir amfibinin, Phylomedusa rohdei'nin derisinden ekstrakte edilmiştir. Bütün bu kininler, bradikinin'den, zincirin bir veya diğer ucuna bir veya daha fazla amino asidin ilave edilmesi ile kimyasal olarak elde edilen, molekül ağırlığı 1000'in üstünde olan peptidlerdir (Collier, 1971).

Bradikinin'in birçok izole memeli düz kasını, bu arada sıçan uterusunu, midesini ve kobay ileumunu kastığı, fakat sıçan duodenumunu gevşettiği gösterilmiştir. Bradikinin ekstremitelere ve deride periferik kan akımını artırır, mesela insanda yüzde kızarmaya sebep olur, fakat pulmoner venülleri büzerek pulmoner kan akımını azaltır (Moog ve Fischer, 1964). Buna uygun olarak, sistemik kan basıncını düşürür, fakat pulmoner kan basıncını artırır. Böbrek, koroner ve serebral kan damarlarını bradikinin dilate etmektedir. İnce rezistans damarlarının aksine, büyük arterleri ve venleri kasma eğilimi göstermektedir (Haddy ve diğ., 1970).

Bu çalışmada kullanılan diğer bir vazoaaktif madde anjiotensin'dir. Farmakolojik olarak aktif anjiotensin'in in vivo şekillenmesi kompleks bir hadisedir. Bir  $\alpha_2$ -globulin olan anjiotensinojen üzerine renin enzimi etki ederek anjiotensin I'i meydana getirir. Anjiotensin-I bir decapeptid'dir. Bu maddenin farmakolojik aktivitesi sınırlıdır, fakat bir dipeptidaz olan "converting" enzim ile oktapeptid yapısında olan anjiotensin II'ye dönüştürülür, bu son derece aktif bir maddedir ve çeşitli peptidazlar tarafından daha az aktif ve inaktif peptid kısımlarına ayrılır. Anjiotensin II'yi, kısaca anjiotensin olarak vermek adet olmuştur.

Anjiotensin i.v. verildiği zaman splanknik bölge, deri ve böbrek damarlarında çok kuvvetli vazokonstriktör etki meydana getirir ve bu bölgelerdeki kan akımı ani olarak düşer. Prekapiller bölge en çok etkilenen bölgedir, postkapiller damarlar ve venler zayıf olarak büzülürler. İskelet kası, beyin, kalb damarları ile adrenal damarlarda etkisi daha azdır. Pulmoner damarlar çok az büzülürler veya bu damarlar üye-

rinde bir etkisi yoktur (Bunag, 1974).

Bu araştırmada kullanılan bir diğer madde, oksitosin, arka hipofiz hormonlarından olup yapı itibariyle vazopressine çok benzer. Uterusun düz kası üzerinde ve meme bezi üzerindeki stimulan etkileri çok kuvvetli ve selektiftir. İnsanda büyük miktarlarda tatbik edildiği zaman vasküler düz kas üzerinde önemli, fakat geçici, gevşetici bir etki gösterir; kan basıncında azalma, yüzde kızarıklık ve ekstremitelerde kan akımında bir artma tesbit edilir. Yüksek dozlar devamlı olarak infüze edildiği zaman önce kan basıncında kısa süreli bir düşme, sonra küçük fakat daha uzun süren bir artma görülür. Obstetrik amaçlarla uygulanan oksitosin miktarları, önemli kan basıncı değişiklikleri meydana getirmez. Fakat, terapötik abortus için veya uterus ameliyatları esnasında çok yüksek dozlarda uygulandığı zaman, bilhassa derin anestezide olan hastalarda arteriyel basınçta önemli bir düşme meydana gelebilir (Andersen ve diğer., 1965). Kuşların kan damarlarının düz kasları dilatör etkiye son derece hassastır. Anesteziye köpeklerde oksitosinin i.a. olarak verilmesinin koroner, karotis, brakial, femoral ve superior mezenter arterlerin kan akımını artırdığı bildirilmiştir (Nakano ve Fisher, 1963).

Gene bu araştırmada kullanılan bazı adrenerjik bileşiklerin vasküler yataklardaki etkileri şunlardır:

Noradrenalin ([3,4-dihidroksifenil]- $\alpha$ -aminoetanol), postgangliyonik adrenerjik sinirlerden salıverilen kimyasal mediyatördür. Adrenalin'den farkı amino grubundaki metil grubunun olmayışıdır. Birçok vasküler yatakta periferik vasküler rezistansı artırır ve böbrek, beyin, karaciğer, ekseriyetle iskelet kası kan akımını azaltır. Rezistansın artmasına ehemmiyetli derecede bir venokonstriksiyon da katkıda bulunur. Noradrenalin



insanda mezenterik arterleri büzer, splaknik ve hepatik kan akımını azaltır. Koroner akımı artırır, muhtemelen bu artma hem indirekt olarak meydana getirilen koroner dilatasyona (adrenalinle olduğu gibi) ve hem de kan basıncı yükselmesine bağlıdır. Adrenalinden farklı olarak, noradrenalinin küçük dozları iskelet kası kan damarlarını gevşetmek yerine büzer (Allwood ve diğ., 1963). Muhtemelen postkapiller vazokonstriksiyona bağlı olarak proteinsiz sıvının ekstrasellüler mesafeye kaybı ile doluşan kan volümünü azaltır.

Adrenalin, bilinen en kuvvetli vazopressör ilaçlardan biridir. Venler ve büyük arterler de ilaca cevap vermekle beraber ana etki, daha ufak arteriollerde ve prekapiller sfinkterlerde meydana gelmektedir. Çeşitli vasküler yataklar farklı reaksiyon vermektedirler. Deri, mukoza ve böbrek kan damarlarını adrenalin büzer. İskelet kası damarlarını düşük dozlardaki adrenalin dilate eder (Whelan ve de la Lande, 1963). Pulmoner damarlarda adrenalin konstriksiyon yapmaktadır.

Isoprenalin ([3,4-dihidroksifenil] $\alpha$  - isopropilaminoetanol), semptomimetik aminlerin en aktifi olup, hemen tamamen beta reseptörler üzerine etkir. Isoprenalinin, insanda, i.v. infüzyonu, periferik vasküler rezistansı başlıca iskelet kası damar yatağında (Allwood ve diğ., 1963) olmak üzere, renal ve mezenterik vasküler yataklarda da düşürür. Pulmoner arter basıncını değiştirmez. Büyük dozlar (mesela 1  $\mu$ g/kg) ortalama kan basıncında çok fazla bir düşmeye sebep olur.

Parasempatometik maddelerden olan asetilkolin ve metakolin etki selektivitesi ve etki süresi bakımından fark gösterirler. Metakolinin etki süresi ve etki selektivitesi daha büyüktür. Etki süresi daha uzundur, çünkü asetilkolinesteraz ile, asetilkolinin olduğundan

çok daha yavaş bir hızda, hidroliz edilir ve nonspesifik kolinesteraz ile veya psödokolinesteraz ile hidrolize hemen tamamen rezistandır. Selektivitesi ise önemli nikotinik etkilerin olmayışı ve muskarinik etkilerin üstünlüğü ile kendini göstermektedir, sonuncu etki kardiyovasküler sistem üzerinde çok daha önemli olmaktadır.

Kolinerjik liflerden salıverilen veya enjekte edilen asetilkolin pulmoner ve koroner (Levy ve Zieske, 1969) damar yatakları da dahil olmak üzere, bütün vasküler yataklarda dilatasyon meydana getirir. Kolinesterlerinin vasküler yatakları dilate etme etkisi, birçok damar yataklarında kolinerjik innervasyonun olmamasına rağmen, bu bölgelerde muskarinik reseptörlerin varlığına bağlıdır.

Metakolinin, insanda, devamlı i.v. infüzyonunun meydana getirdiği etkiler, asetilkolin ile elde edilenin aynıdır. 20 mg'lik subkutan bir dozdan sonra kan basıncında geçici bir düşme olur ve kompensatuvar taşikardi meydana gelir. Metakolin oral olarak tatbik edildiği zaman, sinyifikan etkilerin gözlenebilmesi için, etkili subkutan dozun 50-100 katı kadar dozlar kullanılmalıdır; bu sinyifikan etkiler hafiftir ve tedrici olarak gelişir. 1 gramlık oral dozdan sonra kan basıncı orta derecede düşer, nabız hızı yavaşlar, yüzde tipik kızarma görülür ve vazodilatasyonun göstergesi olarak, ekstremitelerin deri temperaturü yükselir.

#### I.8. Çalışmanın amacı:

Bütün bu maddelerin burun mukozası damar yatağındaki davranışlarını incelemek; i) hem buradaki damar yatağıının özelliklerini anlamak, ii) hem de burun mukozasının allerjik reaksiyonlara katılan önemli bir yapıyı teşkil etmesi nedeniyle, allerjik reaksiyonlarda meydana gelen vasküler değişikliklerden sorumlu bazı maddelerin (histamin,

prostaglandinler, bradikinin gibi) bu yapıdaki etkilerini araştırmak için gerekli görülmüştür. Ayrıca, burun mukozası damarlarının kan akımını incelemeye yarayan metodların yetersizliği nedeniyle ilaçların buradaki etkileri subjektif olarak değerlendirilir. Bu araştırmada, modifiye bir metodla, burun mukozası damar yatağı incelenmiştir. Bundan başka, perfüze edilen karotis eksterna damar yatağı da inceleme alanına dahil edilmiştir.

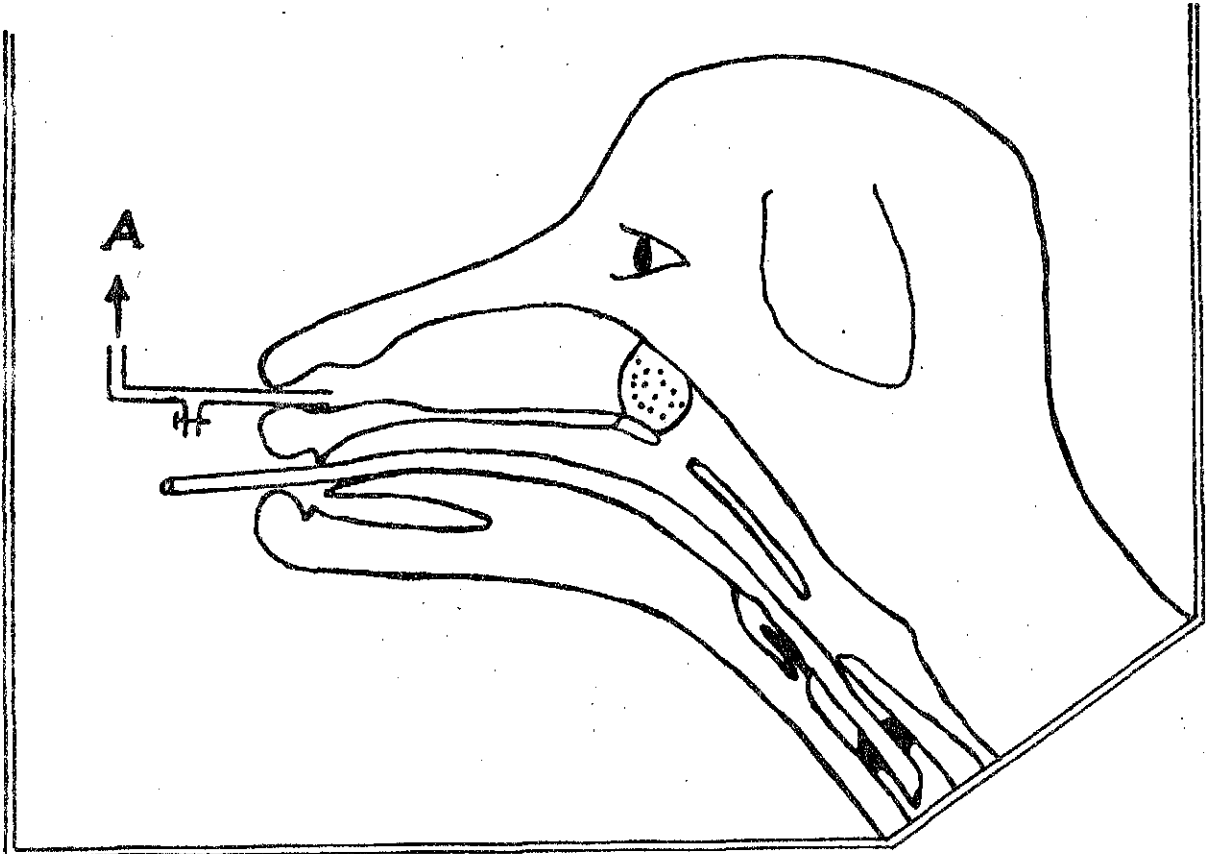
## BÖLÜM II

### ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### II.1. Burun mukozası kan akımını tayin metodu:

Kullanılan metod, Vargaftig ve Lefort (1974) tarafından tarif edilen metodun modifiye şeklidir. Her iki seksten olabilen, 8-12 kg ağırlığındaki köpekler sodyum pentobarbital ile (30 mg/kg i.v.) anesteziye edilmişlerdir. Statham tipi P 23 Ac basınç transdusörü ile femoral arterden sistemik arter basıncı kaydedilmiştir. Her iki karotis komunis arteri disseke edilerek gerektiğinde kapatılması için etrafına birer iplik geçirilmiştir. Yumuşak damak delinerek vazelin likid ile ıslatılmış gazlı bez tamponları ile kapatılmıştır. Gaye geriye ve aşağıya doğru çekilen bu tamponlarla nazal ve oral kaviteleri birbirinden ayırmaktır. Tampon burun septumunun arka kenarına dayanacak tarzda sıkı bir şekilde yerleştirilmiştir. Trake içine bir endotrakeal tüb yerleştirildikten sonra tam bir izolasyon sağlamak için boğaz ve ağız gazlı bez tamponlarıyla doldurulmuştur. Üfak bir kanül çalışılacak taraftaki burun deliği içine 2-3 cm girecek şekilde yerleştirildikten sonra etrafı, vazelin likid ile ıslatılmış ufak gazlı bez tamponlarıyla kapatılmıştır. Diğer burun deliği de, aynı şekilde gazlı bez tamponlarıyla kapatılmıştır. Nazal tüb, Grass tipi PT5A volümetrik basınç transdusörü ile irtibatlandırılmıştır (Şekil 1), böylece i.v. veya i.a. enjekte edilen ilaçlara cevap olarak nazal kavite içindeki basınç değişikliklerinin kaydını yapmak mümkün olmuştur.

İlaçların i.v. olarak verilmeleri için femoral ven kullanılmıştır. Intraarteriyel olarak ilaç tatbiki için çalışılan burun deliği ile



Şekil 1. Köpekte intranasal basıncın kaydedilmesi için tampon ve kanüllerin yerleştirildiği bölgeler. A harfi volumetrik basınç transdüsörünün bağlandığı kanülü göstermektedir.

aynı taraftaki karotis komunisin bir dalı olan superior tiroid arteri kanüle edilmiştir. Arterler kanüle edilmeden önce hayvana 500 i.u./kg dozunda heparin i.v. verilmiştir. Nazal kavitenin kapalı olduğunu test etmek için her iki karotis bir kaç saniye süreyle kapatılmıştır, böylece kan akımının durması ve nazal mukozanın çekilmesi meydana getirilmekte, bu da, nazal basınç bazal seviyesinde negatif bir defleksiyona sebep olmaktadır. Tıkanma iyi olmadığı zaman bu negatif defleksiyon elde edilememiştir. Transdüsör'lar bir Grass model 7B poligrafına bağlanmıştır; ilaçlar verilmediği zaman, nazal basınç, bazal seviyede bulunmaktadır. Vasküler konstriksiyon burun mukozasının büzülmesine sebep olduğundan intranazal basıncın düşmesine sebep olmaktadır, halbuki vasküler dilatasyon burun mukozasının şişmesine sebep olduğundan intranazal basınç artmaktadır. Kağıt üzerinde vazokonstriksiyonu ve nazal basınçtaki azalmayı aşağı doğru defleksiyon, vazodilatasyonu ve nazal kavite basıncındaki artmayı ise yukarı doğru defleksiyon göstermektedir. Devamlı anestezi sağlamak için gerektiğinde 60 mg pentobarbital, i.v. olarak verilmiştir. Agonist solüsyonları genellikle i.a. olarak ve 0.3 ml lik hacimler içinde, toplam volüm 1.3 ml olacak şekilde injekte edilmiştir. Servikal sempatik stimülasyonun yapıldığı bazı tecrübelerde, çalışılan taraftaki servikal vago-sempatik gövde disseke edilmiştir; periferik ucu Grass S44 stimulatör ile supramaksimal voltajlarda, 10 saniye süre ile stimüle edilmiştir. Frekanslar 1-30 pps arasında değişmiştir ve stimulus süresi 1 milisaniyedir. Hayvanın rektumuna yerleştirilen bir termometre ile vücut hararetinin deney süresince 37.5-38°C de bulundurulmasına gayret edilmiştir.

Agonist ve antagonist madde solüsyonları, tuz halindeki maddelerden, baz değerlere tekabül edecek şekilde hazırlanmıştır. Kullanı-

lan ilaçlar şunlardır:

Noradrenalin hidroklorür; adrenalin hidroklorür; isoprenalin hidroklorür; fentolamin hidroklorür; propranolol hidroklorür; sotalol (MJ 1999-1, Mead Johnson); metakolin klorür; asetilkolin klorür; atropin sülfat; hekzametonyum bromür; dopamin; haloperidol (Haldol, Fako);  $PGA_2$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ; anjiotensin (Hypertensin, Ciba); bradikinin triasetat, kallikrein (Padutin, Sandoz); aspirin (Bay g 4600 E, Bayer); sentetik oksitosin (Synpitan Forte, Deva); 48/80.

Prostaglandin solüsyonlarını hazırlamak için % 95 lik etanolle muameleden sonra uygun miktarda sodyum karbonat solüsyonu ilâve edilmiştir. İlaç solüsyonları fizyolojik serum içinde hazırlanmıştır. Her grup deneyde, verilen ilaç solüsyonu + yıkama için verilen tuzlu su kadar fizyolojik serum verilerek, meydana gelen değişikliğin kontrolü yapılmıştır.

Bazı deneylerde, burun mukozasının cevap verirliliğini araştırmak için kullanılan noradrenalin ve metakolin, bir grup deneyde agonist olarak denenmek üzere verilmiştir.

Bildirilen ilaçlara bağlı olarak meydana gelen nazal kavite değişiklikleri mm olarak ölçülmüştür, ortalamalar alınarak sonuç, "Ortalama  $\pm$  S.H." şeklinde gösterilmiştir. Gerekli yerlerde ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü "Student'in t testi" ile incelenmiştir.

## II.2. Eksternal karotis perfüzyonu tekniği:

Her iki seksten olabilen 8-12 kg ağırlığındaki köpekler sodyum pentobarbital ile (30 mg/kg i.v.) anesteziye edilmişlerdir. Boyun

açılarak her iki karotis komunis disseke edilmiştir, aşağıda juguler çentiklerden itibaren karotis kommunisin bütün boyun kısmı açığa çıkarılmıştır. Trakeye boyun kısmında olmak üzere kanül yerleştirilmiştir. Her iki karotisin proksimal ucundan Y şeklindeki kanül ile alınan kan peristaltik pompadan geçirildikten sonra tek kanülle karotisin distal ucuna verilmiştir. Y tübünün esas tüble birleştiği yerin biraz ilerisindeki bir T kısmına irtibatlandırılan Statham tipi P23Ac basınç transdusörü ile sistemik arter basıncı kaydedilmiştir. Perfüzyon basıncı ise, polietilen borunun pompadan çıkan kısmı üzerindeki bir T kısmına irtibatlandırılan Statham tipi P23Ac basınç transdusörü ile kaydedilmiştir. Arterler kanüle edilmeden önce 1000 i.U./kg. heparin i.v. olarak hayvana verilmiştir. Transdusörler Grass model 7B poligrafına bağlanmıştır. İlaçların i.v. olarak verilmeleri için femoral ven kanüle edilmiştir. Intraarteryel ilaç tatbiki için ise, karotisin distal ucuna girilen kanül kullanılmıştır. Pompa çalıştırılmadan önce juguler çentiklerden girilerek bulunan her iki vertebral arter bağlanmıştır. Peristaltik pompanın hızı, perfüzyon basıncı sistemik basınçla aynı seviyede olacak şekilde ayarlanmıştır. Anestezinin devamı için gerektiğinde 60 mg pentobarbital i.v. olarak verilmiştir. Agonist solüsyonları i.a. olarak ve 0.3 ml lik volümler içinde verilmiştir. Rektuma yerleştirilen bir termometre ile vücut temperaturünün deney müddetince 37.5-38°C de muhafaza edilmesine çalışılmıştır.

Kullanılan ilaçlar şunlardır:

Noradrenalin hidroklorür; metakolin klorür; histamin dihidroklorür; mepiramin hidroklorür; metiamid; dopamin; fentolamin hidroklorür; haloperidol (Haldol, Fako). Metiamid solüsyonunu hazırlarken çözünürlüğü artırmak için solüsyon 1-2 damla hidroklorik asit ile asitlendirilmiştir.



Bu ilaçlara bağlı olarak perfüzyon basıncında meydana gelen değişiklikler mm olarak ölçülmüştür, bu değerlerin bazal seviyeye bölünmesiyle elde edilen değerlerin ortalamaları alınmıştır, sonuçlar "Ortalama  $\pm$  S.H." şeklinde gösterilmiştir. Gerekli yerlerde ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü "Student'ın t testi" ile incelenmiştir.

### BÖLÜM III

#### BULGULAR

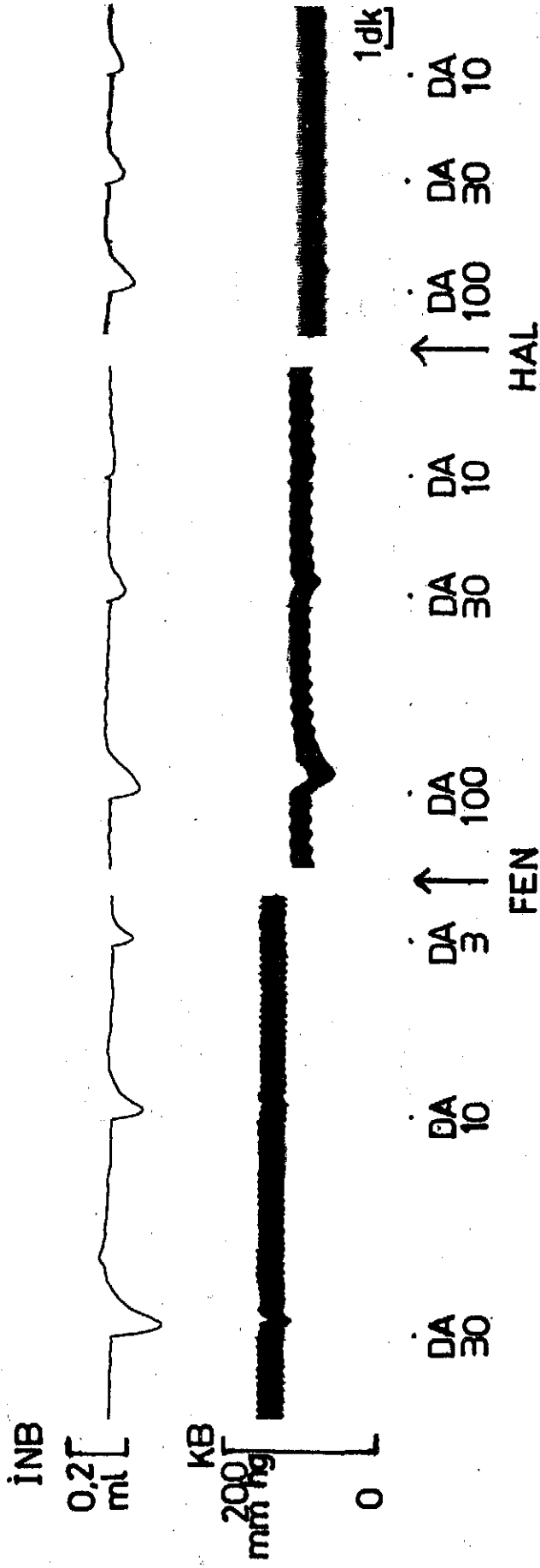
##### III.1. Burun mukozasındaki deneyler

##### III.1.1. Dopaminin burun mukozası damar yatağındaki etkileri:

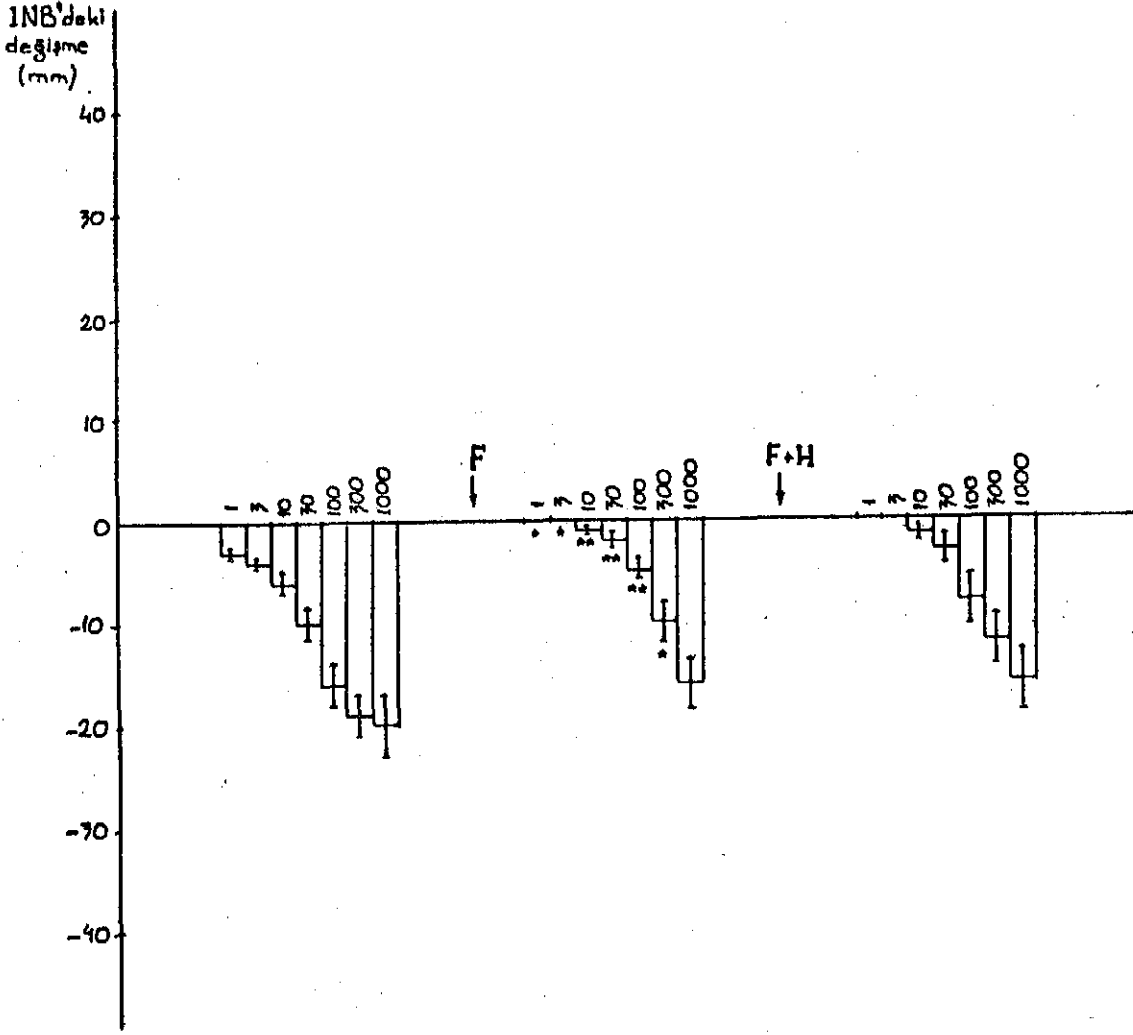
Burun mukozasının cevap verirliliğini denemek için noradrenalin 1 ve 3 µg i.a. dozlarında, metakolin de aynı dozlarda kullanılmıştır. 1-3000 µg dozlarında i.a. kullanılan dopamin bütün deneylerde doza bağımlı olarak vazokonstriksiyon meydana getirmiştir. Alfa-reseptör blokajı için fentolamin (3 mg/kg i.v.) verildikten sonra, dopaminin meydana getirdiği vazokonstriksiyonda bütün doz seviyelerinde olmak üzere önemli bir azalma meydana gelmiştir (Şekil 2). 1-300 µg doz aralığındaki azalmalar istatistiksel olarak çok anlamlıdır ( $p < 0.005$ ). Fentolaminden sonra herhangi bir vazodilatör cevap müşahade edilmemiştir. Bakiye dopamin cevapları üzerinde, dopaminerjik etkileri antagoneze ettiği bilinen haloperidol (2 mg/kg i.v.)'ün önemli bir etkisi olmamıştır (Şekil 3). Bu grup deneylerin sonuçları (Ek tablo 1) de sunulmuştur.

##### III.1.2. Prostaglandinlerin burun mukozası damar yatağındaki etkileri:

Bu gruptaki deneylerde  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGA_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$ , i.a. olarak muhtelif dozlarda denenmiştir. 4 prostaglandin de burun mukozası damar yatağında vazokonstriksiyon meydana getirmiştir (Şekil 4). Bu vazokonstriksiyon doza bağımlı bulunmuştur. Vazokonstriktör etki kuvveti bakımından, burada denenilen prostaglandinlerden  $PGE_2$  başta gelmektedir, en zayıf etkilisi  $PGA_2$ 'dir (Şekil 5). Bu gruptaki deneylerin sonuçları (Ek tablo 2) de sunulmuştur.



Şekil 2. Burun mukozasında dopamin (DA)'e bağlı vasküler cevaplar üzerine 3 mg/kg i.v. (FEN) Fentolamin ve 2 mg/kg i.v. haloperidol (HAL)'ün etkileri. Östteki trase burun mukozasındaki vasküler cevapları göstermektedir, alttaki trase ise sistemik kan basıncına aittir. Rakamlar µg olarak dopamin dozlarını göstermektedir.



Şekil 3. Fentolamin (3 mg/kg i.v.)'in ve Haloperidol (2 mg/kg i.v.)'un dopamine bağlı burun mukozası vasküler cevapları üzerine etkileri.

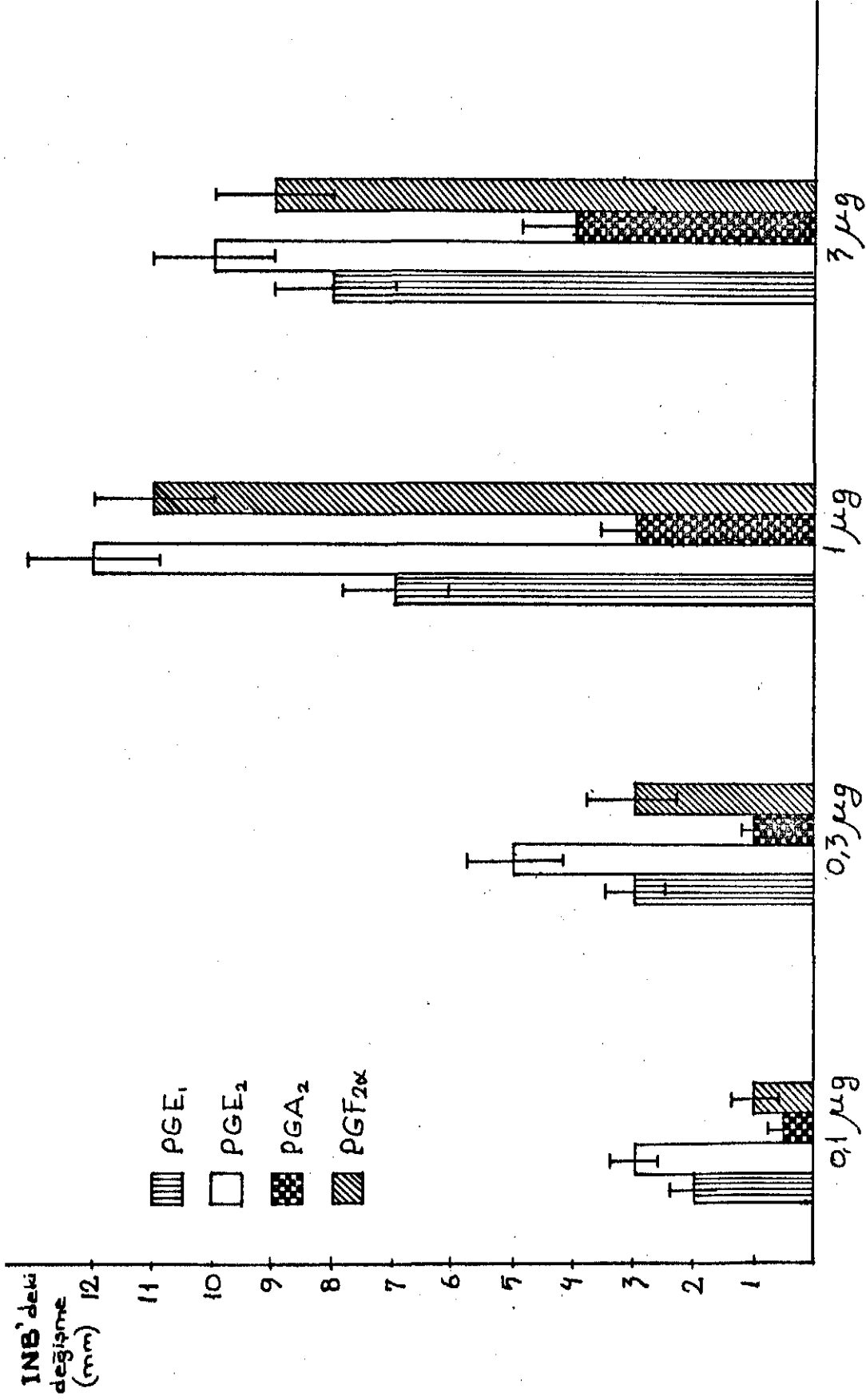
F = Fentolamin (n = 8)

F + H = Fentolamin + Haloperidol (n = 5)

Rakamlar µg olarak dozu ifade etmektedir. Histogramlar üzerinde görülen dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

\* p < 0.002, \*\*p < 0.0005 (Kontrol grubu ile fentolamin verilen grubun karşılaştırılması).





Sekil 5. Çeşitli dozlardaki muhtelif prostaglandinlerin burun mukozasındaki vasküler cevaplarının mukayesesi. Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

III.1.3. Burun mukozası damar yatağı üzerinde anjiotensin,  
bradikinin ve kallikrein'in etkileri:

Anjiotensin 0.1-100 µg doz aralığında, bradikinin 0.3-100 µg doz aralığında ve kallikrein 0.1-10 b.ü.(biyolojik ünite) doz aralığında i.a. olarak verilmişlerdir. Bunlardan anjiotensine cevap olarak yalnız vazokonstriksiyon gelişmiştir, bu vazokonstriksiyon kuvvetli ve doza bağımlıdır. Bradikinin ve kallikrein, her ikisi de bütün dozlarda bifazik cevap meydana getirmişlerdir, önce vazodilatasyon, sonra vazokonstriksiyon oluşmuştur. Bazı deneylerde bradikinin i.v. olarak verilmiştir. Bu takdirde bifazik cevabın dilatasyona ait fazı ortadan kalkmıştır, sadece vazokonstriksiyon meydana gelmiştir. 7 hayvanlık diğer bir seri deneyde bradikininin meydana getirdiği negatif cevaplar için aspirin (50 mg/kg i.v.) kullanılmıştır. Bu deneylerde bradikinin 0.3-300 µg doz aralığında verilmiştir. Bradikininin meydana getirdiği dilatasyon ve konstriksiyonda, aspirin'in verilmesinden sonra meydana gelen değişmelerin hiçbirisi sinyifikan değildir. Bu maddelerin, bahsedilen damar yatağı üzerindeki etkilerine ait sonuçlar (Ek tablo 3) ve (Ek tablo 4) de sunulmuştur.

III.1.4. Burun mukozası damar yatağı üzerinde oksitosine bağlı  
vasküler cevaplar:

Oksitosin 1-10 i.ü. doz aralığında i.a. olarak verilmiştir ve doza bağımlı olarak vazokonstriksiyon geliştirmiştir. Noradrenaline ait konstriktör değerlerle mukayese edildiğinde, bu maddenin vazokonstriktör etkisinin 1/3 oranında daha az olduğu görülür (Ek tablo 5).

III.1.5. Burun mukozası damar yatağı üzerinde 48/80'in etkileri:

Bu gruptaki deneylerde 48/80'in etkileri araştırılmıştır. Burun mukozası damar yatağı 100-1000 µg dozundaki 48/80'e ancak cevap ver-

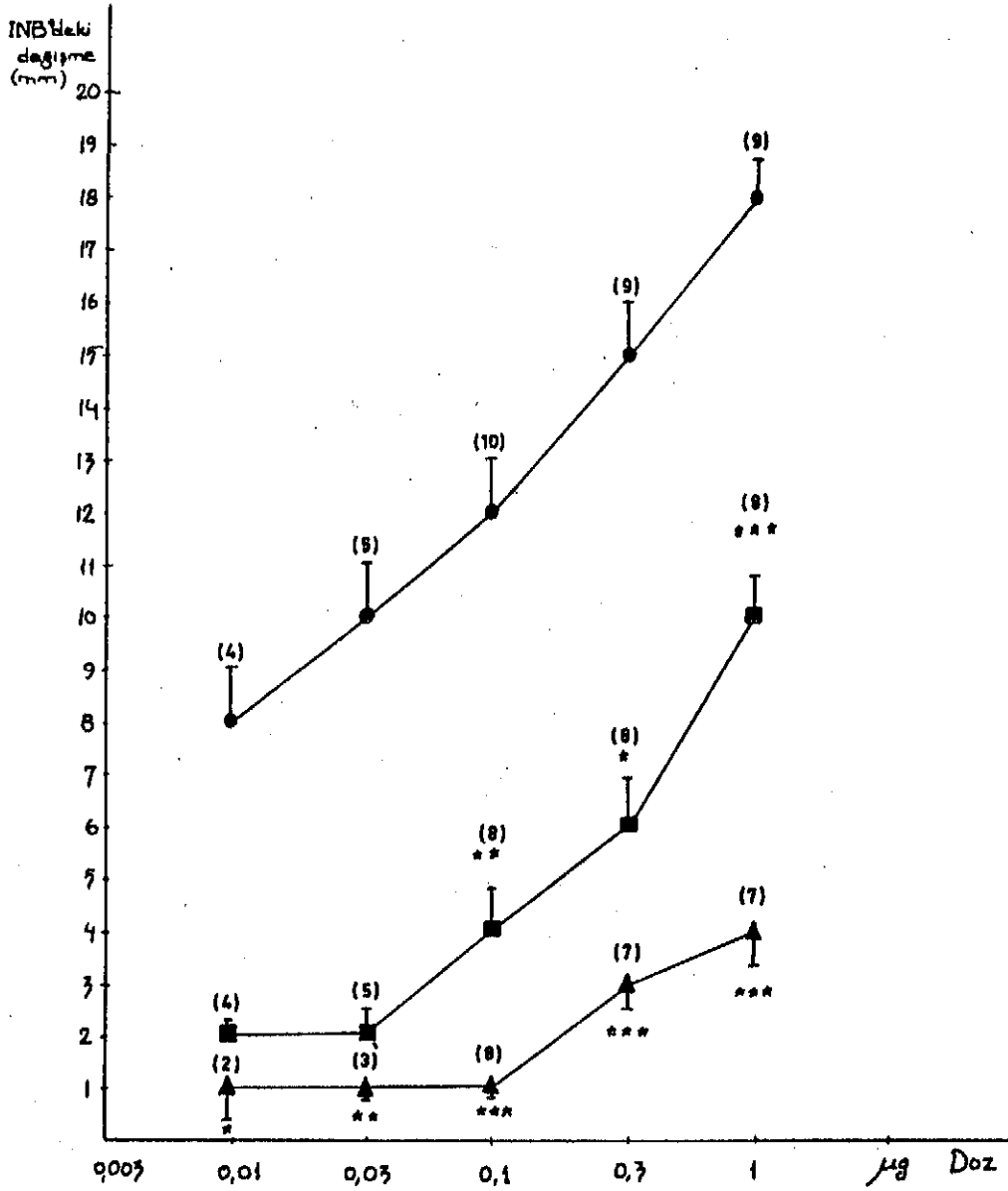
miştir. Doz arttıkça alınan cevap azalmaktadır. Histaminin H<sub>1</sub>-ve H<sub>2</sub>-re-septör antagonistleri olan mepiramin ve metiamid kombine halde verildikten sonra da 48/80' in etkisi araştırılmıştır. Fakat mepiramin ve metiamid'den sonraki dozun, önce verilenden büyük olması istendiğinden ancak tek bir doz için bu mümkün olmuştur. 1000 µg için, antagonistlerden sonraki değişme artma şeklindedir, bu değişme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 48/80 etkisi ile ilgili sonuçlar (Ek tablo 6) da sunulmuştur.

### III.1.6. Adrenerjik ilaçların, sinir stimülasyonunun meydana getirdiği cevaplar ile bu cevaplar üzerinde antagonistlerin etkileri:

Bu deneyler 3 grup halinde yapılmıştır:

III.1.6.1. Birinci grup deneylerde noradrenalin 0.1-1 µg dozlarında, adrenalin 0.01-1 µg dozlarında, i.a. olarak verilmişlerdir. Her ikisi de doza bağımlı olarak vazokonstriksiyon meydana getirmiştir. 3 mg/kg dozunda i.v. verilen fentolaminden sonra noradrenalin ve adrenalin cevaplarında, her iki maddenin bütün dozları için sinyifikan bulunan ( $p < 0.05$ ), bir azalma meydana gelmiştir. Bu durum adrenalinin ve noradrenalinin log doz-cevap eğrilerinde sağa kaymaya sebep olmuştur (Şekil 6 ve Şekil 7). Fentolamin'i müteakip propranolol verilmesi ile daha önce azaltılan konstriktör cevaplarda bir miktar artma olmuştur. Noradrenalinin 3 dozu için, adrenalinin de 0.1-1 µg lık dozları için bu artma sinyifikandır ( $p \leq 0.05$ ). Adrenalinin konstriktör etkisini takiben çok hafif olarak beliren vazodilatasyon, fentolaminden sonra, konstriktör cevabın azalmasıyla çok daha hafiflemiştir. Propranolol'dan sonra bu cevaplarda bir değişme olmamıştır, hatta antagonistlerden





Şekil 6. Köpek burun mukozası damar yatağında adrenalinin log doz-cevap eğrisi üzerinde fentolamin'in ve müteakiben verilen propranolol'ün etkileri.

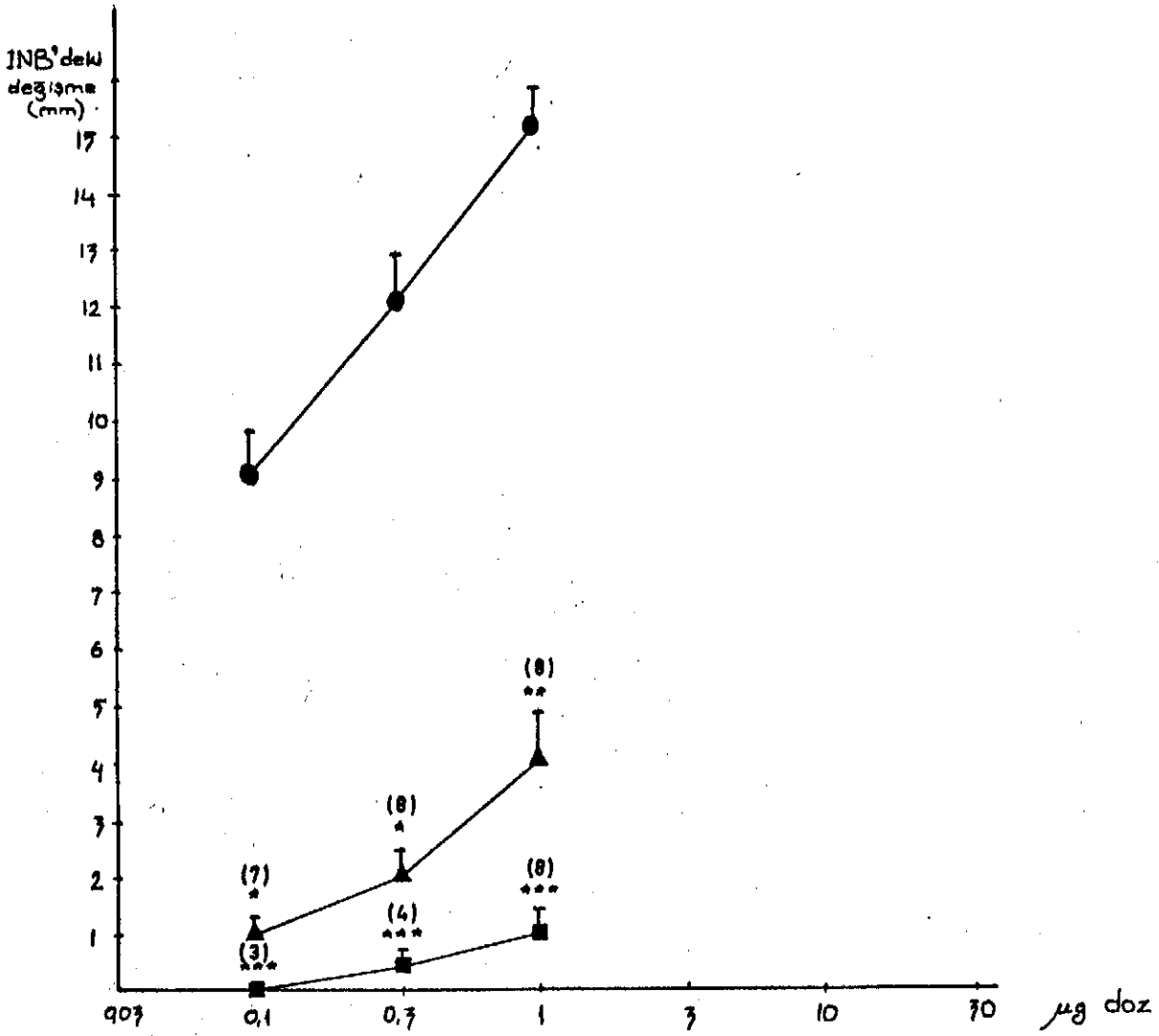
- Kontrol
- ▲ Fentolamin (3 mg/kg i.v.)'den sonra
- Fentolamin (3 mg/kg i.v.) + Propranolol (0.5 mg/kg i.v.) den sonra

sonra

Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.005$ , \*\*\*  $p < 0.0005$  (Kontrol grubu ile fentolamin verilen grubun ve fentolamin verilen grup ile fentolamini müteakip propranolol verilen grubun karşılaştırılması)

Parantez içindeki rakamlar deney sayısını göstermektedir.



Şekil 7. Köpek burun mukozası damar yatağında noradrenalinin log doz - cevap eğrisi üzerinde fentolamin'in ve müteakiben verilen propranolol'ün etkileri.

● Kontrol (n = 10)

■ Fentolamin (3 mg/kg i.v.)'den sonra

▲ Fentolamin (3 mg/kg i.v.) + Propranolol (0.5 mg/kg i.v.)

den sonra.

Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

★ p < 0.05, ★★ p < 0.005, ★★★ p < 0.0005 (Kontrol grubu ile fentolamin verilen grubun ve fentolamin verilen grup ile fentolamin'i müteakip propranolol verilen grubun karşılaştırılması).

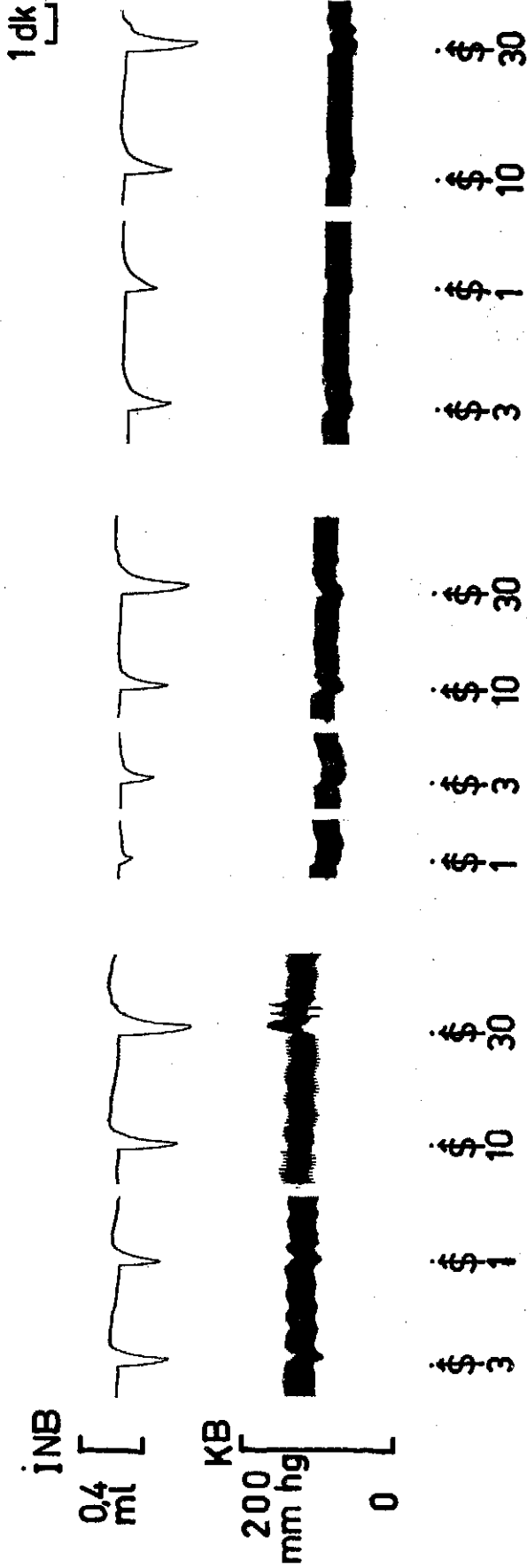
Parantez içindeki rakamlar deney sayısını göstermektedir.

önceki değerler kadar olmamakla beraber bir miktar da artmıştır. Bu gruptaki deneylere ait sonuçlar (Ek tablo 7) de sunulmuştur.

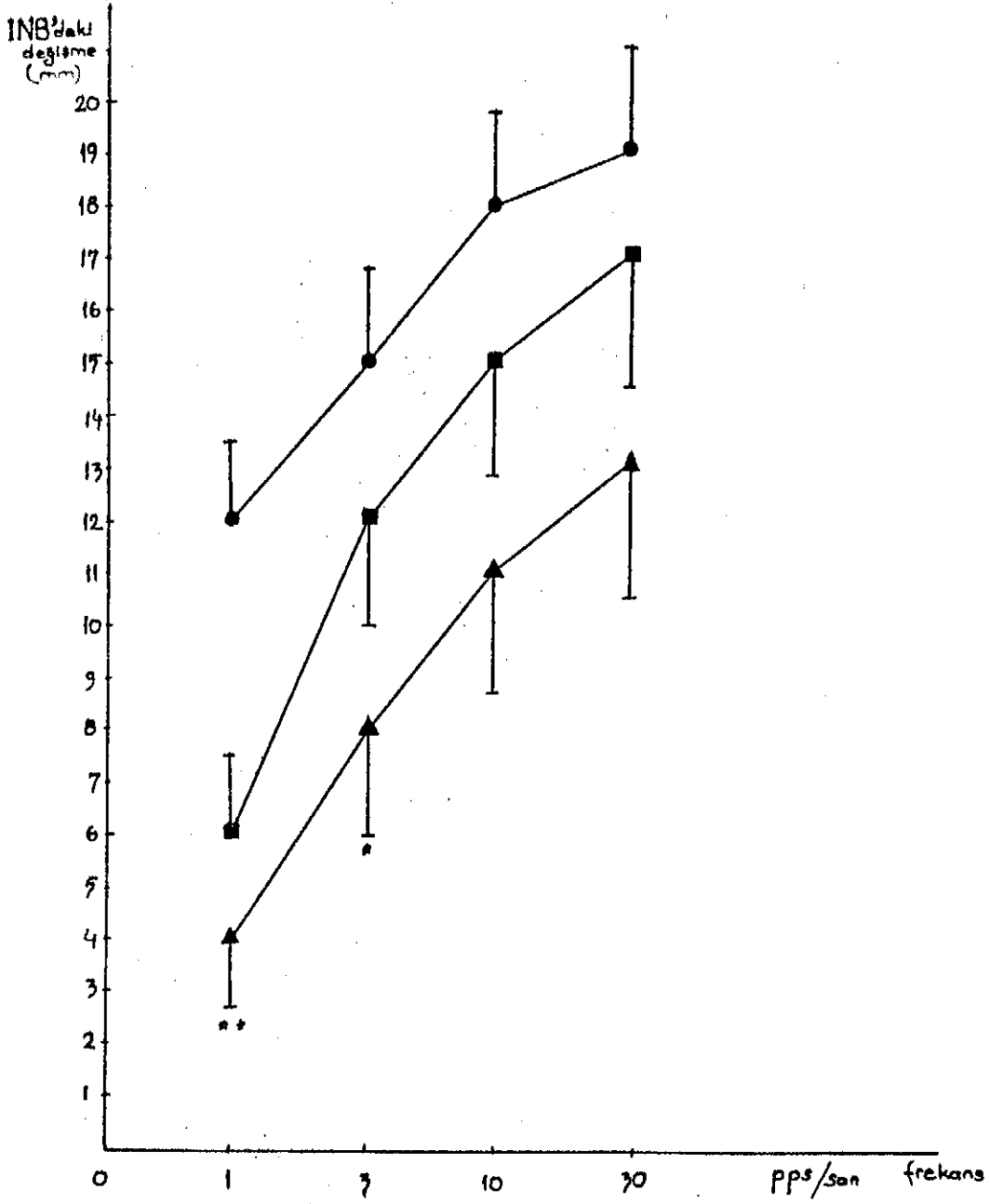
III.1.6.2. İkinci grup deneylerde noradrenalin mukoza damar yatağının cevap verirliliğini kontrol etmek için kullanılmıştır. Isoprenalinin 1-10 µg dozlarında, i.a. olarak verilmiştir. Burun mukozası damar yatağının isoprenaline cevap verirliliği oldukça azdır. 3 µg ile maksimum cevaba erişilmiştir. Isoprenalinin bu damar yatağındaki etkisi vazodilatasyon şeklindedir. 3 mg/kg dozunda ve i.v. olarak verilen fentolaminden sonra isoprenaline verilen cevaplarda değişme olmamıştır. Halbuki beta reseptör blokörü sotalol (20 mg/kg i.v.)'den sonra 1 ve 3 µg dozlarındaki isoprenalinin cevapları sinyifikan olarak azalmıştır ( $p < 0.005$ ).

Servikal sempatik stimülasyonu supramaksimal voltajlarda, 1 msanlik stimuluslarla ve 1-30 pps frekanslarda 10 saniye süre ile yapılmıştır. Frekansa bağımlı olarak vazokonstriksiyon meydana gelmiştir. Fentolaminden sonra bu cevaplar önemli derecede azalmıştır ve herhangi bir dilatör cevap oluşmamıştır (Şekil 8). Bu azalma 1 ve 3 pps frekanslarında sinyifikan bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) ve log frekans-cevap eğrisini sağa kaydırmıştır (Şekil 9). Sotalol'den sonraki stimülasyon cevaplarında sinyifikan bir değişme olmamıştır ( $p > 0.25$ ). Bu deneylere ait sonuçlar (Ek tablo 8) de sunulmuştur.

III.1.6.3. Üçüncü grup deneylerde antagonistlerin verilmiş sırası değiştirilerek gene isoprenalinin i.a. olarak aynı dozlarda denenmiştir ve servikal sempatik sinir stimülasyonu aynı frekanslarda, aynı süre ile ve aynı voltajlarda yapılmıştır. Önce beta blokör madde, sotalol



Şekil 8. Sempatik sinir stimülasyonunun burun mukozası damar yatağındaki etkileri. Ostteki trase burun mukozasının vasküler cevaplarına, alttaki ise sistemik kan basıncına aittir. Rakamlar stimulus frekansını göstermektedir, stimülasyon 10 san süre ile supramaksimal voltajda yapılmıştır.



Şekil 9. Köpek burun mukozası damar yatağında servikal sempatik sinir stimulasyonuna bağlı vasküler cevaplar üzerine fentolamin'in ve müteakiben verilen sotalol'ün etkileri.

- Kontrol (n = 7)
- ▲ Fentolamin (3 mg/kg i.v.)'den sonra (n = 7)
- Fentolamin (3 mg/kg i.v.) + Sotalol (20 mg/kg i.v.)'den sonra (n = 7)

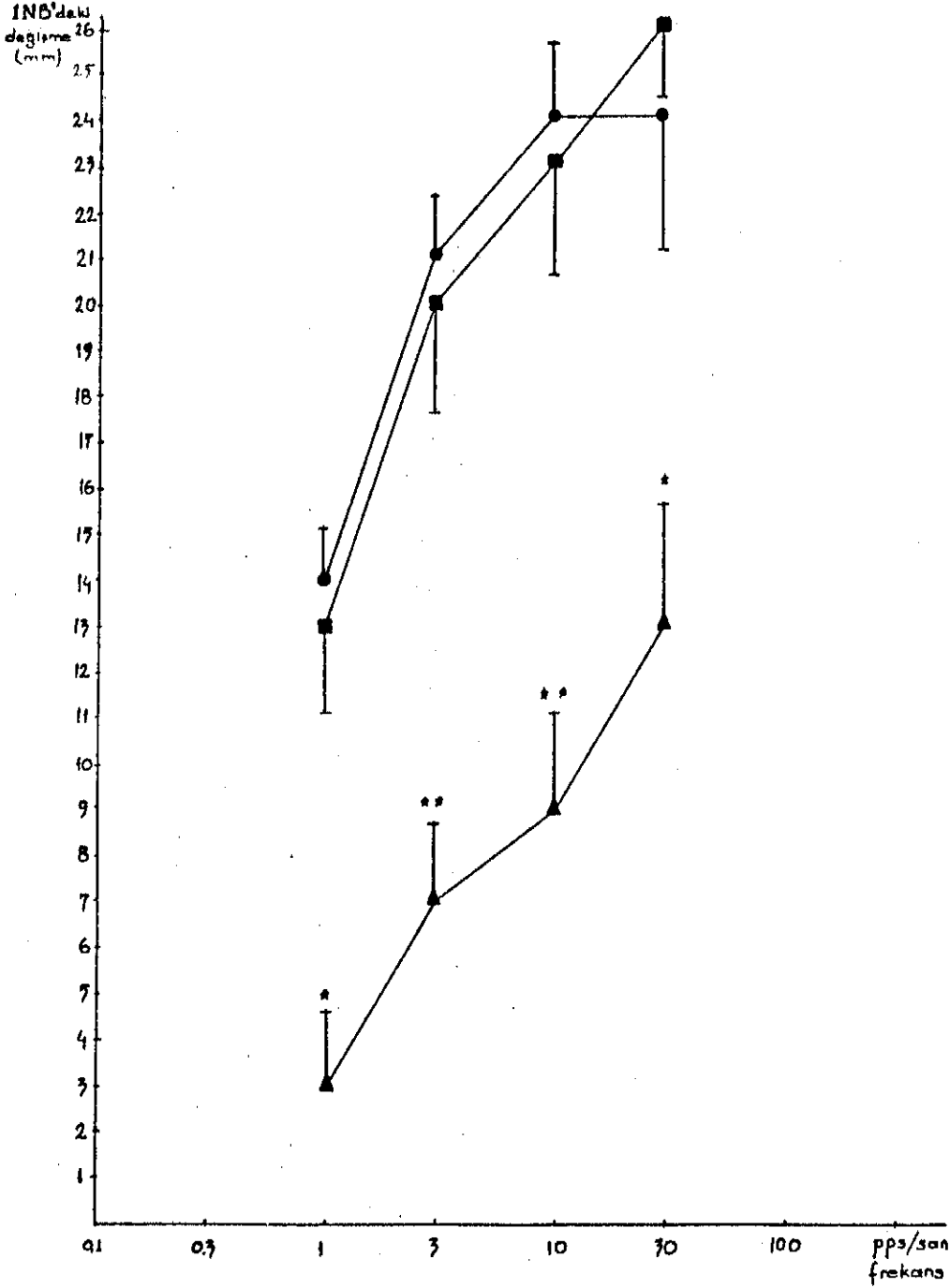
Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$  (Kontrol grubu ile fentolamin verilen grubun karşılaştırılması).

(20 mg/kg i.v.) verilmiştir. Sotalol'den sonra tekrarlanan 1-10 µg dozlarındaki isoprenalinin oluşturduğu cevaplarda önemli azalma gözlenmiştir. Bu azalma 1 ve 3 µg lık dozlar için anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Sotalolden sonraki sinir stimülasyonu cevaplarındaki değişimler anlamlı değildir ( $p > 0.40$ ). Sotalole ilaveten alfa blokör madde, fentolamin kullanıldığında sinir stimülasyonu cevaplarında azalma meydana gelmiştir. Bu azalma, bütün frekanslar için anlamlıdır ( $p < 0.05$ ) ve log frekans cevap eğrisinde sağa kaymaya sebep olmuştur (Şekil 10). Fentolamin'den sonra isoprenaline cevaplarında bir artma olmuştur, 1 ve 3 µg lık dozlar için artma anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bu bulgular (Ek tablo 9) da sunulmuştur.

### III.1.7. Kolinerjik ilaçların etkileri ve bu etkilerin antagonistlerle değiştirilmesi:

Bu deneylerde mukoza damar yatağının cevap veriliğini kontrol etmek için noradrenalin (1,3 µg dozlarında) ve histamin (1,3 µg dozlarında) i.a. olarak kullanılmıştır. Asetilkolin 1-30 µg dozlarında ve metakolin 1-10 µg dozlarında i.a. olarak verilmişlerdir. Her iki madde de hafif derecede bir vazodilatasyon meydana getirmiştir ve her iki maddenin 3 µg lık dozları ile maksimum cevaplar alınmıştır. Dilatasyondan sonra sekonder olarak, bilhassa metakoline karşı bazı cevaplarda konstriksiyon gözlenmiştir. Parasempatolitik etkili atropin (1 mg/kg i.v.) verildikten sonra asetilkolin ve metakolin cevaplarında bariz azalma olmuştur. Antagonistten önceki derecelerde vazodilatasyon elde edebilmek için her iki maddeye ait dozlar 300 µg'a kadar artırılmıştır. Atropinden sonra, asetilkolin'e verilen cevaplarda meydana gelen azalma, 1-10 µg lık dozlar için anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ), 1-10 µg dozlara



Şekil 10. Köpek burun mukozası damar yatağında servikal sempatik sinir stimulasyonuna bağlı vasküler cevaplar üzerine sotalol'ün ve müteakiben verilen fentolamin'in etkileri.

- Kontrol (n = 4)
- Sotalol (20 mg/kg i.v.) den sonra (n = 4)
- ▲ Sotalol (20 mg/kg i.v.) + Fentolamin (3 mg/kg i.v.) den sonra (n = 4)

Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.005$  (Sotalol verilen grup ile sotalol'ü müteakip fentolamin verilen grubun karşılaştırılması).

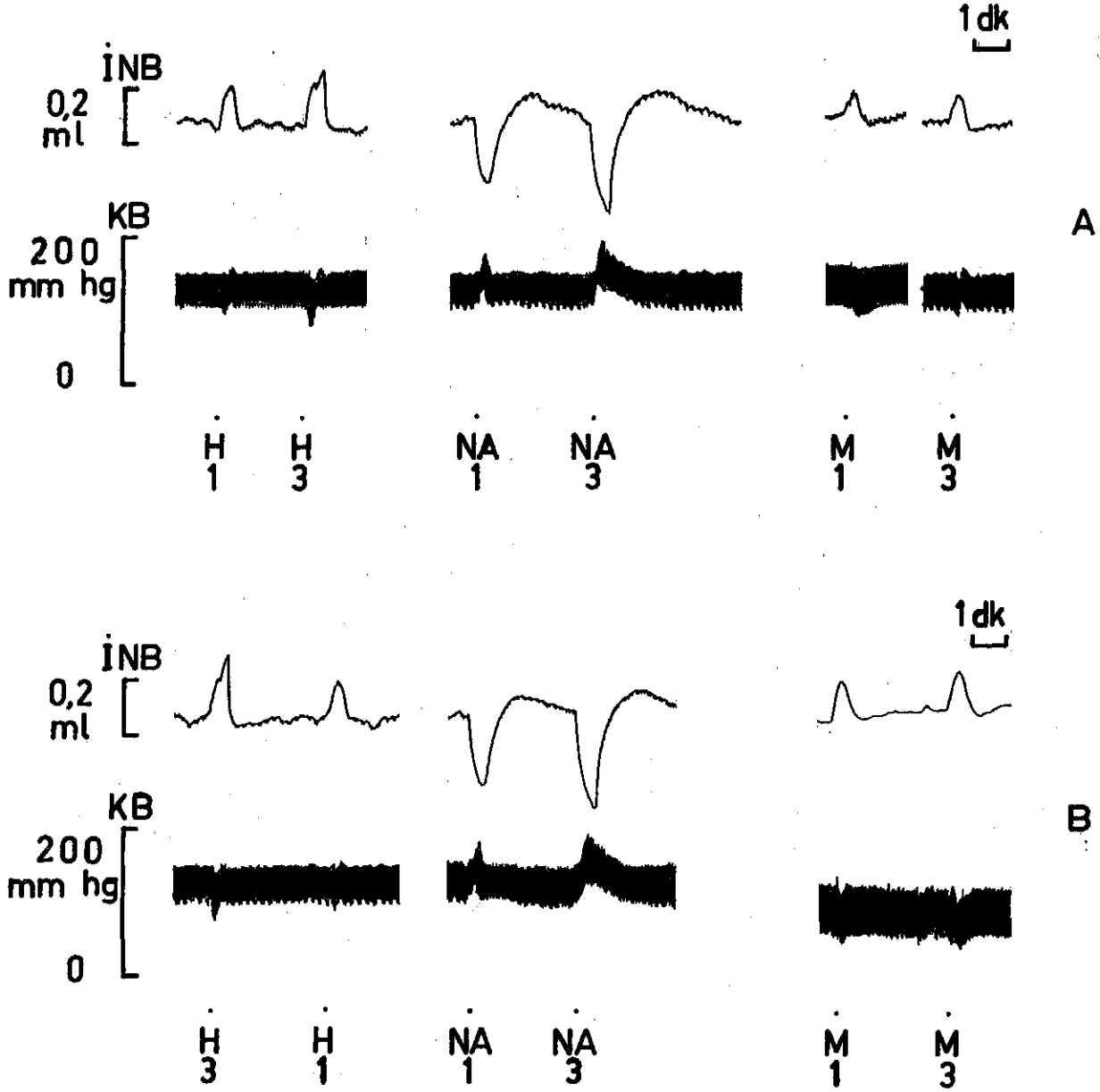
ındaki metakoline verilen cevaplar ise ortadan kalkmıştır. Atropinden sonraki 300 µg dozundaki asetilkolin, vazodilatasyondan sonra vazokonstriksiyon meydana getirmiştir. Bu vazokonstriksiyon üzerine gangliyon blokörü heksametonyum (20 mg/kg i.v.) un etkisi araştırılmıştır. Hekzametonyumdan sonra vazokonstriksiyon azalmakla beraber istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.20$ ). 300 µg dozundaki asetilkolinin sebep olduğu dilatasyonun, heksametonyumdan sonra azalma şeklindeki değişmesi de anlamlı değildir ( $p > 0.20$ ) (Ek tablo 10).

#### III.1.8. Burun mukozası damar yatağında anastomoz durumunun incelenmesi:

Bu gaye ile, önce çalışılan taraftaki burun deliği kanüle edilip, buradan intranazal basınç değişikliği kaydedtirilerek, noradrenalin (1 ve 3 µg), metakolin (1 ve 3 µg) ve histamin (1 ve 3 µg) i.a. olarak tatbik edilmişlerdir. Cevaplar alındıktan sonra burun kanülünün yeri değiştirilerek öbür burun deliğine yerleştirilmiş ve oradan basınç değişikliği kaydedilmiş, aynı maddeler aynı dozlarda i.a. olarak tatbik edilmişlerdir. Noradrenalinin meydana getirdiği vazokonstriksiyon ile metakolinin ve histaminin meydana getirdiği vazodilatasyon, her iki şekilde de birbirine yakın büyüklükte meydana gelmiştir (Şekil 11). Bu deneylere ait sonuçlar (Ek tablo 11) de sunulmuştur.

Bazı deneylerin sonunda femoral arterden 250-300 ml kan alınmak suretiyle sistemik kan basıncında düşme meydana getirildiğinde, burun mukozası damarlarının davranışı incelenmiştir. Sistemik kan basıncı düşmeye başlar başlamaz burun mukozası damarlarında bir vazokonstriksiyon görülmekte ve sistemik kan basıncındaki düşmeye nazaran daha çabuk maksimuma ulaşmaktadır. Sistemik kan basıncı düşmeye devam ederken





Sekil 11. Intraarteriyel verilen vazoaktif ilacların ipsilateral (A) ve kontralateral (B) taraftaki vasküler etkileri. Her bir bölümde üstteki trase intranazal basıncı, alttaki trase ise sistemik basıncı göstermektedir. Rakamlar  $\mu\text{g}$  olarak histamin (H), noradrenalin (NA) ve metakolin (M) dozlarını yansıtmaktadır.

burun mukozasındaki vazokonstriksiyon yavaş yavaş düzelmektedir ve eski seviyesini aldığı zaman sistemik kan basıncı, başlangıçta düşmüş olduğu seviyeyi muhafaza etmektedir.

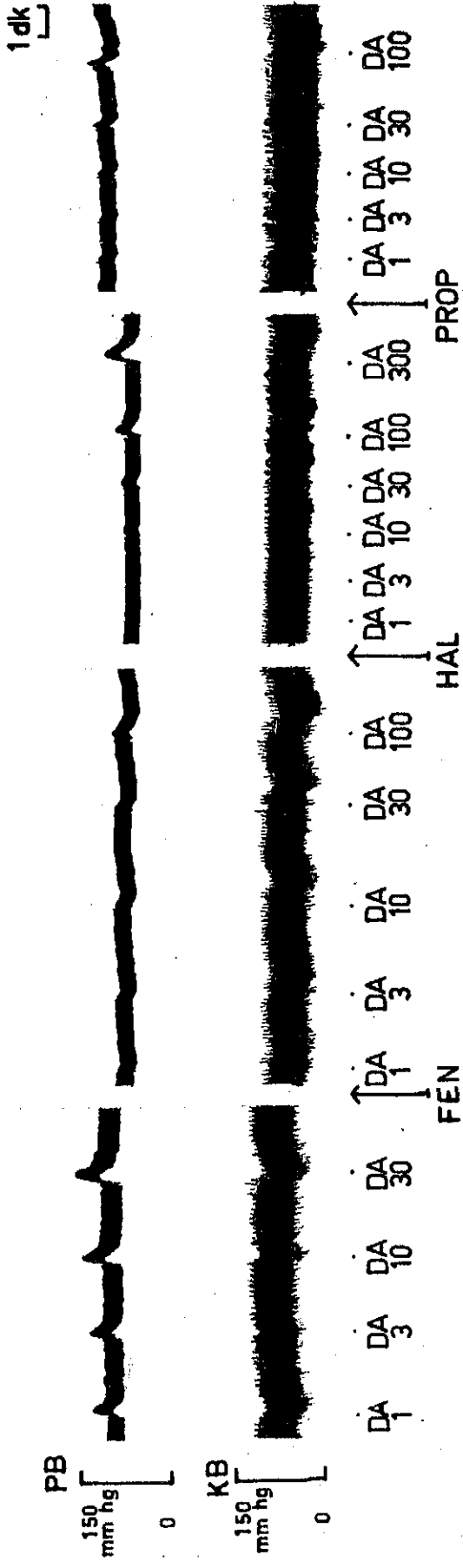
### III.2. Perfüze karotis eksterna damar yatağına ait deneyler

#### III.2.1. Dopaminin perfüze karotis eksterna damar yatağındaki etkileri ve bu etkilerin çeşitli antagonistlerle değiştirilmesi:

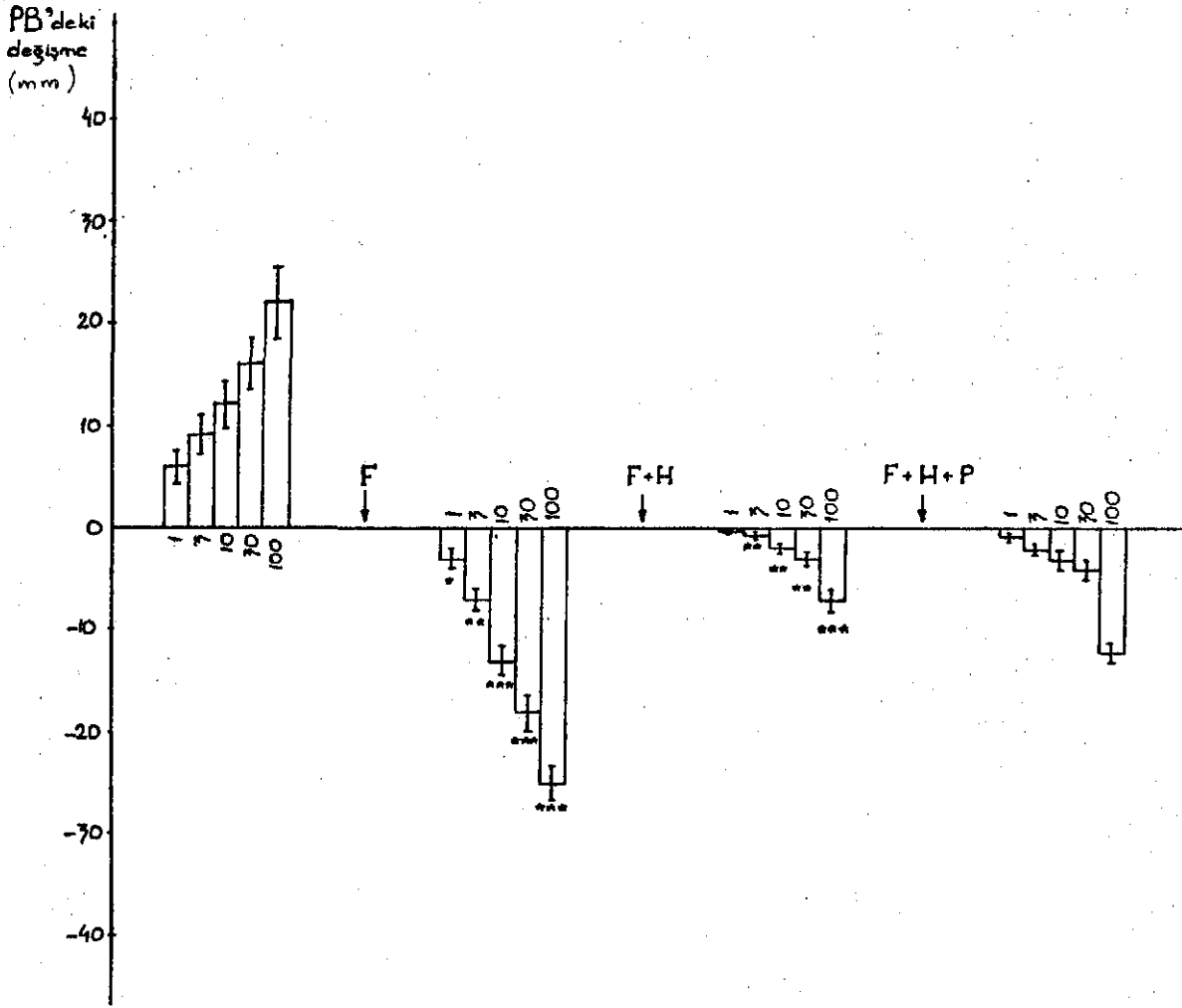
Kontrol için kullanılan noradrenalin ve metakolin, 1 ve 3 µg dozlarındai.a. olarak verilmişlerdir. Noradrenalin bu damar yatağında konstriksiyona, metakolin dilatasyona sebep olmaktadır. Dopamin 1-100 µg dozlarında i.a. olarak tatbik edilmiştir ve doza bağımlı olarak vazokonstriksiyon meydana getirmiştir. Alfa reseptörleri bloke eden fentolamin (3 mg/kg i.v.) den sonra dopaminin meydana getirdiği vazokonstriksiyon önemli derecede azalmış ve bu defa doza bağımlı bir vazodilatasyon gelişmiştir (Şekil 12). Fentolaminle meydana gelen bu azalma bütün dopamin dozları için istatistiksel yönden anlamlıdır ( $p < 0.01$ ).

Dopaminerjik antagonist, haloperidol (2 mg/kg i.v.) ün fentolaminde sonra gelişen vazodilatör cevaplar üzerine etkisi incelenmiştir. Haloperidol, vazodilatör cevapları önemli derecede azaltmıştır (Şekil 12 ve Şekil 13). Bu azalma, 1 µg lık dopamin dozu hariç, bütün dozlar için istatistiksel bakımdan anlamlıdır ( $p < 0.005$ ).

Bakiye vazodilatasyon üzerinde beta reseptör blokörü propranolol (2 mg/kg i.v.)'ün etkisi araştırılmıştır. Vazodilatör cevapların bir miktar potansiyalizasyonu gözlenmişse de bu değişme istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.35$ ) (Şekil 12 ve Şekil 13). Dopa-



Şekil 12. Perfüze karotis eksterna damar yatağında dopamin (DA) in meydana getirdiği cevaplar üzerine 3 mg/kg i.v. fentolamin (FEN), 2 mg/kg i.v. haloperidol (HAL) ve 2 mg/kg i.v. propranolol (PROP) ün etkileri. Üstteki trase perfüzyon basıncını, alttaki trase sistemik basıncı göstermektedir. Rakamlar µg olarak dopamin dozlarını ifade etmektedir.



Sekil 13. Fentolamin (3 mg/kg i.v.) in, Haloperidol (2 mg/kg i.v.) ün ve Propranolol (2 mg/kg i.v.) ün dopamine bağı vasküler cevaplar üzerine etkisi.

F = Fentolamin (n = 7)

F + H = Fentolamin + Haloperidol (n = 7)

F + H + P = Fentolamin + Haloperidol + Propranolol (n = 3)

Rakamlar µg olarak dozu ifade etmektedir. Histogramlar üzerinde görülen dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

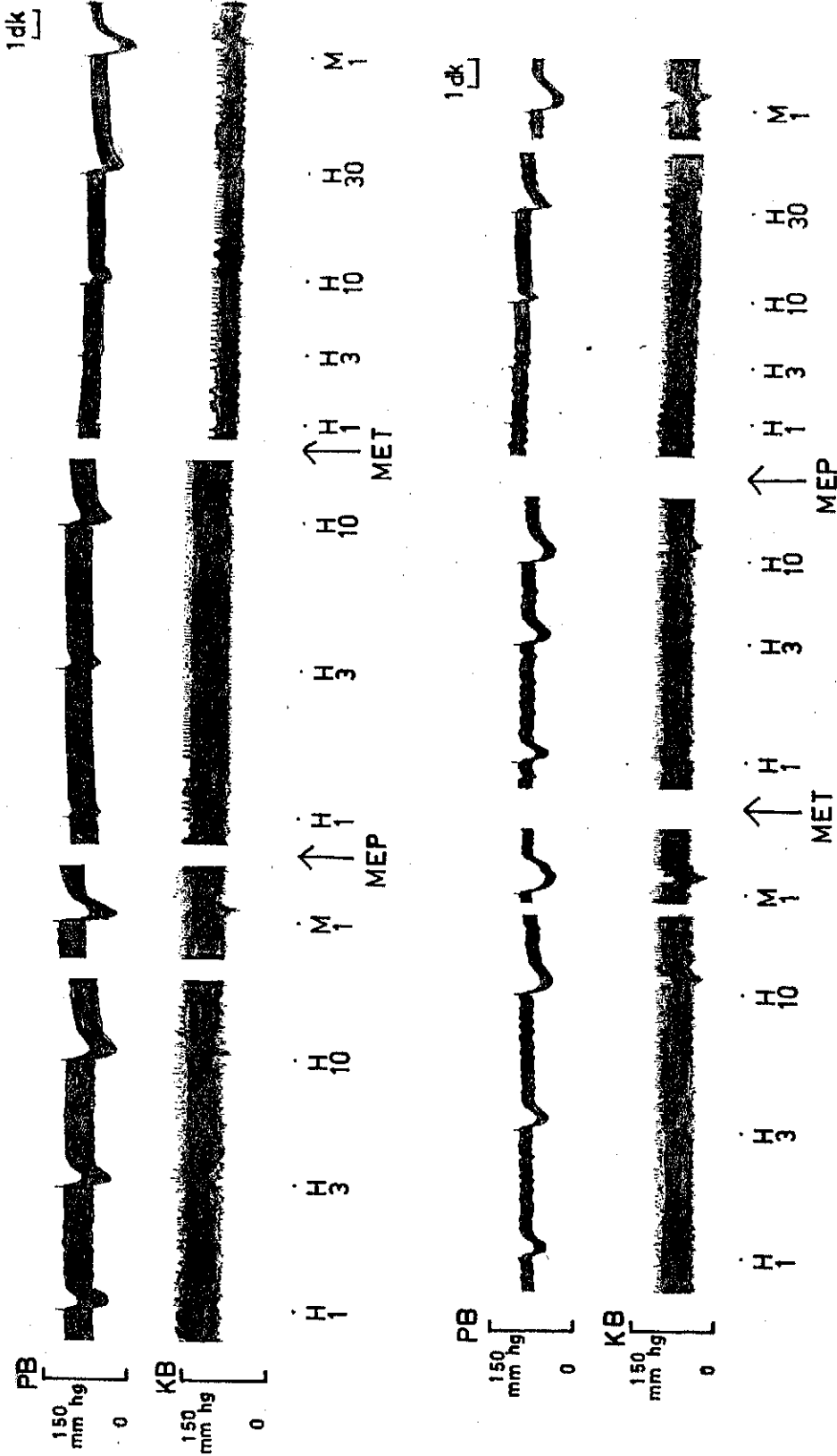
\* p < 0.01, \*\* p < 0.002, \*\*\* p < 0.0005 (Kontrol grubu (n = 7) ile fentolamin verilen grubun ve fentolamin verilen grup ile fentolamin'i müteakip haloperidol verilen grubun karşılaştırılması).

minin perfüze karotis eksterna damar yatağı üzerindeki etkilerine ve çeşitli antagonistlerle etkileşmesine ait bulgular (Ek tablo 12) de sunulmuştur.

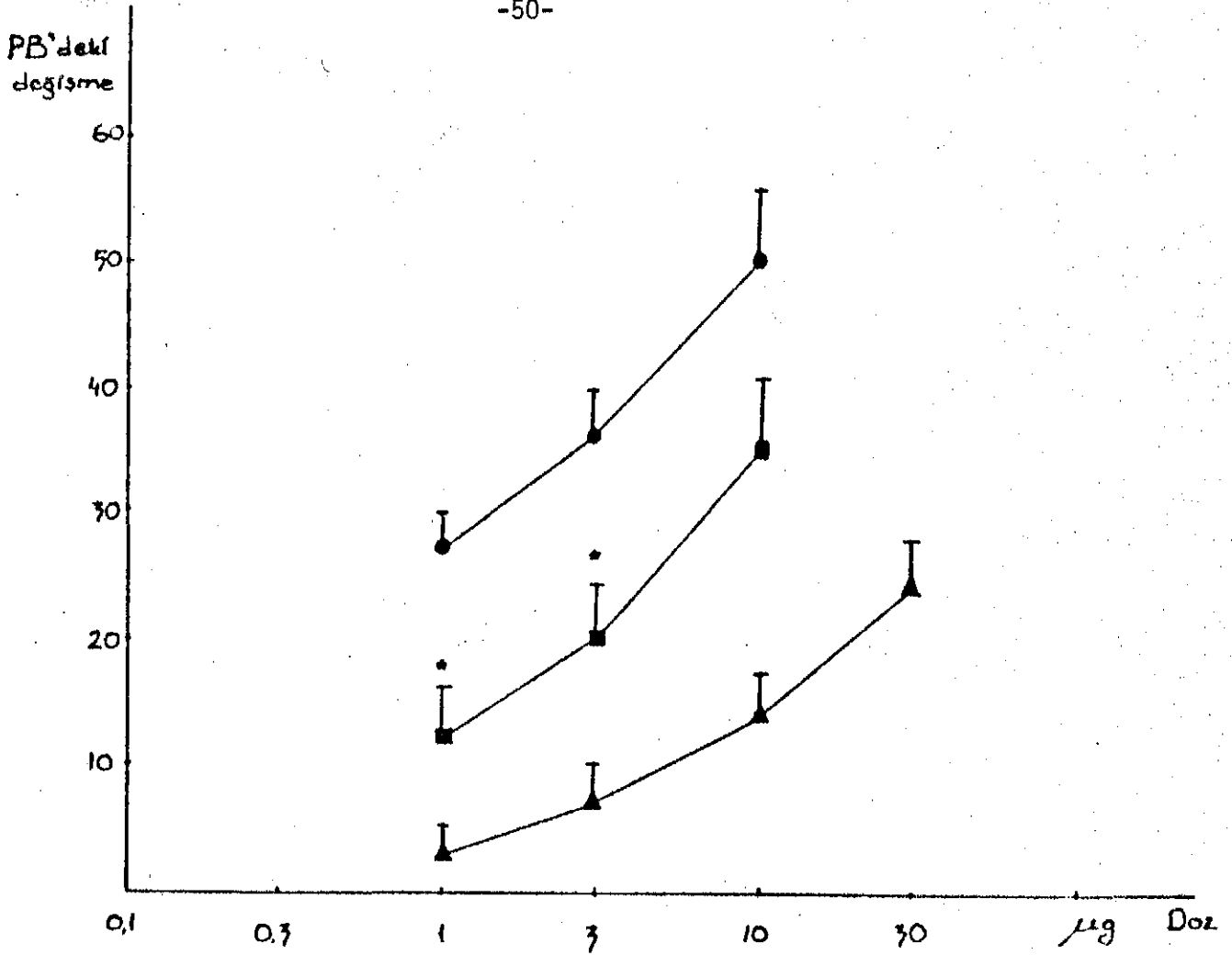
### III.2.2. Histaminin meydana getirdiği cevaplar ile bu cevaplar üzerinde histamin antagonistlerinin etkileri:

1-10 µg dozlarında i.a. olarak tatbik edilen histamin perfüze karotis eksterna damar yatağında doza bağımlı bir vazodilatasyon geliştirmiştir. H<sub>1</sub>-reseptör blokörü olarak bilinen mepiramin (5 mg/kg i.v.) den sonra histaminin meydana getirdiği cevaplarda azalma olduğu görülmüştür. (Şekil 14). Bu azalma 1 ve 3 µg dozlarında histamin için istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Mepiramin, histaminin log doz-cevap eğrisinde sağa kaymaya sebep olmuştur (Şekil 15). Mepiramin müteakip metiamid (3 mg/kg i.v.) verildiğinde histaminin meydana getirdiği vazodilatasyon daha fazla azaltılmıştır ve histamin log doz-cevap eğrisi de daha fazla sağa kaymıştır (Şekil 14 ve Şekil 15). Bu bulgular (Ek tablo 13) de sunulmuştur.

Bazı deneylerde antagonistlerin verilis sırası değiştirilmiştir. Önce metiamid (3 mg/kg i.v.) verildiğinde histaminin oluşturduğu cevaplarda bir azalma meydana gelmiştir ve histaminin log doz-cevap eğrisi sağa kaymıştır. Metiamidi müteakip mepiramin (5 mg/kg i.v.) verildiği zaman histaminin log doz-cevap eğrisindeki sağa kayma daha fazla olmuştur (Şekil 16). Metiamid + mepiraminden sonra histamine verilen cevaplardaki azalma (Şekil 14) 1-10 µg lık histamin dozları için istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.005$ ). Bu gruptaki deneylere ait bulgular (Ek tablo 14) de sunulmuştur.



Sekil 14. Perfüze karotis ekstema damar yatağında histamin (H) in meydana getirdiği cevaplar üzerine 5 mg/kg i.v. mepiramin (MEP) ve 3 mg/kg i.v. metiamid (MET) in etkileri. Öst sırada önce mepiramin, müteakiben metiamid verilmesinden sonraki durum, alt sırada ise önce metiamid, müteakiben mepiramin verilmesinden sonraki durum görülmektedir. Her iki sırada da üstteki trase perfüzyon basıncına, alttaki trase sistemik basınca aittir. Rakamlar ug olarak histamin ve metakolin (M) e ait dozları göstermektedir.

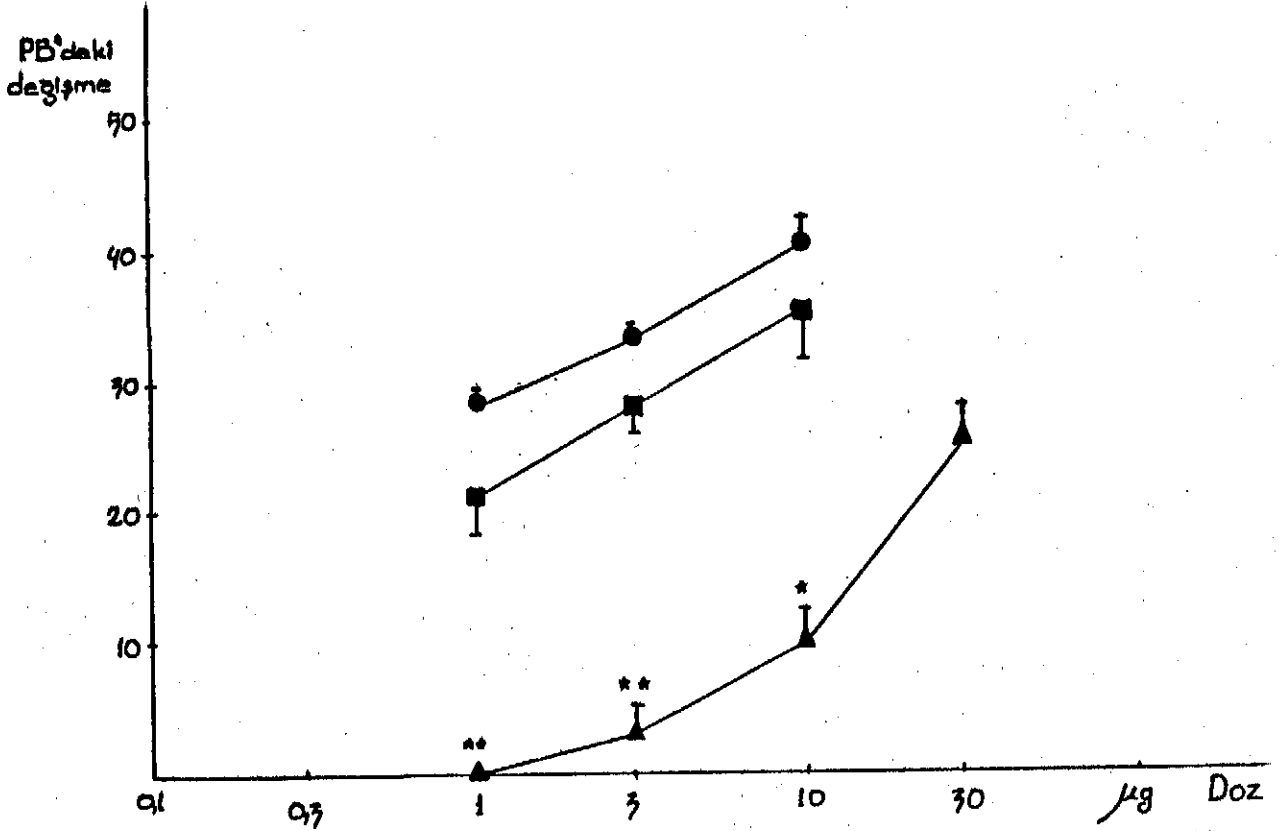


Şekil 15. Köpeklerde perfüze karotis eksterna damar yatağında histaminin log doz-cevap eğrisi üzerinde mepiramin'in ve müteakiben verilen metiamid'in etkileri.

- Kontrol (n = 3)
- Mepiramin (5 kg/kg i.v.) den sonra (n = 3)
- ▲ Mepiramin (5 mg/kg i.v.) + Metiamid (3 mg/kg i.v.) den sonra (n = 3)

Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

\*  $p < 0.05$  (Kontrol grubu ile mepiramin verilen grubun karşılaştırılması).



Şekil 16. Köpeklerde perfüze karotis eksterna damar yatağında histamin'in log doz-cevap eğrisi üzerinde metiamid'in ve müteakiben verilen mepiramin'in etkileri.

- Kontrol (n = 3)
- Metiamid (3 mg/kg i.v.) den sonra (n = 3)
- ▲ Metiamid (3 mg/kg i.v.) + Mepiramin (5 mg/kg i.v.) den sonra (n = 3)

Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

\*  $p < 0,005$ , \*\*  $p < 0,0025$  (Metiamid verilen grup ile metiamid'i müteakip mepiramin verilen grubun karşılaştırılması).



#### BÖLÜM IV

#### TARTIŞMA

Yapılan bu araştırmada köpek burun mukozası damarlarının anatomoz durumu son derece gelişmiş olarak tesbit edilmiştir. Burun kanülü ilacın verildiği tarafta iken ve diğer burun deliğine yerleştirildiği zaman, vazokonstriktör ve vazodilatör ilaçlara burun mukozası damarları hemen hemen aynı cevabı vermiştir. Bu ancak verilen ilacın diğer tarafa da aynı şekilde geçmesi ile mümkündür ki, bunu sağlayan damarların birbiri ile bağlantısıdır. Bir taraftan verilen ilaç diğer tarafta da aynı etkileri, aynı büyüklükte göstermektedir. Literatürde her iki burun deliğine kan akımı sağlanması konusundan çok, burun mukozası damarlarının çapraz sempatik innervasyonu ile ilgili araştırmalara rastlanmıştır. Tek taraflı servikal sempatik stimülasyon yapıldığında köpekte ve kedide (Franke, 1966; Malm, 1973a) bilateral vazokonstriksiyon ve nazal açıklıkta artma müşahade edilmiştir. Wilson ve Yates (1975) supramaksimal tek taraflı pregangliyonik servikal stimülasyonun, her iki nazal kavitede simultan olarak vazokonstriksiyon meydana getirdiğini bildirmişlerdir ve tek taraflı kronik servikal sempatik denervasyonun diğer taraftaki nazal kavitede bir dereceye kadar denervasyon supersensitivitesine sebep olabileceğini telkin etmişlerdir. Franke (1966) ye göre servikal sinir stimülasyonu neticesi kontralateral bir etki; a) bazı sempatik liflerin orta hattı geçtiğini, b) bir taraftaki sempatik liflerin, burnun her iki tarafını damarlandıran bir kan damarını innerve edebildiğini, c) her iki tarafa da giden kan akımı içine vazokonstriktör bazı maddelerin salıverildiğini gösterir.

Köpekte servikal sempatiğin, nazal mukozanın en büyük vazokonstriktörü olduğu ifade edilmektedir (Rooker ve Jackson, 1969).

Araştırmamızda servikal sempatik stimülasyonu ile konstriktör cevaplar elde edilmiştir. Bu konstriktör cevaplar fentolamin ile antagonize edilmektedir, antagonizma kompetitif natürdedir. Postgangliyonik sempatik liflerden stimülasyonla açığa çıkan noradrenalinin, damar düz kasındaki alfa reseptörlerle etkileşmesi neticesi ortaya çıkan cevap, alfa reseptör blokörü olan fentolaminle önlenmektedir. Postgangliyonik sempatik sinir ucundan salıverilen endojen noradrenalin, kas damarının lümeninden reseptörlere erişen ekzojen noradrenalin gibi düz kas reseptörleri üzerinde aynı etkiye sahiptir. Araştırmamızda muhtelif dozlarda, i.a. olarak verilen noradrenalin ve adrenalin konstriktör cevaplar meydana getirmişlerdir, bu cevaplar fentolamin ile bloke edilmiştir. Halbuki beta reseptörlerinin agonisti olan isoprenalin cevaplarında fentolaminden sonra değişme olmamıştır. Noradrenalin "saf" alfa agonist olduğu iddia edilen bir maddedir. Adrenalin ise hem alfa, hem de beta adrenerjik reseptörleri stimüle etmektedir. Adrenalinin meydana getirdiği dilatör cevap propranololle etkilenmediği için, burun mukozası damar yatağında alfa reseptörler üzerindeki etkisinin hakim olduğu söylenebilir. Hall ve Jackson (1968) un neticeleri bu bulguyu desteklemektedir.

Isoprenalin burun mukozası damar yatağında vazodilatasyona sebep olmuştur ve bu vazodilatasyon beta reseptör blokörü sotalol tarafından azaltılmıştır. Halbuki sotalolden sonra sinir stimülasyonunun ve noradrenalinin meydana getirdiği cevaplarda bir azalma meydana gelmemiştir. Bu bulgular köpek burun mukozası damar yatağında beta adre-

nerjik reseptörlerin varolduğuna, fakat bunların, sempatik impulsun damar düz kasına iletiminde önemsiz olduğuna delil olabilir. Hall ve Jackson (1968) araştırmalarında, isoproterenol ve nilidrin ile nazal vazodilatasyon meydana geldiğini, ancak propranolol ile bu etkinin blokajı selektif olmadığından köpek burun mukozasındaki bu vazodilatasyonun muhtemelen beta reseptörler aracılığıyla olmadığını bildirmişlerdir. Nazal kan akımı ve nazal açıklığın araştırıldığı kediler üzerindeki bir araştırmada (Malm, 1973b), isoprenalinin dilatör etkilerinin beta reseptör bloke edici propranolol ile azaltıldığı bildirilmiştir. Bu araştırmadaki deney sayısı az olmakla beraber, neticeler kedide burun damarlarında beta reseptörlerinin varlığını telkin etmiştir. Gene Malm (1974a)'ın kedilerde yaptığı diğer bir araştırmada, nazal vasküler yatakta isoprenalinin ve terbutalinin etkisini propranolol azaltmıştır ve her iki ilacın logaritmik doz-cevap eğrilerinin paralel olarak sağa kaymasına sebep olmuştur. Bundan dolayı, kedinin nazal vasküler yatağında isoprenalinin ve terbutalinin etkilerinin, beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla olduğu telkin edilmiştir. Hall ve Jackson'un bulgularının farklılığı kullandıkları metodla alakalı olabilir. Vargaftig ve Lefort (1974)'un köpeklerde yaptıkları deneylerde, isoprenalinin burun mukozası damarlarındaki vazodilatör etkisini propranolol bloke etmemiştir, fakat sotalol ve pronethalol isoprenalinin etkisini bloke etmişlerdir.

Bu araştırmada, kolinerjik ilaçlardan olan asetilkolinin ve metakolinin de burun mukozası damar yatağındaki etkileri araştırılmıştır. Her iki maddenin meydana getirdiği vazodilatasyon atropin (1 mg/kg i.v.) ile bloke edilmiştir. Vargaftig ve Lefort (1974)'un

araştırmasında da asetilkolinin meydana getirdiği vazodilatasyon atropin tarafından kolayca bloke edilmiştir. Bu bulguların ışığında nazal mukoza damar düz kasında muskarinik reseptörlerin bulunduğu söylenebilir.

Vargaftig ve Lefort (1974) köpeğin burun mukozası damar yatağında histaminin etkisinin vazodilatasyon olduğunu ve  $H_1$ -reseptör antagonisti olan mepiramin ile bu vazodilatasyonun, 10 mg/kg gibi yüksek dozlara rağmen kısmen bloke edildiğini bildirmişlerdir. Burun mukozası damar yatağında  $H_2$ -reseptör blokörlerinin etkisine ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Daha önce yaptığımız bir çalışmada (Kayaalp ve Tuncer, 1975)  $H_1$  ve  $H_2$ -reseptör blokörlerinin; köpek burun mukozasında histaminin meydana getirdiği vazodilatasyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Her iki reseptör blokörünün kombine i.v. verilmesi, bunların tek başına verilmesine göre daha kuvvetli bir blok meydana getirmiştir.  $H_1$ -reseptör antagonisti mepiramin histaminin log doz-cevap eğrisini sağa kaydırmaktadır, mepiramini müteakip  $H_2$ -reseptör antagonisti metiamidin de verilmesi ile log-doz cevap eğrisi daha da sağa kaymaktadır. Metiamid, mepiraminden önce verildiğinde histaminin log doz-cevap eğrisinde meydana gelen sağa kayma, mepiraminin yaptığına göre daha az olmaktadır. Bu bulgular köpeğin burun mukozası damarlarında histaminin etkisinden hem  $H_1$ -ve hem de  $H_2$ -reseptörlerinin sorumlu olduğunu göstermektedir.

Köpeğin perfüze karotis eksterna damar yatağında histaminin etkileri araştırıldığında, burun mukozası damar yatağındakine benzer bir durumla karşılaşılmıştır. Perfüze karotis eksterna damar yatağında histaminin meydana getirdiği doza bağımlı vazodilatasyon,  $H_1$ -reseptör blokörü mepiramin ile  $H_2$ -reseptör blokörü metiamidin kombine verilmesi halinde

daha fazla azaltılmıştır. Histaminin log doz-cevap eğrisinde mepiramidin sebep olduğu sağa kayma, müteakiben metiamid'in verilmesiyle daha fazla olmuştur. Bu bulgular, karotis eksterna damar yatağında hem  $H_1$  ve hem de  $H_2$ -reseptörlerinin bulunduğunu ve bu reseptörlerin histamin tarafından aktive edilmesinin aynı yönde bir cevap, vazodilatasyon meydana getirdiğini telkin etmektedir.

Kedinin izole ekstra- ve intrakranial arter segmentlerinde yapılan bir çalışmada (Edvinsson ve Owman, 1974) ekstrakranial arterlerde (maksilla eksterna ve lingual arterlerin dalları) histaminin meydana getirdiği kontraksiyonun  $H_1$ -reseptörleri aracılığıyla, gevşemenin ise  $H_2$ -reseptörleri aracılığıyla olduğu bildirilmektedir.

Köpeğin perfüze grasilis kası damar yatağında histaminin hem  $H_1$ -ve hem de  $H_2$ -reseptörleri aracılığıyla tek yönde bir cevap, vazodilatasyon meydana getirdiği gösterilmiştir (Powell ve Brody, 1974).

Diğer damar yataklarında vazodilatasyon meydana getiren prostaglandin türlerinin burun mukozası damar yatağında vazokonstriksiyona sebep olduğu araştırmamızda gösterilmiştir. Dört prostaglandin türü denenmiştir.  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGA_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$ , dördü de vazokonstriksiyon meydana getirmişlerdir. Stovall ve Jackson (1967) köpek burun mukozasında  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGA$  ve  $PGF_{1\alpha}$ 'nın etkilerinin vazokonstriksiyon olduğunu,  $PGE$  ile gelişen cevabın  $PGA$  ve  $PGF_1$  ile gelişenden daha kuvvetli olduğunu, bu etkilerin enterasan tarafının uzun devam etmeleri olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızda da en kuvvetli etkiyi  $PGE_2$  göstermiştir, en zayıf etkilisi de  $PGA_2$ 'dir ve etki süreleri noradrenalinin etki süresinden daha uzundur. Stovall ve Jackson'a göre, prostaglandinler akciğerlerde veya kalpte veya her iki organda da yıkıldığından, burunda

muhtemelen çok az lokal enzimatik parçalanma olmaktadır, i.a. enjeksiyondan sonra görülen uzun süreli etkiyi bu husus açıklıyabilir. PGE bileşiklerinin i.a. enjeksiyonunu takiben nazal açıklıkta husule gelen artmanın uzun süre devam etmesi bu prostaglandinin klinikte kullanılma ihtimalini artırmaktadır. Fakat hem PGE<sub>1</sub> ve hem de PGE<sub>2</sub>'nin inhalasyonu son derece irritandır. Bu özellik, terapötik kullanım için bu maddeleri faydasız hale getirmektedir (Smith ve diğ., 1975).

Greenberg ve arkadaşları (1974), PGA<sub>2</sub>'nin ve PGB<sub>2</sub>'den invivo olarak şekillenebilen PGB<sub>2</sub>'nin, vasküler ve havayolu rezistansları üzerindeki ve adrenerjik nörotransmisyon üzerindeki etkilerini mukayeseli olarak araştırmışlardır, hem PGA<sub>2</sub>'nin ve hem de PGB<sub>2</sub>'nin sinir aksiyon potansiyeli tarafından aktivasyona hassas katesolamin havuzundan nöromedyatör salıverilmesini selektif olarak arttırdığını telkin etmişlerdir. Ayrıca aynı araştırmacılar PGA<sub>2</sub> tarafından perfüze köpek pençesinde meydana getirilen vazokonstriksiyonun pençe içindeki PGB<sub>2</sub> şekillenmesine bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir. Nazal damarlar üzerinde prostaglandinlerin etki şekli tam olarak henüz bilinmemektedir.

Anggard(1969), 7 normal denekte, 10-15 µg dozlarında lokal olarak tatbik edilen PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>1α</sub>'nın nazal havayolu rezistansı üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Deneklerin dördünde PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> tatbikini takiben nazal açıklıkta kesin bir artma müşahede edilmiştir. Nazal açıklıktaki artma bu bileşiklerin nazal kan damarları üzerindeki büzücü etkisine bağlanmaktadır. Deneklerin üçü reaksiyon vermemiştir. PGF<sub>1α</sub> ile bir etki bildirilmemiştir.

Jackson (1970b)'un yaptığı bir araştırmada, PGE<sub>1</sub>, 15 denekte 37,50,75 ve 100 µg dozlarında spray şeklinde kullanılmıştır. Deneklerin üçü, iki defa denendiği halde cevap vermemiştir. 7 tanesi, bir defa denendiğinde cevap vermişler, ikinci defa denendiğinde cevap vermemişlerdir. 5 denekten iyi neticeler alınmıştır. Cevap meydana geldiği zaman 3-12 saat kadar devam edebilmiştir. 100 µg dozlar irrite edici bulunmuştur. Her bireyde etkili olmamasının ve bu etkililik yüzdesinin önceden tesbit edilememesinin nazal vazokonstriktör olarak PGE<sub>1</sub>'in faydalılığını kısıtladığı bildirilmiştir.

Burun mukozası damar yatağında farklı davranan maddelerden biri de dopamindir. Dopamin, burada, doza bağımlı vazokonstriksiyon meydana getirmiştir, bu etkisi fentolaminle bloke edilmiştir. Dopamin herhangi bir dilatör cevap meydana getirmediği için ve dopaminerjik reseptör blokörü, haloperidolün dopamin etkisi üzerinde bir tesiri olmadığından, dopaminin burun mukozası damarlarını, alfa reseptörleri aktive etmek suretiyle büzdüğü ve burun mukozası damar yatağında dopaminerjik reseptörlerin bulunmadığı söylenebilir.

Köpeğin perfüze karotis eksterna damar yatağında dopaminin etkileri, burun mukozası damar yatağından farklı bulunmuştur. Şöyle ki dopaminin doza bağılı olarak geliştirdiği vazokonstriksiyon, köpeğin perfüze karotis eksterna damar yatağında da fentolaminle bloke edilmiştir. Fakat fentolaminden sonra bir vazodilatasyonun geliştiği gözlenmiştir. Bu vazodilatör etkiler için, dopamin reseptörlerini bloke ettiği bilinen haloperidol kullanılmıştır. Haloperidolden sonra vazodilatasyonun anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Bakiye cevaplar üzerinde, beta adrenerjik reseptör blokörü olan propranolol etkisiz bulunmuştur. Bu bulgular,

karotis eksterna damar yatağının bazı bölümlerinde dopaminin konstriktör etkisinin alfa adrenerjik reseptörler aracılığıyla, dilatatör etkisinin ise dopaminergik reseptörler üzerinden olduğunu telkin edebilir.

Karotis eksterna damar yatağı, daha geniş bir damar yatağı olduğundan yani deriye, mukozaya, kaslara ve diğer dokulara ait damar yataklarından oluştuğundan, dopamine karşı burun mukozası damar yatağından farklı davranması şaşırtıcı olmamalıdır.

Daha önceleri dopaminin köpeğin renal (McNay, 1963; McNay, 1965), mezenterik (Eble, 1964) ve koroner (Schuelke ve diğ., 1971) damar yatağında vazodilatasyon meydana getirdiği gösterilmiştir. Son zamanlarda spesifik dopamin reseptörlerinin köpeğin serebral vasküler yatağında da bulunduğu dair destekleyici delil takdim edilmiştir (von Essen ve Roos, 1974).

Bu araştırmada, burun mukozası damarlarında bradikininin önce bir vazodilatasyon yaptığı, bunu bir vazokonstriksiyonun takip ettiği gözlenmiştir. Bradikinin, efektör organ üzerinde direkt olarak etki gösterdiği gibi diğer aktif maddelerin salıverilmesini sağlamak suretiyle indirekt etkiler de gösterebilir. Bradikinin adrenal medulladan adrenalinin kuvvetle salıverilmesine sebep olmaktadır (Feldberg ve Lewis, 1964). Araştırmamızda bradikininin konstriktör etkisinin, adrenal medulladan salıverdiği nöromedyatöre bağlı olması kuvvetle muhtemeldir; bazı deneylerde bradikininin aynı dozları hem i.a. ve hem de i.v. olarak verilmiştir, i.v. verilmeyi müteakip dilatör cevap ortadan kalkmıştır, yalnız ve kuvvetli olarak konstriktör cevap meydana gelmiştir. Şu halde bu deneylerdeki bradikinin etkisinin dilatör fazı, direkt bir etki neticesi meydana gelmektedir.



Clairmont ve Jackson (1973) tarafından köpeklerde yapılan bir araştırmada, bradikininin Eustachi borusu ve nazal açıklık üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bradikininin konjestiyon ve mukoza şişmesine sebep olduğu için, tubal ve nazal açıklığı daralttığı, ayrıca bu etkiler bakımından eledoisinin bradikininden 10 defa, bradikininin de histamin-den 10 defa daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir.

İnsanda havayolları üzerinde bradikininin ikili bir etkiye sahip olduğu telkin edilmiştir (Newball ve diđ., 1975). İletim yapan akciğer dışı havayollarını adrenerjik mekanizma aracılığıyla gevşetmekte, halbuki pulmoner arterin suladığı pulmoner havayollarını (respiratuvar bronşiyoller ve alveoler kanallar) büzmektedir. Bu araştırmacılar bradikininin adrenalın gibi veya PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> gibi sekonder vazodilatasyona yol ačan maddeleri salıverdiğini ileri sürmektedirler. Bu önerinin ışığında, bradikininin kullanıldığı bir grup deneyde, prostaglandin sentez inhibitörü olarak bilinen aspirini denedik. 50 mg/kg i.v. dozunda kullanılan aspirinin, bifazik bradikininin cevapları üzerindeki etkisi sinyifikan bulunmamıştır. Aspirin, bradikininin köpek burun mukozası damar yatağındaki etkilerini bloke etmemektedir. O halde, bu damar yatağı üzerinde bradikininin etkisinin prostaglandinler aracılığı ile olmadığı söylenebilir.

Bradikininin aspirin ve diğer antiflojistik maddeler tarafından blokajı türe, tatbik edildiği dokuya ve deney şartlarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu hususlar Collier (1969)'in bir makalesinde özetlenmiştir. Kobayda bradikininin in vivo meydana getirdiği bronkonstriksiyonu aspirin antagonize etmektedir. Salisilatlar ve indometasin gibi antienflamatuvar ilaçlar da bazı izole vasküler yataklarda

bradikininin meydana getirdiği venokonstriksiyonu önleyebilmektedirler. (Martelli, 1967). Bu çalışmamızda gösterildiği üzere bradikininin ile aspirin arasında burun mukoza damarları düzeyinde bir etkileşme olmamaktadır.

Kallikrein de, burun mukozası damar yatağında bifazik bir cevap meydana getirmiştir. Kallikrein'in, plazmada mevcut kininojenler üzerine etkimek suretiyle kininlerin (kalidin ve bradikininin) meydana gelmesine sebep olduğu ve böylece etki gösterdiği bilinmektedir. Kedi burun salgısında kallikrein benzeri bir madde tesbit edilmiştir (Eccles ve Wilson, 1973). Kedinin burun salgısı kedi plazması ile inkübe edildiğinde düz kas stimüle edici etkisi olan bir madde salıverildiği gözlenmiştir, bu maddenin, spesifik olarak kininlere hassas bir preparat olan izole kedi jejunumunu kontrakte ettiği için bir kinin olması bu araştırmacılar göre muhtemel görülmüştür. Bradikininin'in inflamatuvar nazal hastalıklarda bir rolü olabileceği ileri sürülmektedir.

Anjiotensinin burun mukozasında kuvvetli ve doza bağımlı bir vazokonstriksiyon geliştirdiğinden bulgular kısmında bahsedilmiştir. Malm (1974b), kedide burun mukozası damarlarında, anjiotensinin vazokonstriksiyon meydana getirdiğini, kapasitans damarlarda bu vazokonstriksiyonun, kateşolaminlerin meydana getirdiğinden daha az olduğunu göstermiştir.

Oksitosinin burun mukozası damar yatağındaki etkisine ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. İnsanlarda eldeki ve ön koldaki kan akımı yazdırılarak sentetik oksitosinle yapılan araştırmalarda, bu dokularda vazodilatasyon gözlendiği Konzett (1960) tarafından bildirilmektedir. Anesteziye köpeklerde oksitosinin i.a. olarak verilmesinin koroner, karotis, bra-kial, femoral ve superior mezenter arterlerin kan akımını artırdığı da

bildirilmiştir (Nakano ve Fisher, 1963).

Oksitosinin, köpeğin burun mukozası damar yatağında vazokonstriktör bir etki oluşturduğu ve bu etkinin noradrenalinin etkisinden oldukça küçük olduğu araştırmamızda gösterilmiştir.

ÖZET

Allerjik reaksiyonlarda meydana gelen vasküler değişikliklerden sorumlu maddelerin ve enflamasyon olayında rolü olduğu ileri sürülen maddelerin (Histamin, prostaglandinler, bradikinin gibi) ve vazoaaktif diğer bazı maddelerin burun mukozası damar yatağındaki etkilerini araştırmak ilgi çekici görülmüştür.

Muhtelif ilaçların burun mukozası damar yatağındaki etkilerini araştırmak için köpeklerde intranazal basıncın kaydedilmesi esasına dayanan modifiye bir metod kullanılmıştır. Ayrıca nazal mukozaya dal gönderen karotis eksterna perfüze edilerek bu damar yatağında da bazı ilaçların etkileri incelenmiştir. Dopamin diğer bazı damar yataklarında dilatasyona sebep olmakla beraber burun mukozası kan damarlarında vazokonstriksiyon meydana getirmiştir. Perfüze karotis eksterna damar yatağında meydana getirdiği vazokonstriksiyon alfa reseptör blokajından sonra vazodilatasyona dönüşmüş ve bu da haloperidol ile bloke edilmiştir. Perfüze karotis eksterna damar yatağında histaminin meydana getirdiği cevap vazodilatasyon şeklindedir,  $H_1$  -ve  $H_2$ -reseptör blokörlerinin beraber kullanılması halinde vazodilatasyon bariz olarak azalmıştır. Genellikle birçok damar yatağında vazodilatör etki yapan prostaglandinlerden dördü ( $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGA_2$ ,  $FGF_{2\alpha}$ ) bu araştırmada denenmiştir. Dördü de nazal mukoza damar yatağında vazokonstriksiyon meydana getirmiştir. Bradikinin ve kallikreinin burun mukozası damar yatağında ikili bir etkiye sahip olduğu ve anjiotensin ile oksitosin'in bu damar yatağında vazokonstriksiyona sebep olduğu gösterilmiştir. Sempatik sinir stimülasyonunun, adrenerjik ve kolinerjik bazı ilaçların burun mukozası damar yatağındaki etkileri de araştırılmıştır. Ayrıca bu damar yatağının anastomoz durumu incelenmiş, zengin bir anastomoz anağına sahip olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, burun mukozası damar yatağının ilaçlara ve endojen maddelere karşı reaksiyonları bakımından diğer birçok bölgelerdeki damar yataklarına benzemediği hükmüne varılmıştır.

EK TABLO 1  
HALOPERİDOL (2mg/kg i.v.) ve FENTOLAMİN (3mg/kg i.v.)' in NORADRENALİN,  
METAKOLİN ve DOPAMİN'E BAĞLI BURUN MUKOZASI VASKÜLER  
CEVAPLARI<sup>1</sup> ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Antagonist	Agonist	Dozu <sup>2</sup>	N	INB' deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)
Kontrol	Noradrenalin	1	9	- 12 $\pm$ 1.2
		3	9	- 15 $\pm$ 1.4
	Metakolin	1	9	+ 3 $\pm$ 0.4
		3	9	+ 6 $\pm$ 0.7
	Dopamin	1	5	- 3 $\pm$ 0.7
		3	5	- 4 $\pm$ 0.9
		10	8	- 6 $\pm$ 0.8
		30	8	- 10 $\pm$ 1.2
		100	8	- 16 $\pm$ 1.8
		300	8	- 19 $\pm$ 2.2
1000		6	- 20 $\pm$ 3.09	
Fentolamin	Noradrenalin	1	8	- 1 $\pm$ 0.3
		3	8	- 2 $\pm$ 0.5
	Metakolin	1	8	+ 3 $\pm$ 0.4
		3	8	+ 5 $\pm$ 0.6
	Dopamin	1	5	0
		3	5	0
		10	8	- 1 $\pm$ 0.4
		30	8	- 2 $\pm$ 0.8
		100	8	- 5 $\pm$ 1.2
		300	8	- 10 $\pm$ 1.6
1000		8	- 16 $\pm$ 2.5	
Fentolamin + Haloperidol	Noradrenalin	1	5	- 3 $\pm$ 1.4
		3	5	- 5 $\pm$ 1.9
	Metakolin	1	5	+ 3 $\pm$ 0.5
		3	5	+ 5 $\pm$ 0.8
	Dopamin	10	5	- 1.3 $\pm$ 1.1
		30	5	- 3 $\pm$ 1.7
		100	5	- 8 $\pm$ 2.5
300		5	- 12 $\pm$ 2.8	
1000	5	- 16 $\pm$ 3.4		

1) Burun mukozası ile ilgili bütün tablolarla (-) değerler vazokonstriksiyonu, (+) değerler vazodilatasyonu yansıtmaktadır.

2) Bütün tablolarla ilaçlara ait dozlar  $\mu$ g olarak verilmiştir.

EK TABLO 2  
BURUN MUKOZASINDA PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>2</sub> ve PGF<sub>2α</sub> ya BAĞLI  
VASKÜLER CEVAPLAR

Agonist	Dozu	N	iNB'deki değişme (Ortalama ± SH)
Noradrenalin	0.01	4	- 4 ± 0.5
	0.03	7	- 7 ± 0.6
	0.1	9	- 9 ± 0.8
	0.3	9	-13 ± 0.8
	1	9	-18 ± 1.2
Histamin	1	9	+ 3 ± 0.5
	3	9	+ 4 ± 0.5
	10	9	+ 5 ± 0.7
	30	2	+ 3 ± 0.5
PGE <sub>1</sub>	0.1	8	- 2 ± 0.4
	0.3	8	- 3 ± 0.5
	1	9	- 7 ± 0.9
	3	9	- 8 ± 1.1
	10	5	- 9 ± 2.2
	30	3	- 9 ± 5.1
PGE <sub>2</sub>	0.1	9	- 3 ± 0.4
	0.3	9	- 5 ± 0.8
	1	9	-12 ± 1.4
	3	7	-10 ± 2.1
PGA <sub>2</sub>	0.1	5	- 0.5 ± 0.3
	0.3	5	- 1 ± 0.2
	1	9	- 3 ± 0.6
	3	9	- 4 ± 0.9
	10	6	- 4 ± 1.08
	30	2	- 4 ± 0.7
PGF <sub>2α</sub>	0.1	8	- 1 ± 0.4
	0.3	8	- 3 ± 1.1
	1	9	-11 ± 1.9
	3	6	- 9 ± 2.5
	10	6	- 8 ± 1.8

EK TABLO 3  
BURUN MUKOZASINDA NORADRENALİN, METAKOLİN, ANJİOTENSİN, BRADİKİNİN  
VE KALLİKREİN'E BAĞLI VASKÜLER CEVAPLAR

Agonist	Dozu	N	İNB' deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)	
Noradrenalin	0.1	10	- 9	$\pm$ 0.9
	0.3	10	- 12	$\pm$ 1.1
	1	11	- 16	$\pm$ 1.7
	3	10	- 20	$\pm$ 1.9
Metakolin	1	9	+ 4	$\pm$ 0.4
	3	9	+ 6	$\pm$ 0.6
	10	5	+ 7	$\pm$ 1.3
Anjiotensin	0.1	10	- 8	$\pm$ 2.1
	0.3	10	- 11	$\pm$ 2.4
	1	11	- 15	$\pm$ 2.8
	3	11	- 19	$\pm$ 2.7
	10	8	- 19	$\pm$ 3.3
	30	4	- 14	$\pm$ 1.1
	100	2	- 13	$\pm$ 2.0
Bradikinin	0	3	+ 6	$\pm$ 2.3
	1	9	+ 6	$\pm$ 1.1
	3	9	+ 7	$\pm$ 1.1
	10	9	+ 8	$\pm$ 1.4
	30	9	+ 7	$\pm$ 1.8
	100	5	+ 9	$\pm$ 3.08
Kallikrein <sup>1</sup>	0.1	5	+ 1	$\pm$ 0.9
	0.3	5	+ 3	$\pm$ 0.9
	1	6	+ 6	$\pm$ 1.1
	3	6	+ 7	$\pm$ 1.1
	10	6	+ 7	$\pm$ 1.5

1 Kallikrein'e ait dozlar b.ü = biyolojik ünite olarak verilmiştir.

EK TABLO 4  
ASPIRİN (50 mg/kg i.v.)'in BURUN MUKOZASINDA NORADRENALİN,  
METAKOLİN ve BRADİKİNİN'E BAĞLI VASKÜLER CEVAPLAR ÜZERİNE  
ETKİSİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N'	İNB' deki değişme (Ortalama $\bar{x}$ SH)	
Kontrol	Noradrenalin	1	7	-13 $\pm$ 1.6	
		3	7	-18 $\pm$ 2.05	
	Metakolin	1	7	+ 4 $\pm$ 0.5	
		3	7	+ 6 $\pm$ 0.8	
	Bradikinin	0.3	2	+ 7 $\pm$ 2.7	- 3 $\pm$ 0.7
		1	6	+ 6 $\pm$ 1.3	- 1 $\pm$ 0.6
		3	6	+ 7 $\pm$ 1.4	- 3 $\pm$ 1.1
		10	7	+ 7 $\pm$ 1.5	- 5 $\pm$ 1.5
		30	7	+ 7 $\pm$ 1.7	- 6 $\pm$ 1.3
		100	4	+ 6 $\pm$ 3.1	- 7 $\pm$ 1.3
300		2	+ 2 $\pm$ 0.3	-10 $\pm$ 1.0	
Aspirin	Noradrenalin	1	4	-13 $\pm$ 2.2	
		3	4	-18 $\pm$ 3.2	
	Metakolin	1	4	+ 4 $\pm$ 0.3	
		3	4	+ 5 $\pm$ 0.4	
	Bradikinin	0.3	2	+ 10 $\pm$ 1.2	- 4 $\pm$ 1.5
		1	6	+ 8 $\pm$ 1.8	- 2 $\pm$ 0.9
		3	6	+ 9 $\pm$ 2.2	- 3 $\pm$ 1.2
		10	7	+ 7 $\pm$ 1.6	- 4 $\pm$ 1.2
		30	7	+ 8 $\pm$ 2.1	- 5 $\pm$ 1.4
		100	4	+ 8 $\pm$ 3.7	- 6 $\pm$ 1.04
300		2	+ 3 $\pm$ 1.5	-10 $\pm$ 1.5	



EK TABLO 5  
BURUN MUKOZASINDA NORADRENALİNE ve OKSİTOSİNE BAĞLI  
VASKÜLER CEVAPLAR

Agonist	Dozu	N	İNB'deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)
Noradrenalin	1	7	- 12 $\pm$ 0.6
	3	7	- 16 $\pm$ 0.8
Oksitosin <sup>1</sup>	1	7	- 4 $\pm$ 0.8
	3	7	- 5 $\pm$ 0.8
	10	6	- 6 $\pm$ 0.9

1 Oksitosin'e ait dozlar i.ü. = İnternasyonal ünite olarak verilmiştir.

EK TABLO 6  
BURUN MUKOZASINDA MEPİRAMİN (5 mg/kg i.v.) + METİAMİD  
(3 mg/kg i.v.)'in 48/80'e BAĞLI VASKÜLER CEVAPLAR  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	İNB'deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)
Kontrol	Histamin	1	7	+ 5 $\pm$ 1.1
		3	7	+ 8 $\pm$ 1.3
		10	7	+ 8 $\pm$ 1.6
	48/80	100	3	+ 5 $\pm$ 2.7
		300	5	+ 3 $\pm$ 1.3
		1000	6	+ 2 $\pm$ 1.2
Mepiramın+ Metiamid	48/80	100	1	-
		300	1	-
		1000	2	+ 4 $\pm$ 3.5

EK TABLO 7  
FENTOLAMİN (3mg/kg i.v.)'in ve PROPRANOLOL (0.5 mg/kg i.v.)'ün BURUN  
MUKOZASINDA NORADRENALİN'E, ADRENALİN'E ve METAKOLİN'E  
BAĞLI VASKÜLER CEVAPLAR ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	İNB' deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)		
Kontrol	Noradrenalin	0.1	10	- 9 $\pm$ 0.8		
		0.3	10	- 12 $\pm$ 0.8		
		1	10	- 15 $\pm$ 0.7		
	Adrenalin	0.01	4	- 8 $\pm$ 1.4	+ 1 $\pm$ 0.4	
		0.03	5	- 10 $\pm$ 1.3	+ 1 $\pm$ 0.4	
		0.1	10	- 12 $\pm$ 1.2	+ 2 $\pm$ 0.3	
		0.3	9	- 15 $\pm$ 1.1	+ 3 $\pm$ 0.3	
		1	9	- 18 $\pm$ 0.7	+ 4 $\pm$ 0.4	
	Metakolin	0.1	2	+ 2 $\pm$ 0.7		
		0.3	3	+ 3 $\pm$ 0.6		
		1	10	+ 3 $\pm$ 0.3		
		3	10	+ 4 $\pm$ 0.3		
		10	8	+ 6 $\pm$ 0.5		
	Fentolamin	Noradrenalin	0.1	3	0	
			0.3	4	- 0.4 $\pm$ 0.3	
1			8	- 1 $\pm$ 0.4		
Adrenalin		0.01	2	- 1 $\pm$ 0.7	+ 0.5 $\pm$ 0.5	
		0.03	3	- 1 $\pm$ 0.2	+ 0.3 $\pm$ 0.3	
		0.1	8	- 1 $\pm$ 0.2	+ 0.1 $\pm$ 0.1	
		0.3	7	- 3 $\pm$ 0.5	+ 0.4 $\pm$ 0.1	
		1	7	- 4 $\pm$ 0.7	+ 1 $\pm$ 0.1	
Metakolin		0.1	3	+ 1 $\pm$ 0.7		
		0.3	3	+ 2 $\pm$ 0.8		
		1	7	+ 2 $\pm$ 0.6		
		3	7	+ 3 $\pm$ 0.9		
		10	5	+ 4 $\pm$ 1.01		
Fentolamin + Propranolol		Noradrenalin	0.1	7	- 1 $\pm$ 0.3	
			0.3	8	- 2 $\pm$ 0.4	
	1		8	- 4 $\pm$ 0.8		
	Adrenalin	0.01	4	- 2 $\pm$ 0.2	+ 0.1 $\pm$ 0.1	
		0.03	5	- 2 $\pm$ 0.5	+ 0.2 $\pm$ 0.2	
		0.1	8	- 4 $\pm$ 0.8	+ 0.3 $\pm$ 0.1	
		0.3	8	- 6 $\pm$ 0.9	+ 1 $\pm$ 0.2	
		1	8	- 10 $\pm$ 0.8	+ 2 $\pm$ 0.4	
	Metakolin	0.1	3	+ 2 $\pm$ 0.2		
		0.3	3	+ 2 $\pm$ 0		
		1	7	+ 2 $\pm$ 0.4		
		3	7	+ 3 $\pm$ 0.3		
		10	5	+ 3 $\pm$ 0.3		

EK TABLO 8  
FENTOLAMİN (3mg/kg i.v.) ve SOTALOL (20 mg/kg i.v.)'ün İSOPRENALİN'e  
ve SEMPATİK SİNİR STİMÜLASYONUNA<sup>1</sup> BAĞLI BURUN  
MUKOZASI VASKÜLER CEVAPLARI ÜZERİNE  
ETKİLERİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	İNB'deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)
Kontrol	Noradrenalin	1	7	- 13 $\pm$ 1.2
		3	7	- 17 $\pm$ 1.1
	Metakolin	1	7	+ 3 $\pm$ 0.5
		3	7	+ 5 $\pm$ 0.4
		10	3	+ 5 $\pm$ 0.7
	İsoprenalin	1	7	+ 3 $\pm$ 0.4
		3	7	+ 5 $\pm$ 0.5
		10	7	+ 5 $\pm$ 0.4
	Sempatik sinir stim.	1	7	- 12 $\pm$ 1.8
		3	7	- 15 $\pm$ 2.1
		10	7	- 18 $\pm$ 2.7
		30	7	- 19 $\pm$ 3.1
Fentolamin	Noradrenalin	1	7	- 0.4 $\pm$ 0.3
		3	7	- 2 $\pm$ 0.5
	Metakolin	1	7	+ 4 $\pm$ 0.4
		3	7	+ 6 $\pm$ 0.4
		10	3	+ 5 $\pm$ 0.7
	İsoprenalin	1	7	+ 4 $\pm$ 0.4
		3	7	+ 5 $\pm$ 0.3
		10	7	+ 5 $\pm$ 0.4
	Sempatik sinir stim.	1	7	- 4 $\pm$ 1.6
		3	7	- 8 $\pm$ 3.1
		10	7	- 11 $\pm$ 3.5
		30	7	- 13 $\pm$ 4.01
Fentolamin + Sotalol	Noradrenalin	1	7	- 9 $\pm$ 1.1
		3	7	- 14 $\pm$ 1.3
	Metakolin	1	7	+ 5 $\pm$ 0.4
		3	7	+ 6 $\pm$ 0.5
		10	3	+ 5 $\pm$ 0.5
	İsoprenalin	1	6	+ 1 $\pm$ 0.3
		3	6	+ 3 $\pm$ 0.3
		10	6	+ 5 $\pm$ 0.6
	Sempatik sinir stim.	1	7	- 6 $\pm$ 1.5
		3	7	- 12 $\pm$ 2.8
		10	7	- 15 $\pm$ 2.9
		30	6	- 17 $\pm$ 3.2

<sup>1</sup> Doz hanesindeki rakamlar stimülüs frekansını göstermektedir. Stimülasyon 10 san. süre ile supramaksimal voltajda yapılmıştır.

EK TABLO 9  
FENTOLAMİN (3mg/kg i.v.) ve SOTALOL (20mg/kg i.v.)'ün İSOPRENALİN'e  
ve SEMPATİK SİNİR STİMÜLASYONUNA<sup>1</sup> BAĞLI BURUN  
MUKOZASI VASKÜLER CEVAPLARI ÜZERİNE  
ETKİLERİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	İNB'deki değişme (Ortalama ± SH)
Kontrol	Noradrenalin	1	4	- 11 ± 1.7
		3	4	- 15 ± 1.2
	Metakolin	1	4	+ 3 ± 0.6
		3	4	+ 4 ± 0.7
	İsoprenalin	1	4	+ 4 ± 0.6
		3	4	+ 5 ± 0.8
		10	4	+ 4 ± 1.09
	Sempatik sinir stim.	1	4	- 14 ± 1.2
		3	4	- 21 ± 2.2
		10	4	- 24 ± 3.1
		30	4	- 24 ± 2.8
	Sotalol	Noradrenalin	1	4
3			4	- 20 ± 1.6
Metakolin		1	4	+ 4 ± 0.7
		3	4	+ 5 ± 0.7
İsoprenalin		1	4	+ 1 ± 0.2
		3	4	+ 2 ± 0.4
		10	4	+ 5 ± 1.06
Sempatik sinir stim.		1	4	- 13 ± 2.2
		3	4	- 20 ± 2.9
		10	4	- 23 ± 3.0
		30	4	- 26 ± 3.3
Sotalol + Fentolamin		Noradrenalin	1	4
	3		4	- 1 ± 0
	Metakolin	1	4	+ 4 ± 0.7
		3	4	+ 6 ± 0.8
	İsoprenalin	1	4	+ 3 ± 0.7
		3	4	+ 4 ± 0.5
		10	4	+ 6 ± 0.5
	Sempatik sinir stim.	1	4	- 3 ± 1.7
		3	4	- 7 ± 1.8
		10	4	- 9 ± 2.2
		30	4	- 13 ± 3.6

<sup>1</sup> Doz hanesindeki rakamlar stimülüs frekansını göstermektedir. Stimülasyon 10 san. süre ile supramaksimal voltajda yapılmıştır.

EK TABLO 10  
ATROPİN (1mg/kg i.v.)'in ve HEKSAMETONYUM (20mg/kg i.v.)'un  
KOLİNERJİK İLAÇLARA BAĞLI BURUN MUKAZASI VASKÜLER  
CEVAPLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	İNB'deki değişme (Ortalama±SH)
Kontrol	Noradrenalin	1	6	-11 ± 1.6
		3	6	-17 ± 1.8
	Histamin	1	6	+ 5 ± 0.5
		3	6	+ 7 ± 0.6
	Asetilkolin	1	6	+ 3 ± 0.7
		3	6	+ 4 ± 0.7
		10	6	+ 4 ± 0.9
		30	3	+ 4 ± 2.3
	Metakolin	1	6	+ 2 ± 0.4
		3	6	+ 4 ± 0.4
		10	6	+ 3 ± 0.6
	Atropin	Noradrenalin	1	6
3			6	-18 ± 2.3
Histamin		1	6	+ 5 ± 0.7
		3	6	+ 7 ± 0.8
Asetilkolin		1	6	+ 0.2 ± 0.1
		3	6	+ 0.3 ± 0.2
		10	6	+ 0.6 ± 0.5
		30	6	+ 0.8 ± 0.7
		100	6	+ 0.9 ± 0.9
		300	6	+ 3 ± 1.3 -4 ± 1.1
Metakolin		1	6	0
		3	6	0
	10	6	0	
	30	6	+ 0.3 ± 0.3	
	100	6	+ 1 ± 0.5	
	300	6	+ 2 ± 1.1	
Atropin + Heksametonyum	Noradrenalin	1	2	-18 ± 2.0
		3	2	-25 ± 2.0
	Histamin	1	2	+ 4 ± 1.2
		3	2	+ 8 ± 2.5
	Asetilkolin	300	2	+ 1 ± 0.7 -2 ± 1.7

EK TABLO 11  
BURUN KANÜLÜ POZİSYONUNUN NORADRENALİN, METAKOLİN ve HİSTAMİNE  
BAĞLI BURUN MUKOZASI VASKÜLER CEVAPLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Agonist	Dozu	N	İNB' deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)	
			İpsilateral	Kontralateral
Noradrenalin	1	3	- 23 $\pm$ 0.4	- 18 $\pm$ 2.9
	3		- 27 $\pm$ 1.7	- 23 $\pm$ 4.2
Metakolin	1	3	+ 7 $\pm$ 0.7	+ 6 $\pm$ 1.3
	3		+ 9 $\pm$ 0.5	+ 8 $\pm$ 1.2
Histamin	1	3	+ 12 $\pm$ 0.6	+ 10 $\pm$ 0.2
	3		+ 18 $\pm$ 1.4	+ 16 $\pm$ 0.9

EK TABLO 12  
HALOPERİDOL (2 mg/kg i.v.)<sup>1</sup> ün, FENTOLAMİN (3 mg/kg i.v.)<sup>1</sup> in ve PROPRANOLOL  
(2 mg/kg i.v.)<sup>1</sup> ün DOPAMİN, NORADRENALİN ve METAKOLİNE  
BAĞLI VASKÜLER CEVAPLAR<sup>1</sup> ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	PB'deki değişme (Ortalama ± SH)
Kontrol	Dopamin	1	7	+ 6 ± 2.9
		3	7	+ 9 ± 3.2
		10	7	+ 12 ± 3.8
		30	7	+ 16 ± 4.8
		100	7	+ 22 ± 6.5
	Noradrenalin	1	7	+ 27 ± 4.7
3		7	+ 34 ± 4.7	
Metakolin	1	7	- 35 ± 3.5	
	3	7	- 39 ± 3.1	
Fentolamin	Dopamin	1	7	- 3 ± 1.7
		3	7	- 7 ± 2
		10	7	- 13 ± 2.4
		30	7	- 18 ± 3.4
		100	7	- 25 ± 3.2
	Noradrenalin	1	7	+ 2 ± 0.5
3		7	+ 9 ± 1.8	
Metakolin	1	7	- 39 ± 3.1	
	3	7	- 47 ± 3.9	
Fentolamin + Haloperidol	Dopamin	1	7	- 0.3 ± 0.2
		3	7	- 0.6 ± 0.5
		10	7	- 2 ± 1.4
		30	7	- 3 ± 1.3
		100	7	- 7 ± 2.1
	Noradrenalin	1	7	- 13 ± 1.4
3		7	- 22 ± 2.4	
Metakolin	1	7	- 36 ± 4.4	
	3	7	- 43 ± 3.8	
Fentolamin + Haloperidol + Propranolol	Dopamin	1	3	- 0.8 ± 0.6
		3	3	- 2 ± 1.6
		10	3	- 3 ± 1.6
		30	3	- 4 ± 2.08
		100	3	- 12 ± 1.5
	300	3	- 17 ± 6.5	
Noradrenalin	1	3	+ 19 ± 3.2	
	3	3	+ 26 ± 4.08	
Metakolin	1	3	- 37 ± 3.4	
	3	3	- 43 ± 3.5	

<sup>1</sup> Perfüze karotis eksterna damar yatağının cevapları ile ilgili tablolarda  
(+) değerler vazokonstriksiyonu, (-) değerler vazodilatasyonu yansıtmaktadır.

EK TABLO 13  
MEPİRAMİN (5 mg/kg i.v.) ve METİAMİD (3 mg/kg i.v.)' in METAKOLİN  
ve HİSTAMİN'e BAĞLI VASKÜLER CEVAPLAR ÜZERİNE  
ETKİSİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	PB'deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)
Kontrol	Metakolin	1	3	-38 $\pm$ 2.8
		3	3	-47 $\pm$ 4.6
	Histamin	1	3	-27 $\pm$ 2.9
		3	3	-36 $\pm$ 4.1
10		3	-50 $\pm$ 8.7	
30			-	
Mepiramin	Metakolin	1	3	-45 $\pm$ 2.3
		3	3	-52 $\pm$ 2.8
	Histamin	1	3	-12 $\pm$ 5.8
		3	3	-20 $\pm$ 6
10		3	-35 $\pm$ 10.5	
30			-	
Mepiramin + Metiamid	Metakolin	1	3	-46 $\pm$ 4.2
		3	3	-53 $\pm$ 2.8
	Histamin	1	3	-3 $\pm$ 2.6
		3	3	-7 $\pm$ 4.2
10		3	-14 $\pm$ 4.1	
30		3	-24 $\pm$ 5.2	



EK TABLO 14  
MEPIRAMİN (5 mg/kg i.v.) ve METİAMİD (3 mg/kg i.v.)'in METAKOLİN  
ve HİSTAMİN'e BAĞLI VASKÜLER CEVAPLAR ÜZERİNE  
ETKİSİ

Antagonist	Agonist	Dozu	N	PB'deki değişme (Ortalama $\pm$ SH)
Kontrol	Metakolin	1	3	- 38 $\pm$ 2.8
		3	3	- 47 $\pm$ 4.6
	Histamin	1	3	- 28 $\pm$ 0.5
		3	3	- 33 $\pm$ 0.4
10		3	- 40 $\pm$ 1.4	
30			-	
Metiamid	Metakolin	1	3	- 39 $\pm$ 4.4
		3	3	- 47 $\pm$ 4.04
	Histamin	1	3	- 21 $\pm$ 3.4
		3	3	- 28 $\pm$ 2.7
10		3	- 35 $\pm$ 4.06	
30			-	
Metiamid + Mepiramin	Metakolin	1	3	- 44 $\pm$ 5.7
		3	3	- 50 $\pm$ 5.03
	Histamin	1	3	0
		3	3	- 3 $\pm$ 2.08
10		3	- 10 $\pm$ 2.08	
30		3	- 25 $\pm$ 2.9	

KAYNAKLAR

- Andersen, T.W., De Padua, C.B., Stenger, V., ve Prystowsky, H., (1965). Cardiovascular effects of rapid intravenous injection of synthetic oxytocin during elective cesarean section. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 6, 345.
- Allwood, M.J., Cobbold, A.F., ve Ginsburg, J., (1963). Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. *Brit. Med. Bull.*, 19(2), 132.
- Anggard, A., (1969). The effect of prostaglandins on nasal airway resistance in man. *Ann. Otol.*, 78, 657.
- Anggard, A. ve Densert, O., (1974). Adrenergic innervation of the nasal mucosa in cat. *Acta Otolaryng.*, 78, 232.
- Ash, A.S.F. ve Schild, H.O., (1966). Receptors mediating some actions of histamine. *Brit. J. Pharmacol.*, 27, 427.
- Brimblecombe, R.W., Owen, D.A.A. ve Parsons, M.E., (1974). The cardiovascular effects of histamine in laboratory animals. *Agents and Actions*, 4, 191.
- Bunãg, R.D., (1974). Circulatory effects of angiotensin. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 37. cilt, Springer-Verlag, Berlin. Angiotensin'de, ed. I.H. Page ve F.M. Bumpus, s.: 441.
- Cauna, N. ve Hinderer, K.H., (1969). Fine structure of blood vessels of the human nasal respiratory mucosa. *Ann. Otol.*, 78, 865.
- Chand, N. ve Eyre, P., (1975). Classification and biological distribution of histamine receptor sub-types. *Agents and Actions*, 5/4, 277.
- Clairmont, A.A. ve Jackson, R.T., (1973). The effect of bradykinin on eustachian tube and nasal patency. *Acta Otolaryng.*, 75, 432.

- Collier, H.O.J., (1969). New light on how aspirin works. *Nature*, 223,35.
- Collier, H.O.J., (1971). Kinins and prostaglandins. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 64,1.
- Craig, A.B., Dvorak, M. ve McIlreath, F.J., (1965). Resistance to airflow through the nose. *Ann.Otol.*, 74,589.
- Dahlström, A. ve Fuxe, K., (1965). The adrenergic innervation of the nasal mucosa of certain mammals. *Acta Otolaryng.*, 59, 65.
- Dale, H.H., (1929). Some chemical factors in the control of the circulation. - Vazomotor hormones, -Local vasodilator reactions. - Histamin, - Lokal vasodilator reactions. - Histamin, -Acetylcholine. Conclusion *Lancet*, 1, 1179-1183, 1233-1237, 1285-1290.
- Davies, B.N., ve Withrington, P.G., (1968). The effects of prostaglandin  $E_1$  and  $E_2$  on the smooth muscle of the dog spleen and on its responses to catecholamines, angiotensin and nerve stimulation. *Brit.J.Pharmacol.*, 32, 136.
- DuCharme, D.W., Weeks, J.R. ve Montgomery, R.G., (1968). Studies on the mechanism of the hypertensive effect of prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 160, 1.
- Eble, J.N., (1964). A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog. *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 145, 64.
- Eccles, R. ve Wallis, D.I., (1974). Vasomotor responses of the tongue and nose of the cat recorded by plethysmography. *J.Physiol.*, 241(2), 77p-78p.
- Eccles, R. ve Wilson, H., (1973). A kallikrein-like substance in cat nasal secretion. *Br.J.Pharmacol.*, 49(4), 712.

- Eccles, R. ve Wilson, H., (1974). The autonomic innervation of the nasal blood vessels of the cat. *J.Physiol.*, 238, 549.
- Edvinsson, L. ve Owman, C.H., (1974). Histamin receptors in extra- and intracranial arteries. *Agents and Actions*, 4(3), 192.
- von Essen, C. ve Roos, B.E., (1974). Further evidence for the existence of specific dopamine receptors in the cerebral vascular bed of the dog. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 35,433.
- Eyre, P. ve Wells, P.W., (1973). Histamine H<sub>2</sub>-receptors modulate systemic anaphylaxis: A dual cardiovascular action of histamine in calf. *Brit.J. Pharmacol.*, 49, 364.
- Feldberg, W. ve Lewis, G.P., (1964). The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenalin by bradykinin and angiotensin. *J.Physiol.* 171, 98.
- Flynn, S.B. ve Owen, D.A.A., (1974). Vascular histamine receptors in the cat. *Brit. J. Pharmacol.*, 51, 15-16 p.
- Franke, F.E., (1966). Sympathetic control of the dog's nasal blood vessels. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 123,544.
- Franke, F.E., ve Bramante, P.O., (1964). Spinal origin of nasal vasoconstrictor innervation in the dog. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 117, 769.
- Girgis, I.H., Yassin, A., Hamdy, H. ve Moris, M., (1974). A method for assessment of the nasal circulation. *J. Laryng. Otol.*, 88(12), 1149.
- Godynicki, S., (1975). Blood vessels of the nasal cavity in the rabbit. *Folia Morphol. (Warsz.)*, 1,69.
- Goldberg, L.I., (1966). Discussion. In the second symposium on catecholamines. *Pharmacol.Rev.*, 18, 539.

- Goldberg, L.I., (1972). Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications, *Pharmacol. Rev.*, 24, 1.
- Greenberg, S., Howard, L. ve Wilson, W.R., (1974). Comparative effects of prostaglandins  $A_2$  and  $B_2$  on vascular and airway resistances and adrenergic neurotransmission. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 52, 699.
- Grennan, D.M., Rooney, P.J., Gilbertson, E. ve Dick, W.C., (1974).  $H_2$ -receptors in peripheral blood vessels. *Nature*, 249, 368.
- Guimarães, S. ve Osswald, W., (1969). Adrenergic receptors in the veins of the dog. *European J. Pharmacol.*, 5, 133.
- Haddy, F.J., Emerson, T.E., Jr., Scott, J.B., ve Daugherty, R.M., (1970). The effect of the kinins on the cardiovascular system. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 25. Cilt, Springer-Verlag, Berlin, Bradykinin, Kallidin ve Kallikrein'de, ed. E.G.Erdös, S.: 362.
- Hall, L.J., ve Jackson, R.T., (1968). Effects of alpha and beta adrenergic agonists on nasal blood flow. *Ann. Otol.*, 77, 1120.
- Jackson, R.T., (1970a). Pharmacologic responsiveness of the nasal mucosa. *Ann. Otol.*, 79, 461.
- Jackson, R.T., (1970b). Prostaglandin  $E_1$  as a nasal constrictor in normal human volunteers. *Curr. Ther. Res.*, 12(11), 711.
- Jackson, R.T. ve Martinez, I.R., (1965). Measurements of vascular changes in the nasal mucosa. *Ann. Otol.*, 74, 433.
- Kadowitz, P.J., Joiner, P.D. ve Hyman, A.L., (1975a). Comparison of the effects of prostaglandins  $F_{1\alpha}$ ,  $F_{2\alpha}$ ,  $F_{1\beta}$  and  $F_{2\beta}$  on the canine pulmonary vascular bed. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149, 356.

- Kadowitz, P.J., Joiner, P.D., Hyman, A.L., ve George, W.J., (1975b).  
Influence of prostaglandins  $E_1$  and  $F_{2\alpha}$  on pulmonary vascular  
resistance, isolated lobar vessels and cyclic nucleotide levels.  
*J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 192, 677.
- Kayaalp, S.O. ve Tuncer, M., (1975). Identification of vascular  
histamine receptors in nasal mucosa. Abstracts of Sixth  
International Congress of Pharmacology, Helsinki, 20-25 Temmuz,  
1975, s.: 97.
- Konzett, H., (1960). Pharmacology of oxytocin, vazopressin and  
analogues. Polypeptides which affect smooth muscles and blood  
vessels'de, ed.: M.Schachter, Pergamon, Oxford, S.: 20.
- Levy, M.N., ve Zieske, H., (1969). Comparison of the cardiac effects of  
vagus nerve stimulation and acetylcholine infusions. *Am.J.*  
*Physiol.*, 216, 890.
- Malm, L., (1973a). Stimulation of sympathetic nerve fibres to the  
nose in cats. *Acta Otolaryng.* 75, 519.
- Malm, L., (1973b). Vasodilatation in the nasal mucosa of the cat and  
the effects of parasympatholytic and  $\beta$ -adrenergic blocking  
agents. *Acta Otolaryng.*, 76, 277.
- Malm, L., (1974a).  $\beta$ -adrenergic receptors in the vessels of the cat  
nasal mucosa. *Acta Otolaryng.*, 78, 242.
- Malm, L., (1974b). Responses of resistance and capacitance vessels in  
feline nasal mucosa to vasoactive agents. *Acta Otolaryng.*, 78, 90.
- Maran, A.G.D., Walker, F.S., Rimmer, A.R. ve Gibb, A.G., (1971). A  
method for the measurement of nasal airway resistance. *J.Laryng.*  
*Otol.*, 85, 803.

- Mark, A.L., Iizuka, T., Wendling, M.G. ve Eckstein, J.W., (1970). Responses of saphenous and mesenteric veins to administration of dopamine. *J.Clin.Invest.*, 49, 259.
- Martelli, E.A., (1967). Antagonism of antiinflammatory drugs on bradykinin-induced increase of capillary permeability. *J.Pharm. Pharmacol.*, 19, 617.
- Maxwell, G.N., (1967). The effect of prostaglandin E<sub>1</sub> upon the general and coronary haemodynamics and metabolism of the intact dog. *Brit. J.Pharmacol. Chemother.*, 31, 162.
- McDonald, R.H., Jr., Goldberg, L.I., McNay, J.L. ve Tuttle, E.P., JR., (1963). Augmentation of sodium excretion and blood flow by dopamine in man. *Clin.Res.*, 11, 248.
- McDonald, R.H., JR., Goldberg, L.I., McNay, J.L. ve Tuttle, E.P., JR., (1964). Effect of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow. *J.Clin. Invest.*, 43, 1116.
- McNay, J.L., McDonald, R.H., JR. ve Goldberg, L.I., (1963). Comparative effects of dopamine on renal and femoral blood flows. *Pharmacologist*, 5, 269.
- McNay, J.L., McDonald, R.H., JR. ve Goldberg, L.I., (1965). Direct renal vasodilatation produced by dopamine in the dog. *Circ. Res.*, 16, 510.
- McNay, J.L. ve Goldberg, L.I., (1966). Comparison of the effects of dopamine, isoproterenol, norepinephrine and bradykinin on canine renal and femoral blood flow. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 151, 23.

- Moog, E. ve Fischer, J., (1964). Die Wirkung des histamins, serotonin, bradykinins, eledoisins und hypertensins auf isoliert durchströmte arterien-, venen- und bronchien präparate der meerschweinchenlunge Naunyn-Schmied. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 249, 384.
- Nakano, J., (1973). General pharmacology of prostaglandins. The Prostaglandins 'te, ed. M.F.Cuthbert, William Heinemann, London, S.: 23.
- Nakano, J. ve Cole, B., (1968). Cardiovascular effects of prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . Clin.Res., 16, 242.
- Nakano, J. ve Fisher, R.D., (1963). Studies on the cardio vascular effects of synthetic oxytocin. J.Pharmacol.Exp.Ther., 142,206.
- Newball, H.H., Keiser, H.R. ve Pisano, J.J., (1975). Bradykinin and human airways. Respir. Physiol., 24,139.
- Ogura, J.H., (1964). Experimental observation of the relationship between upper airway obstruction and pulmonary function. Ann.Otol., 73,381.
- Okpako, D.T., (1974). A vasodepressor action of histamine mediated by  $H_2$ -receptor activation. Eur. J.Pharmacol., 29,10.
- Pisano, J.J., (1968). Vasoactive peptides in venoms. Fed.Proc., 27,58.
- Powell, J.R. ve Brody, M.J., (1974). Identification of two vascular histamine receptors in the dog. Fed. Proc., 33, 585.
- Reeves, H.M., Wright, W.K. ve Novakovic, M., (1970). Quantitative measurement of nasal-airway resistance. Arch. Otolaryng., 92,573.
- Ritter, F.N., (1970). The vasculature of the nose. Ann.Otol., 79,468.
- Rooker, D.W. ve Jackson, R.T., (1969). The effects of certain drugs, cervical sympathetic stimulation and section on nasal patency. Ann.Otol., 78(2), 403.



- Schuelke, D.M., Mark, A.L., Schmid, P.G. ve Eckstein, J.W., (1971).  
Coronary vasodilatation produced by dopamine after adrenergic  
blockade. *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 176, 320.
- Smith, A.P., Cuthbert, M.F. ve Dunlop, L.S., (1975). Effects of  
inhaled prostaglandins  $E_1, E_2$  and  $F_{2\alpha}$  on the airway resistance  
of healthy and asthmatic man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 48,421.
- Stovall, R. ve Jackson, R.T., (1967). Prostaglandins and nasal blood  
flow. *Ann.Otol.*, 76, 1051.
- Türker, R.K., (1973). Presence of histamine  $H_2$ -receptors in the  
guinea-pig pulmonary vascular bed. *Pharmacology*, 9, 306.
- Urban, J., (1966). Capacitance plethysmography of the nasal mucous  
membrane in man. *Physiologia Bohemoslovaca*, 15, 265.
- Vargaftig, B.B. ve Lefort, J., (1974). Pharmacological evidence for a  
vasodilator receptor to serotonin in the nasal vessels of the  
dog. *Eur. J.Pharmacol.*, 25, 216.
- Wheeler, R.C., Marquardt, J.F., Ayers, C.R. ve Food, J.E., (1967).  
Peripheral vascular effects of dopamine. *Circulation*, 26 (Ek II),  
269.
- Whelan, R.F. ve de la Lande, I.S., (1963). Action of adrenaline on  
limb blood vessels. *Brit. Med.Bull.*, 19(2), 125.
- Wilson, H. ve Yates, M.S., (1975). Crossed sympathetic innervation of  
the cat nasal vasculature. *J.Physiol.*, 247(1), 4p-5p.
- Youichi, A. ve Jackson, R.T., (1972). Use of labeled microspheres to  
determine blood-flow in dogs nasal mucosa. *Ann.Otol.*, 81,82.
- 80