

# Benzomorfan Türevi Narkotik Analjeziklerin Gangliyoner ve Nöromüsküler Aşırım Üzerine Etkileri

(DOKTORA TEZİ)

Hazırlayan :  
Dr. Mustafa İLHAN

T. C.

HACETTEPE UNİVERSİTESİ

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ENSTİTÜSÜ

BENZOMORFAN TÜREVİ NARKOTİK ANALJEZİKLERİN

GANGLİYONER VE NÖROMÜSKÜLER AŞIRIM

ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. MUSTAFA İLHAN

Doktora Tezi

ANKARA, 1973

Tez konusunun seçiminde ve tezin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'e , tezin yazılmasında büyük çaba gösteren Sayın Olcay Taşpınar'a ve kullanılan ilaçların temininde gereken kolaylığı gösteren Wintrop Laboratories, New York, A.B.D. müessesesine teşekkürü bir borç bilirim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	1 - 17
MATERYEL VE METOD	18 - 27
SONUÇLAR	28 - 55
TARTIŞMA	56 - 62
ÖZET	63 - 64
REFERANSLAR	65 - 69

## G İ R İ Ő

Pohl 1915 yılında N-alilnorkodein'in morfin, heroin ve kodein'e bağlı solunum depresyonunu önlediğini müşahede etti ve böylece narkotiklerin N-alil türevlerinin narkotikler tarafından husule getirilen solunum depresyonunu antagonize edebilecekleri ilk defa gösterilmiő oldu (Jaffe, 1970 de zikr.). Pohl'un bu çalıőması 1923 yılında Meissner tarafından da teyit edilmiőse de gereken önemi bulamamıőtır (Martin, 1967 de zikr.). Klinik önemi mühim olan bu buluş maalesef uzun zaman ihmal edildi. Nihayet 1941 yılında Mc Cawley ve arkadaşları N-alil-O-a~~il~~normorfin'i sentez ettiler; ertesi yıl yani 1942 de Weijlard ve Erickson N-alilnormorfin (Nalline)'i sentez etmeye muvaffak oldular. Bu ilacın morfinin solunum ve diğer farmakolojik etkilerini antagonize edebildiğini 1943 yılında Unna ve Hart, 1944 yılında Hart ve Mc Cawley bildirdiler. Nihayet 1951 de Eckenhoff insanda morfin zehirlenmesinde nalorfin'in antidot olarak kullanılabileceğini bildirdi (Foldes, 1964 de zikr.). Bundan bir müddet sonra Lasagna ve Beecher nalorfin'in morfin'e bağlı analjezik etkiyi antagonize ettiği halde postoperatif ağrısı olan hastalarda kuvvetli bir analjezi yaptığını söylediler (Jaffe,

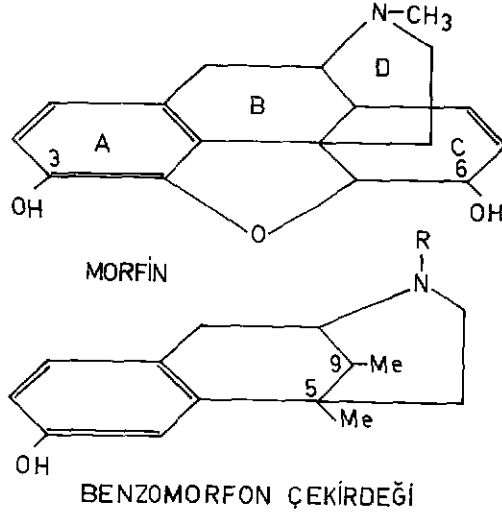
1970 de zikr.). Nalorfin insanda kuvvetli bir analjezik olarak bulundu ama bariz sedatif etkisi ve arzu edilme-  
yen mental değişikliklere sebep olması klinikte kulla-  
nılmasını kısıtladı. İptila yapma yeteneği minimum  
olan ve psişik tesirleri bulunmayan kuvvetli bir analje-  
zik bulmak için çalışmalar başladı. 1952 de May (Edy,  
1963 de zikr.), 1955 de May ve Murphy benzomorfanların  
ilk sentezini tarif ettiler (Belville,1967 de zikr.).  
1957 de May ve Fry hayvanlarda meperidin analjezisini  
antagonize eden bir seri benzomorfan türevi ilaç ha-  
zırladılar. Fenazosin'in insanda kuvvetli bir analje-  
zik olduğunun bildirilmesi ile iptila yapıcı etkisi  
olmayan veya çok az olan ve benzomorfan nukleus'u ihti-  
va eden diğer maddeler araştırılmaya başlandı (Keays,  
ve Telford,1964 de zikr.). Benzomorfan nukleusundaki  
N atomu üzerine çeşitli grupların getirilmesi ile ba-  
zı bileşikler elde edildi. Fenazosin'in N-dimetil ana-  
loğu olan pentazosin (WIN 20,228) bu serinin en zayıf  
antagonisti olarak bulundu. 1962 de Archer ve diğerle-  
ri siklazosin'i kuvvetli bir opioid antagonisti ola-  
rak incelediler (Potter ve Payne,1970 de zikr.).  
Pentazosin'in insanda kuvvetli bir analjezik olduğu  
1964 de gösterildi (Potter ve Payne, 1970 ;Anonim I,  
1969 da zikr.). Benzomorfan grubunda bilhassa pentazo-  
sin ve siklazosin büyük ilgi görmüştür. Hayvanlarda

yapılan deneylerde siklazosin'in kuvvetli bir morfin antagonisti olduğu ve analjezik etkisinin de morfine nazaran 10-20 defa daha fazla olduğu gösterilmiştir. Pentazosin ise analjezik etki bakımından morfinden daha zayıf bir ilaç olup morfin antagonisti etkisi de zayıftır. Antagonist etkisi zayıf ve analjezik etkisi yeterli olan pentazosin'in etkili dozlarda çok az veya hiç psikotropik etki husule getirmediği bilinmektedir.

Narkotik antagonisti olan ilaçlar hem agonist ve hem de antagonist etkiye sahip ajanlardır. Nalorfin ve nalorfin'e benzer ilaçların yaptığı tesirler "nalorfin sendromu" olarak adlandırılır ve böyle tesir gösteren maddelere " opioid antagonistleri " , " narkotik antagonistler " veya "nalorfin tipi antagonistler" denir (Martin, 1967).

Benzomorfan türevleri morfin iskeletinin nisbeten basit bir şeklini ihtiva etmektedirler (Şekil 1)

Bu bileşiklerde C-5 ve C-6 da metil ve diğer alkil gurupları yer almaktadır. Keza 5 ve 9 pozisyonlardaki dimetil guruplarının hidroaromatik halkaya göre cis ( $\alpha$ ) ve trans ( $\beta$ ) şekilleri izole edilmiştir.  $\alpha$  -N-metil analog olan metazosin kuvvetli bir analjeziktir ve hatta rasemik şekli farelerde morfin kadar aktiftir. Fakat klinik önemi olan benzomorfanlar N-fenetil (fenazosin)



Metazosin (R:Me)

Fenazosin (R:CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Phe)

Pentazosin (R:CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>=CMe<sub>2</sub>)

Siklazosin (R:CH<sub>2</sub> - <math>\triangle</math> )

Şekil 1: Morfin ve benzomorfan türevlerinin kimyasal yapısı. Pentazosin: 1,2,3,4,5,6-hekzahidro-cis-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazosin-8-ol,cis-2-dimetilalil-5,9-dimetil-2-hidroksi-6,7-benzomorfan'dır. Siklazosin: cis-2-siklopropilmetil-5,9-dimetil-2-hidroksi-6,7-benzomorfan'dır.



ve N-3,3 dimetil alil (pentazosin) türevleridir. Pentazosin'in farelerde "tail-flick" reaksiyonu üzerinde ancak hafif morfin antagonisti etkisi vardır; fakat insanda kuvvetli bir analjeziktir. 20-40 mg i.m. pentazosin dozu 10 mg morfin dozunun etkisine eşit etki husu-  
le getirir. Morfine nisbetle çok az iptila yapmaktadır. N-siklopropilmetil analogu olan siklazosin nalorfin'den 2 misli kuvvetli bir morfin antagonistidir ve iptila yapabilir (Harris, 1971 de zikr.).

N-alkil serisinde N-metil homologu morfinden daha kuvvetli bir analjezik olduğu halde N-etil türevi çok zayıf analjezik ve analjezik antagonisti etki gösterir. Oysaki N-alil ve N-propil türevleri nalorfin'den 3-7 defa daha kuvvetli antagonistik özellik gösterirler. Alkilasyonda N-amil'e çıkıldığında morfin benzeri analjezi tekrar ortaya çıkar. N-dimetil alil türevi olan pentazosin zayıf bir antagonist olmasına rağmen insanda kuvvetli bir analjeziktir, nalorfin benzeri psiko-zo-metik aktivitesi vardır. İptila yapma eğilimi de az olup bu seriden kliniğe aktarılan ilk başarılı ilaç sayılabilir. N-siklopropilmetil türevi olan siklazosin kuvvetli bir antagonist olup yüksek derecede ara-nöron bloke edici ve trankilizan özelliğe de sahiptir. Kuvvetli bir analjezik olmasına rağmen çok fazla psiko-zo-metik aktivite göstermesi nedeniyle klinikte pek tutuna-

mamıştır. N-siklobütümetil bileşiği de insanda çok şiddetli psiko-zomimetik aktivite gösterdiğinden yararlı olamamıştır. N-siklopentümetil türevi kuvvetli bir antagonisttir fakat agonistik aktivitesi olmayıp hafif trankilizan aktivitesi mevcuttur. Azot üzerine gelen yan zincirde karbon atomu sayısı 6'ya çıkarılırsa antagonistik aktivitede bariz bir azalma olur ve ara-nöron bloke edici özellik kaybolur. Bileşiğin l-veya d-izomeri oluşu antagonistik aktiviteyi büyük ölçüde etkiler. l-izomerleri d-izomerlerinden çok daha fazla antagonistik aktivite gösterirler. Nitekim l-pentazosin d-pentazosin'den 20 defa daha kuvvetlidir; keza l-siklazosin d-siklazosin'den 500 defa daha kuvvetlidir. Yapı-aktivite ilişkisinde geometrik izomerizm de rol oynar. N-metil bileşiklerinde trans şekilleri cis şekillerinden daha kuvvetli agonisttir. Cis-N-dimetilalil bileşiği zayıf antagonist olmasına rağmen trans analogu kuvvetli bir antagonisttir ve "tail-flick" testinde kuvvetli agonistik aktivite gösterir. Geometrik izomerizm optik izomerizm ile beraber incelendiğinde nisbi etki kuvveti durumu biraz komplike olmaktadır. l-cis türevi orta derecede bir antagonistik aktivite göstermesine rağmen d-cis türevinden 6 misli kuvvetlidir. Trans serisinde ise her iki izomerin de eşit antagonistik aktivitesi vardır, oysaki l-trans

bileşigi sıçan "tail-flick" testinde morfinden 5 defa kuvvetli bir agonist iken d-trans türevinin her hangi bir agonistik aktivitesi yoktur (Harris, 1971).

Pentazosin tatbik edildiği bütün yollardan gayet iyi absorbe olur. Hatta rektal yoldan suppozituar şeklinde tatbik edildiğinde feçesde %2 sinden daha azı tesbit edilmiştir (Anonim II, 1971 de zikr.). i.m. tatbikten 15-60 dk sonra ve oral tatbikten 1-3 saat sonra plazmada maksimum seviyeye ulaşır. Plazmadaki yarı ömrü takriben 2 saattir. Bilindiği gibi narkotik antagonistler az veya çok akciğerler, tükürük ve ter bezleri, safra, barsaklar ve böbreklerden itrah edilirler. Pentazosin'in bir kısmı böbreklerden idrarla serbest olarak atıldığı gibi büyük bir kısmı da karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Metabolitlerinin büyük bir kısmını glukuronik asitle yaptığı konjugatlar teşkil eder ve bunlar böbrekle atılırlar (Jaffe,1970). Bu arada <sup>3</sup>H-siklazosin'in safrada konsantre olduğu gösterilmiştir (Mulé, 1971). Pentazosin'in incelenen periferik dokular ile sıvılar içinde,safrada oldukça fazla konsantre olduğu aynı yazar tarafından bildirilmiştir. Metabolik çalışmalar <sup>3</sup>H-siklazosin'in itrah ürünlerinin siklazosin glukuronat,serbest siklazosin, norsiklazosin ve norsiklazosin glukuronat olduğunu göstermiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda köpek

beyninde norsiklazosin tesbit edilememiş ve buna dayanarak santral etkilerinden norsiklazosinin sorumlu olmadığı söylenmiştir (Mulé,1971). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada pentazosin'in en fazla idrar ve feçes ile itrah edildiği ve dokulardaki dağılımı incelendiğinde s.c.ilaç tatbikinden 24 saat sonra en fazla sırasıyla barsaklar, enjeksiyon bölgesi, böbrekler, karaciğer ve sürrenal bezlerde toplandığı tesbit edilmiştir. Maymunlara i.v. zerkten 4,5 saat sonra en fazla karaciğer, böbrekler, akciğer ve sürrenal bezlerde toplandığı görülmüştür; aynı deneylerde santral sinir sistemindeki dağılımı incelenmiş ve sırasıyla medulla spinalis, korteks beyaz cevheri, korteks gri cevheri, medulla oblongata, orta beyin ve en az da serebellumda tesbit edilmiştir (Rees, R.M., 1972: Şahsi muhabere). Köpeklerle <sup>3</sup>H-siklazosin zerkinden 1 saat sonra ise santral sinir sisteminde maksimum konsantrasyon korteks gri cevherinde tesbit edilmiştir; subkortikal seviyelerdeki gri cevherde beyaz cevherden daha çok bulunmuştur (Mulé, 1971).

Analjezik etkileri bakımından gerek pentazosin ve gerekse siklazosin birçok laboratuvar denemelerine tabi tutulmuştur. "Tail-flick" reaksiyonunda pentazosin'in analjezik etkisi tesbit edilememiş, morfin antagonisti aktivitesi ise nalorfin'in 1/70'i kadar

bulunmuş;fenilkinon testine göre morfin'in analjezik aktivitesi 1 kabul edilirse pentazosin'inki 0,2 olarak bulunmuştur ( Kelbaek ve Ulrich, 1967 ). Pentazosin "hot-plate" testinde zayıf bir analjezik etki gösterirken fenilkinon kıvranma testinde nalorfin ve morfinin sırasıyla 1/2, 1/6'sı oranında bir analjezi yapmıştır (Martin, 1967). Morfin ve pentazosin sıçan pençesinde basınca bağlı ağrı eşiğini aditif olarak artırmışlardır. Keza asetik asitle gerilme testinde ve kanserli hastalarda da morfin ve pentazosin aditif tesir göstermektedir (Taber ve diğerleri, 1969). Siklazosin de pentazosin gibi "tail-flick" reaksiyonu ve "hot-plate" metodunda analjezi yönünden zayıf görünmekte oysaki fenilkinon kıvranma testinde ve kronik spinal köpeklerde fleksör refleks depresyonunda nalorfin ve morfinden en az 4-5 defa daha kuvvetli bulunmuştur (Martin, 1967). Bir çok araştırmacı insanda pentazosin'in 30 mg paranteral dozunun aşağı yukarı 10 mg morfin ve 75-100 mg meperidin'in yaptığı analjeziye eşit bir analjezi yaptığı hususunda birleşmektedir (Ayd, 1967; Potter ve Payne, 1970; Hinshaw ve diğerleri, 1966; Kornfeld, 1966; Sadove ve Balagot, 1965). Çift kör metoduna göre kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada morfinin 1/6'sı kadar bir analjezi yaptığı gösterilmiştir (Beaver ve diğerleri, 1966 ). 35 jinekolojik hastada yapılan bir

çalışmada da morfin ve pentazosin analjezi bakımından birbirine eşit bulunmuşlardır (Frankendal ve Kjellgren, 1971). Siklazosin ise insanda analjezik olarak morfinden 40 defa daha kuvvetlidir (Martin, 1967).

Pentazosin'in Oddi sfinkterinde spazm yaptığı da gösterilmiştir (Hinshaw ve diğerleri, 1966).

Fraser ve Isbell fenazosin'in postaddiktlerde morfin benzeri subjektif etkiler husule getirmesi bakımından 3 defa daha kuvvetli olduğunu söylemişlerdir (Eddy, 1963 de zikr.). Dünya Sağlık Teşkilatı Bağımlılık Yapan İlaçlar Komitesi pentazosin'in narkotik kontrole tabi tutulmasını lüzumlu görmemiştir (Ayd, 1967). Hayvanlarda yapılan deneyler iptila yapıcı özelliği bulunan pentazosin'in morfinden farklı olarak psikolojik bağımlılık yapmadığını göstermiştir. İnsanlarda bu ilaç morfin kesilmesine bağlı abstinens sendromunu önleyemez (Kelbaek ve Ulrich, 1967). Pentazosin'e karşı bağımlılık oluşması daha çok ilacın parenteral kullanıldığı vakalarda olmuştur oysaki oral kullanılmasına karşı bağımlılık oluşacağı zannedilmemektedir (Sandoval ve Wang, 1971; Potter ve Payne, 1970). Fakat bir vakada oral alındığında bağımlılık yaptığı da bildirilmiştir (Potter ve Payne, 1970 de zikr.). Siklazosin tolerans yapmakta ve ani olarak ilaç kesildiğinde abstinens sendromu oluşmaktadır. Siklazosin ve nalorfinin yaptığı

abstinens sendromları birbirine benzemekte olup aradaki tek fark nalorfin abstinens sendromunda husule gelen kaşınmanın siklazosin abstinens sendromunda görülmemesidir (Martin,1967). Diğer bir antagonist olan nalokson abstinens yapma bakımından nalorfinden 7 defa daha kuvvetlidir (Martin, 1967). Siklazosin analjezik dozlarda disfori ve hallusinasyon yapar ve bu etkilere süratle tolerans oluşur (Archer ve Rees). Opiat bağımlılığı olan şahıslarda siklazosin morfin ve heroin'in etkilerini bloke etmektedir (Sandoval ve Wang,1971). Yapılan bir çalışmada da siklazosin'in antidepressan bir aktivitesi olduğu bildirilmiştir (Abuzzahab,1970).

Yüksek dozlarda pentazosin kan basıncı ve kalb hızında artma yapmaktadır (Jaffe,1970). Myokard infarktüsü hastalarda pentazosin pulmoner arter ve aort basıncını artırmış olarak bulunmuştur (Jewitt ve diğerleri, 1970 ve 1971; Miller ve diğerleri, 1972). Vasküler periferik rezistansta bazı araştırmacılar pentazosin'e bağlı bir artmanın olduğunu bildirmişlerdir (Jewitt ve diğerleri,1971; Unni ve diğerleri, 1972). Bazı araştırmacılara göre siklazosin ve pentazosin kan basıncını deprese etmektedir. Anesteziye köpeklerde siklazosin nabız hızını deprese ederken uyanık hayvanlarda hızlandırmaktadır (Martin,1967). Köpeklerde kan basıncının pentazosin tarafından hafif olarak düşürüldüğü gösteril-

miştir (Ahlgren ve Stephen,1966). Spinal köpeklerde morfin'in sürrenal bezlerden kateşolamin liberasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (Kayaalp ve Kaymakçalan, 1968). Klinikte hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada pentazosin'in kan basıncı ve kalb hızında artma yaptığı ve plazma kateşolamin seviyesini %100 artırdığı bulunmuş ve taşikardi ile hipertansiyon da bu sebeplere bağlanmıştır (Tammisto ve diğerleri, 1971).

Pentazosin de morfin gibi solunum depresyonu yapmakta fakat bu etki nalorfinle antagonize edilememektedir. Keza siklazosin de solunum depresyonu yapar. Metilfenidat pentazosin'in solunumda depresyon yapıcı etkisini ortadan kaldırır (Kornfeld, 1966). Niketamid'in tavşanlarda pentazosin'e bağlı solunum üzerindeki depresif etkiyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Hunter ve Major, 1970). Fakat daha enteresan olan bir husus yine narkotik antagonisti olan nalokson'un pentazosin ve siklazosin'in yaptığı solunum depresyonunu antagonize etmesidir (Kallos, 1968; Martin, 1967).

Pentazosin ve siklazosin insanda myozis yaparlar. Köpekte siklazosin yüksek dozlarda midriyazis yapar. Siklazosin'in myotik etkisine çok az tolerans gelişir. Nalokson insanda siklazosin'in myotik etkisini antagonize eder. Bağımlı şahıslarda siklazosin ve nalokson



midriyazis yaparlar ve bu özelliklerinden faydalanılarak teşhiste kullanılabilirler (Martin, 1967).

Morfin benzeri etki gösteren ilaçların analjezik kuvveti ile izole kobay ileumunda peristaltik refleksi inhibe etme kabiliyetlerinin derecesi arasında bir münasebet mevcuttur. Peristaltik refleksi inhibe eden ilaç konsantrasyonları ile bu ilaçların analjezik etkileri arasında korrelasyon vardır. Narkotik analjezikleri diğer ilaçlardan ayırmak için ikinci bir test olarak ileumun kademeli refleks cevabında bu ilaçların etkilerinden faydalanılır. Narkotik analjezikleri diğer ilaçlardan ayırmak için üçüncü bir testte kedi niktitan membranının postgangliyoner sempatik stimülasyona cevabı üzerine bu ilaçların etkisi incelenmiştir. Narkotik analjezikler düşük frekanstan yüksek frekansa kadar her frekansdaki tembihlerle husule getirilen niktitan membran cevabını azaltırlar. Söz konusu ilaçlar bu preparatta postgangliyoner sempatik sinir ucundan mediyatör liberasyonunu önleyerek tesir ederler; çünkü dışardan verilen noradrenalin'in etkisini deprese edememektedirler (Gyang ve diğerleri, 1964).

Gyang ve Kosterlitz (1966) kobay ileumunda yaptıkları çalışmada intralüminal basınç artışına bağlı longitudinal kas tuviğini önlemede fenazosin, siklazosin

ve pentazosin'in de diğer narkotik analjezikler kadar etkili olduğunu, siklazosin'in pentazosin'den daha kuvvetli olduğunu ve bu ilaçlara çabuk taşiflaksi oluştuğunu gösterdiler. Yine aynı araştırmacılar ileumda morfin antagonisti olan siklazosin'i fenozosin'den daha kuvvetli bulmuşlardır. Cox ve Weinstock (1966) koaksial olarak stimüle edilen ileumda morfinin inhibitör etkisinin asetilkolin liberasyonundaki azalmaya bağlı olduğunu ve ileumdaki inhibitör etki ile ilgili yapı-aktivite ilişkileriyle analjezik etki ile ilgili yapı-aktivite ilişkilerinin birbirine benzediğini gösterdiler.

Takemori ve diğerleri (1969) nalokson'un gerek benzokinon testinde ve gerekse intestinal motilite üzerinde morfin'in doz-cevap eğrisini sağa kaydırıldığını buldu. Yine aynı çalışmada  $pA_2$  değerleri tesbit edilip başka araştırmacıların çeşitli preparatlarda buldukları  $pA_2$  değerleri ile karşılaştırılmıştır. Analjezi ve intestinal motilitede morfin-nalokson için farklı  $pA_2$  değerlerinin bulunması analjezi ve intestinal motiliteden sorumlu reseptörlerin farklı reseptörler olduğunu göstermektedir. Barsak motilitesi üzerinde in vivo  $pA_2$  ile in vitro  $pA_2$  değerleri farklıdır. ve bunun izahı zordur. Bazı araştırmacılara göre in vivo etki muhtemelen santral sinir sisteminden

morfin tarafından inhibitör bir maddenin liberasyonuna bağlı olabilir. Morfin tarafından açığa çıkarılan bu madde nalorfin tarafından antagonize edilebilmektedir (Takemori ve diğerleri,1969).

Kosterlitz ve Watt(1968) koaksial olarak stimüle edilen ileumda nalokson'un morfin'in etkisini kompetitif olarak antagonize ettiğini gösterdiler.

Bowman ve Buwembo (1972) adrenerjik innervasyonu olmayan diğer bir düz kas preparatı olan izole civciv özofagus preparatında narkotik analjeziklerin etkisini araştırdılar. Gerek transmural ve gerekse ekstrinsik sinir stimülasyonu ile kontraksiyona uğratılan preparatta morfin'in depresyon yaptığını keza fenazosin, pentazosin ve siklazosin'in de depresyon yaptığını fakat bunların tesirinin morfin'e nazaran daha yavaş geliştiğini müşahade ettiler; pentazosin , siklazosin ve fenazosin'in - siklazosin'de daha bariz olarak depresyondan önce amplitütte bir artma yaptıklarına gösterdiler. Yine bu preparatta morfin gibi siklazosin ve fenazosin'in de dışardan verilen asetilkolin'e bağlı kasılmaları etkilemedikleri tesbit edildi (Bowman ve Buwembo , 1972).

1957 yılında Trendelenburg kedi süperior servikal gangliyonunda yaptığı deneyde morfin'in pre-ve post-

gangliyoner sempatik sinir tenbihi ile husule gelen niktitan membran kontraksiyonunu inhibe ettiğini fakat bunun postgangliyoner sinir ucundan kateşolamin liberasyonunun blokaına bağlı olduğunu göstermiştir (Kayaalp,1971 de zikr.). Kosterlitz ve Wallis (1966) izole tavşan süperior servikal gangliyonunda hekzame-tonyumla kısmen blokajdan sonra morfin'in sinaptik potansiyelin yüksekliğini azalttığını, bloke edilmemiş gangliyonun kısmen bloke edilmiş gangliyona göre morfin'e daha rezistan olduğunu ve nalorfin'in morfin'in etkisini antagonize ettiğini gösterdiler. Tavşan süperior servikal gangliyonunda morfin'in inhibisyon yapıcı etkisini nalorfin önleyememektedir (Kayaalp ve McIsaac ,1970). Tavşan izole süperior servikal gangliyonundaki aşırımda morfin'in inhibitör etkisini nalokson'un ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Kosterlitz ve diğerleri 1968). Yine bu çalışmada araştırmacılar kedi süperior servikal gangliyonunda pregangliyoner sinirin stimülasyonu ile husule getirilen niktitan membran kontraksiyonlarını morfin'in azalttığını ve morfin tarafından yapılan bu aşırım blokunun nalokson tarafından antagonize edilmediğini göstermişlerdir (Kosterlitz ve diğerleri ,1968).

Benzomorfan türevi analjeziklerin çizgili kaslar üzerine direkt etkisi hakkında bir yayına tesadüf

edilmemiştir. Bu ilaçlar santral etkileriyle çizgili kasları gevşetebilirler (Harris ve Pierson , 1964).

Bu çalışma benzomorfan türevi iki analjezik olan pentazosin ve siklazosin'in periferik kolinerjik kavşaklardaki aşırım üzerine etkisini incelemek ve böylece mediyatör asetilkolinle etkileşmelerini aydınlatmak amacıyla başlatılmıştır.

M A T E R Y E L V E M E T O D

I. Kedi Superior Servikal Gangliyon-Niktitan

Membran Preparatı:

Deneylerde her iki cinsten 2-3 kg ağırlığında kediler kullanıldı. Deneylerin hazırlanması, bazı değişiklikler yapılmakla beraber esas olarak Trendelenburg (1955, 1956, 1956)'un tarifine göre yapıldı.

Hayvanlara eter anestezisi altında 80 mg/kg i.v. kloraloz (chloralose) zerkedildi. Trakea'ya kanül yerleştirildikten sonra özofagus ve trakea'nın distal kısmı beraberce bağlanıp etrafındaki dokulardan diseke edildi. A.femoralis, V. femoralis ve N. femoralis diseke edildi. N.femoralis kesildikten sonra V.femoralis içine i.v. zerklerin yapılması için içerisi fizyolojik serum dolu bir bürete bağlı kanül yerleştirildi. İntraarteryel (i.a.) zerk için lingual arter diseke edildi. Keza A. karotis eksterna, lingual arter bifurkasyonuna yakın yerde diseke edildi ve gangliyon zerkler yapılacağı zaman kapanması mümkün olacak şekilde bir ilmik içine alındı. Yine boyunda aynı tarafta pregangliyoner sempatik sinir diseke edilerek üzerine bir çift platin elektrot yerleştirildi. Hayvana 500 İ.U/kg i.v. heparin verildikten sonra kan basıncını yazdırmak için A.femo-

ralis'e kanül yerleştirildi. Gangliyona ve niktitan membrana i.a. zerk için lingual artere bir kanül yerleştirildi. Boyun, kenarlardan gerdirilerek bir havuz şekline getirildi ve içine vücut ısısında parafin likit dolduruldu. Aynı tarafın göz kapakları gerdirildikten sonra göz hareketlerini önlemek gayesiyle enükleasyon yapıldı. Niktitan membran 4 gramlık istirahat gerilimi altında Grass F T 10 force displacement transducer'a bağlandı. Grass S 44 stimülatörü ve stimülüs izolasyon ünitesi kullanılarak pregangliyoner sempatik sinire 3 pps ( pulses per second= saniyede impuls), 10 pps, 30 pps frekanslarında 1 milisaniye devam süresinde supramaksimal şiddette tetanik stimülasyon tatbik edildi. Niktitan membranın kontraksiyonları Grass Model 7 B poligrafı ile kaydedildi. i.a. zerkler 0.2 ml hacimde yapıldı, bunun 0.1 ml'si ilaç; 0.1 ml'si ise bu ilağın kanül içinde kalmamasını sağlayacak olan ve yıkama için kullanılan fizyolojik serum idi.

Kan basıncı b~~azı~~ deneylerde Statham Model no. P 23 AC basınç transdusırı ile poligraf üzerine kaydedildi. Diğer deneylerde ise cıvalı manometre ile gözlemlendi.

Hayvanın vücut ısısı deney başında rektal olarak yerleştirilen bir termometre ile devamlı olarak kont-

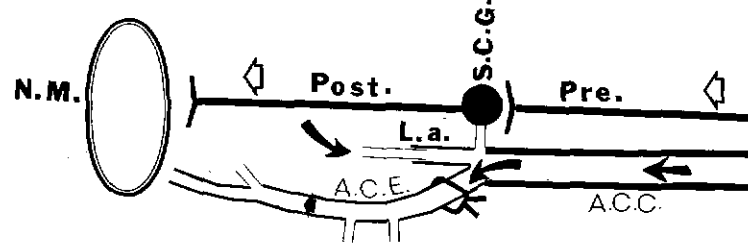
rol edildi.

Süperior servikal gangliyona ilaç zerkedilirken A. karotis eksterna kapatıldı ve ilaç verildikten bir dakika sonra açıldı. Niktitan membrana ilaç zerki A. karotis eksterna açık iken yapıldı. Kullanılan ilaçlar ve konsantrasyonları şöyledir: Pentazosin,  $1 \times 10^{-4}$  g i.a.; Siklozasin,  $1 \times 10^{-4}$  g. i.a.; Hekzametonyum,  $3 \times 10^{-5}$  g. i.a.; Nalokson, 0.3 mg/kg i.v.

İlaç tesiriyle niktitan membran kontraksiyon amplitüdünde meydana gelen değişmeler başlangıç kontraksiyon amplitüdünün yüzdesi olarak değerlendirildi ve neticeler ortalama  $\pm$  S.H. şeklinde gösterildi. Gerekli yerlerde ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel yönden signifikan olup olmadığı Student'ın t testi ile incelendi.

Şekil 2 de süperior servikal gangliyon, niktitan membran ve lingual arterin durumu metodun gayesine uygun şekilde şematize edilmiştir.





Şekil 2: Servikal sempatik sinir-niktitan membran

preparatının şeması.

N.M.: niktitan membran

S.C.G.: superior servikal gangliyon

Pre.: pregangliyoner sinir

Post.: postgangliyoner sinir

A.C.E.: A.karotis eksterna

A.C.C.: A.karotis kominis

L.a.: lingual arter ve intraarteriyel enjeksiyon kanülü

## II. İzole Cıvciv Biventer Servisis (Cervicis)

### Preparatı:

Deneylerde 5-10 günlük her iki cinsden cıvcivler kullanıldı. Eter anestezisi altında cıvcivlerin ense kısmı açıldı, her iki taraftaki biventer servisis kasının her iki karıncığı etrafındaki dokulardan diseke edildi. Bir taraftaki biventer servisis kası üst karıncığın orta kısmından ve alt karıncığın alt kısmından kesilerek içinde besleyici solüsyon bulunan parafinli petri kutusuna alındı, burada alt karıncığın alt kısmı cam bir askıya tesbit edildi. 40 ml'lik organ banyosuna alınan kasın tendonu Ginsborg ve Warriner (1960)'un tarif ettiği şekilde iki platin elektrot içinden geçirildi ve tendonun üst kısmı FT 03C force displacement transducer'ına 1 gramlık gerilim altında bağlandı. Organ banyosu frenik sinir-diyafragma preparatının materyel ve metod kısmında terkihi verilecek olan Krebs solüsyonu ihtiva ediyordu ve devamlı olarak %5 CO<sub>2</sub>, %95 O<sub>2</sub> karışımı ile havalandırıldı. Banyo ısısı 40° C idi.

Kasın tendonu içinde bulunan sinire Grass S 44 stimülatörü ve stimülüs izolasyon ünitesi kullanılarak bir milisaniye devam süresinde ve 10 saniye aralıklarla supramaksimal şiddette rektangüler stimülüs tatbik edildi.

Meydana gelen kontraksiyonlar ve tonüs değişiklikleri Grass Model 7 B poligrafa üzerine kaydedildi.

Takılan preparatın stabil duruma gelmesi için 20-30 dk. ilaç verilmedi. Bu müddetden sonra ilaç verilerek cevaplar alındı. İlaç tesirinin sona ermesinden sonra preparatın eski seviyesine veya buna yakın stabil bir seviyeye restore olmasına kadar beşer dakika aralıklarla (en az üç defa) preparat yıkandı.

Kullanılan ilaçlar ve konsantrasyonları (g/ml) şu şekilde idi:

Pentazosin:  $1 \times 10^{-6}$  ,  $3 \times 10^{-6}$  ,  $1 \times 10^{-5}$  ,  $3 \times 10^{-5}$

Siklazosin:  $1 \times 10^{-6}$  ,  $3 \times 10^{-6}$  ,  $1 \times 10^{-5}$  ,  $3 \times 10^{-5}$

Nalorfin :  $1 \times 10^{-6}$

Morfin :  $1 \times 10^{-5}$  ,  $3 \times 10^{-5}$

Süksinilkolin:  $3 \times 10^{-6}$

d-tübokürarin:  $3 \times 10^{-5}$

Solvent

Kasın tuviç amplitüdünde meydana gelen değişiklikler ilaç öncesi seviyesinin yüzdesi olarak değerlendirildi. Keza meydana gelen tonüs değişiklikleri de ilaç öncesi seviyenin yüzdesi olarak ifade edildi. Her deneydeki değerlerin ortalaması alındı ve sonuçlar ortalama  $\pm$  S.H. şeklinde gösterildi. Gerekli yerlerde ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel yönden signifikan olup olmadığı Student'ın t testi ile incelendi.

III. İzole Sığan Frenik Sinir-Diyafragma Preparatı:

Deneylerde her iki cinsden 150-200 g. ağırlığında beyaz sığanlar kullanıldı. Sığanlar kafalarına vurularak öldürüldü. Preparat Bülbring (1946)' in tarif ettiği metoda göre bazı ufak değişikliklerle hazırlandı. Sol yarı diyafragma kostalara yapışan kenarı üçgenin tabanını teşkil edecek şekilde frenik siniri ile beraber kesilerek çıkartıldı. Üçgen şeklindeki diyafragma'nın tabanını teşkil eden kostal kenar paslanmaz çelikten bir askı üzerine tesbit edildi. Direkt tenbih için platin bir elektrot kostal kenara yerleştirildi. Frenik sinir endirekt tenbih tatbiki için çift platin elektrot arasına alındı. Hazırlanan preparatda üçgenin tepesini teşkil eden tendinöz kısım FT O3 Grass force displacement transducer'ına bağlandı. Ayrıca diğer bir elektrot (endiferan) banyo içine daldırıldı.

Besleyici solüsyon olarak aşağıda terkibi verilen Krebs solüsyonu kullanıldı. (Litrede gram olarak):

NaCl, 6.60; KCl, 0.35;  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  , 0.294;  $CaCl_2$  ,  
0.501;  $KH_2PO_4$  , 0.162;  $NaHCO_3$  , 2.10; Glikoz, 2.08.

Banyo devamlı olarak % 5 CO<sub>2</sub>, % 95 O<sub>2</sub> karışımı ile gazlandırıldı. Banyo ısı 37°C idi.

Endirekt ve direkt tenbihler için Grass S 88 stimülatörü ve stimülüs izolasyon üniteleri kullanıldı. Endirekt tenbihler 0.3 milisaniye devam süresinde supra-maksimal şiddette rektangüler stimülüs tatbiki ile; direkt tenbihler ise 3.0 milisaniye devam süresinde supra-maksimal şiddette rektangüler stimülüs tatbiki ile yapıldı. Endirekt ve direkt tenbihler birbirinden 10 saniyelik intervale ayrılmış olarak münavebe ile tatbik edildi.

Banyo ortamına alınan preparatın stabil bir duruma erişmesi için 20-30 dk. beklenildi ve bu bekleme süresinden sonra geçerli değerler alınmaya başlandı. İlaç tatbiki ile bir tesir husule geldikten sonra preparat tekrar eski veya eskiye yakın stabil bir seviyeye restore olana kadar beşer dakika aralıklarla (en az üç defa) yıkamalar yapıldı.

Endirekt ve direkt tenbihlerle meydana getirilen kontraksiyonlar Grass Model 7 B poligrafı üzerinde kaydedildi.

Preparata tatbik edilen istirahat gerilimi 1 g. idi.

Bu deneylerde kullanılan ilaçlar ve konsantrasyonları ( g/ml ) şu şekildedir:

Pentazosin:  $3 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$   
Siklazosin:  $3 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$   
Morfin :  $3 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$   
Nalokson :  $3 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$   
Kafein :  $1.2 \times 10^{-3}$   
d-tübokürdrin:  $1 \times 10^{-6}$   
Solvent

Tuviç amplitüdünde meydana gelen değişmeler ilaç öncesi amplitüdün yüzdesi olarak hesaplandı, ortalamalar alınarak sonuç ortalama  $\pm$  S.H. şeklinde gösterildi. Gerekli yerlerde ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel yönden signifikant olup olmadığı Student'ın t testi ile incelendi.

Gerek kedi süperior servikal gangliyon-niktitan membran gerek civciv biventer servisis ve gerekse frenik sinir-diyafragma deneylerinde kullanılan bazı pentazosin ve siklazosin bir molekül ilaca bir molekül HCl isabet edecek şekilde (stoikiometrik olarak) asitli bidistile su içinde eritildi. Her ne kadar stoikiometrik olarak bazla muamele edilen hidroklorik asid nötralle edilmiş kabul edilirse de asidin tümünün serbest kalması ile non-spesifik bir etki husule geldiğinde bunun derecesinin tesbiti yararlı görüldü. Bu amaçla uygun dilüsyonda ve kullanılan en yüksek ilaç dozuna

(in vivo deneylerde) veya konsantrasyonuna (in vitro) deneylerde ) tekabül eden miktardaki hidroklorik asit solvent kontrolu olarak tatbik edildi.

S O N U Ç L A R

A- GANGLIYONER AŞIRIMLA İLGİLİ İN VIVO DENEYLER:

1. Pentazosin'in gangliyoner aşırım üzerine etkileri (Tablo 1, Sekil 3)

Süperior servikal gangliyona  $1 \times 10^{-4}$  g. i.a. pentazosin verildiğinde niktitan membran kontraksiyon amplitüdünü düşük frekanslı tenbihle daha az ve yüksek frekanslı tenbihle daha çok düşürdü. Buna mukabil gangliyona aynı hacimde solvent verilmesi pentazosine göre çok daha az düşme yaptı. Solvent'e bağlı düşmenin ilaca bağlı düşmeye en yakın olduğu 10 pps frekansındaki tenbihle yapılan deneylerde bile ortalamalar arası fark signifikan bulundu ( $p < 0.02$ ). Pentazosinin gangliyondaki etkisi ortalama bir dakika kadar sürdü (3 pps frekansındaki tenbihle yapılan deneylerde). Bu süre 10 pps ve 30 pps'lik frekanslarla yapılan deneylerde iki dakika idi.

Pentazosin'in ve solvent'in niktitan membrana i.a. zerkleri kontraksiyon amplitüdünde azalma yapmadı.

Ayrıca deneylerin sonunda i.a. verilen ilağın gangliyona gidip gitmediğini kontrol için gangliyona  $3 \times 10^{-5}$  g. i.a. dozunda heksametonyum (C6) verildi ve kontraksiyon amplitüdünde %100 azalma elde edildi.



TABLO 1

Gangliyon ve niktitan membrana i.a. verilen  $1 \times 10^{-4}$  g pentazosin'in tetanik olarak uyarılan niktitan membranın kontraksiyon amplitüdüne etkisi:

Frekans	Etki Yeri	İlaç	n	Amplitüdde düşme yüzdesi $\pm$ S.H.
3 pps	Gangliyon	Pentazosin	6	$32 \pm 7.4$
		Solvent	6	$1 \pm 3.1$
	Niktitan membran	Pentazosin	6	0
		Solvent	4	0
10 pps	Gangliyon	Pentazosin	7	$49 \pm 7.5$
		Solvent	7	$10 \pm 3.0$
	Niktitan membran	Pentazosin	7	$1 \pm 2.2$
		Solvent	7	0
30 pps	Gangliyon	Pentazosin	6	$62 \pm 4.0$
		Solvent	5	$24 \pm 12.8$
	Niktitan membran	Pentazosin	5	0
		Solvent	3	0

2. Siklazosin'in gangliyoner aşırım üzerine etkileri (Tablo 2, Şekil 3 ):

Süperior servikal gangliyona  $1 \times 10^{-4}$  g. i.a. siklazosin verildiğinde niktitan membran kontraksiyonunda azalma yaptı. 3 pps ve 10 pps frekans ile yapılan deneylerde pentazosin'e nisbeten biraz daha az etkili görüldü. Ancak 30 pps frekansla yapılan tenbihle elde edilen cevaplarda pentazosin'e eşit değerde bir düşme yaptı. Bu deneylerde de solvent gangliyoner aşırımını etkilemedi. Siklazosin'in gangliyondaki etkisi 3 pps ve 10 pps ile ortalama bir dakika, 30 pps ile ortalama iki dakika devam etti.

Niktitan membrana i.a. siklazosin ve solvent verildiğinde etkisiz bulundular.

Yine deneylerin sonunda gangliyona heksametonyum verilerek i.a. verilen ilacın gangliyona gidip gitmediği kontrol edildi.

3. Nalokson'un pentazosin ve siklazosinle etkileşmesi (Tablo 3, Şekil 4 ):

10 pps frekansındaki uyarım altında  $1 \times 10^{-4}$  g. i.a. dozunda pentazosin ve siklazosin'in gangliyona verilip cevaplar alınmasından sonra  $3 \times 10^{-4}$  g/kg. i.v. nalokson verildi. Nalokson zerkinden beş dakika sonra aynı frekansla tenbih yapılarak aynı ilaçlarla değerler alındı. Naloksondan önce pentazosin'e ve

TABLO 2

Gangliyon ve niktitan membran'a i.a. verilen  $1 \times 10^{-4}$  g siklazosin'in tetanik olarak uyarılan niktitan membranın kontraksiyon amplitüdüne etkisi:

TABLE 2

Frekans	Etki Yeri	İlaç		Amplitüdde düşme yüzdesi $\pm$ S.H.
3 pps	Gangliyon	Siklazosin	4	$20 \pm 4.5$
		Solvent	4	0
	Niktitan membran	Siklazosin	4	$1 \pm 7.0$
		Solvent	1	0
10 pps	Gangliyon	Siklazosin	6	$36 \pm 5.6$
		Solvent	6	$1 \pm 1.0$
	Niktitan membran	Siklazosin	6	$1 \pm 1.0$
		Solvent	3	$1 \pm 2.4$
30 pps	Gangliyon	Siklazosin	5	$62 \pm 5.5$
		Solvent	5	0
	Niktitan membran	Siklazosin	5	•
		Solvent	2	•

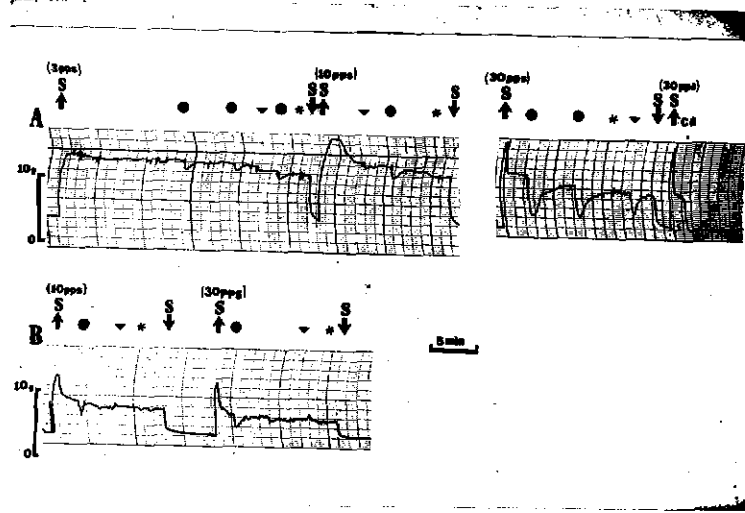
TABLO 3

Pentazosin (  $1 \times 10^{-4}$  g .i.a.) ve siklazosin (  $1 \times 10^{-4}$  g .i.a.)'ın yaptığı gangliyon blokajı\* üzerine nalokson (  $3 \times 10^{-4}$  g/kg. i.v.)'un etkisi:

İlaç	Deneş no:	Blok nisbeti:		
		Nalokson'dan Önce	Nalokson'dan Sonra	
Pentazosin	1	18	25	
	2	16	22	
	3	43	41	
Ortalama $\pm$ S.H.		25 $\pm$ 8.6	29 $\pm$ 5.8	p > 0.8
Siklazosin	1	17	35	
	2	11	25	
	3	19	21	
Ortalama $\pm$ S.H.		15 $\pm$ 2.4	27 $\pm$ 4.1	p > 0.1

\* Pregangliyoner sinir 10 pps frekansında supramaksimal tetanik tenbihlerle uyarıldı.

Rakamlar ilaç öncesi niktitan membran kasılma amplitüdünün yüzdesi olarak düşmeyi ifade etmektedir.



Şekil 3: Kedi servikal sempatik sinir-niktitan membran preparatında pentazosin ve siklazosin'i pre-gangliyoner sinirin çeşitli frekanslardaki tetanik tenbihi ile husule getirilen niktitan membran kontraksiyonu üzerinde etkileri.

S: stimülasyonun başlangıcı

S: stimülasyonun sonu

A: pentazosin ( $1 \times 10^{-4}$  g i.a.)'in etkileri

●: "gangliyona" ilaç zerki

▽: "gangliyona" solvent zerki

X: "niktitan membrana" ilaç zerki

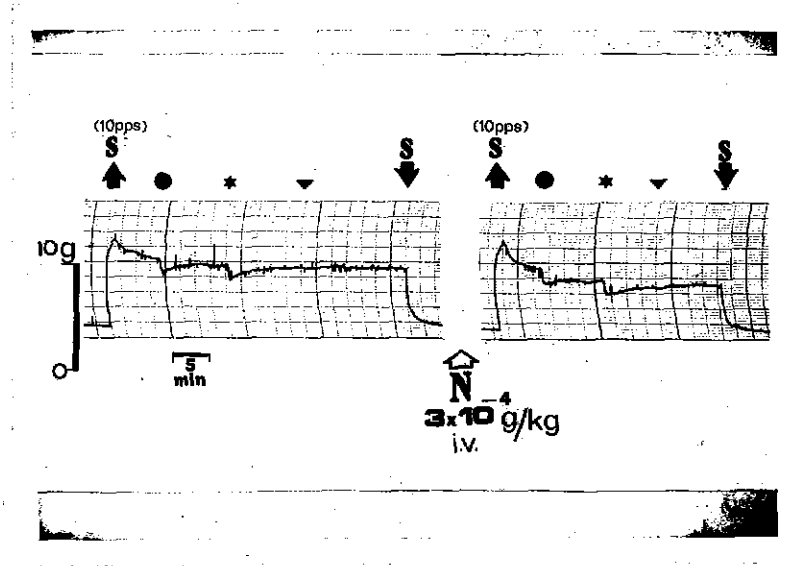
CG: heksametonyum ( $3 \times 10^{-5}$  g i.a.) "gangliyona" zerki

B: siklazosin ( $1 \times 10^{-4}$  g i.a.)'in etkileri

●: "gangliyona" ilaç zerki

▽: "gangliyona" solvent zerki

X: "niktitan membrana" ilaç zerki



Şekil 4: Kedi servikal sempatik sinir-niktitan membran preparatında 10 pps frekansla pregangliyoner sinirin tenbihi neticesi husule gelen niktitan membran kontraksiyonu üzerine nalokson ( $3 \times 10^{-4}$  g/kg i.v.)'dan önce ve sonra pentazosin ( $1 \times 10^{-4}$  g. i.a.) ve sikklazosin ( $1 \times 10^{-4}$  g. i.a.)'in etkileri.

- S : stimülasyonun başlangıcı  
↑  
S : stimülasyonun sonu  
↓  
● : "gangliyona" pentazosin zerki  
★ : "gangliyona" sikklazosin zerki  
▽ : "gangliyona" solvent zerki  
N : nalokson

siklazosin'e verilen cevaplar naloksondan sonra biraz artmış olarak bulundu fakat ortalamalar arasındaki fark signifikan bulunmadı (Pentazosin için  $p > 0.8$ ; siklazosin için  $p > 0.1$ ).

Kedide yapılan bu in vivo deneylerde kullanılan dozlarda ilaçlar kan basıncında önemli bir değişiklik yapmadılar.

#### B- NÖROMÜSKÜLER ETKİ İLE İLGİLİ İN VİTRO DENEYLER:

##### 1. İzole civciv biventer servisis preparatındaki sonuçlar:

##### a.) Pentazosin'in etkileri (Tablo 4, Şekil 5 ):

Bu çizgili kas preparatında pentazosin kullanılan bütün konsantrasyonlarında tuviç amplitüdünde konsantrasyona bağlı bir azalma meydana getirdi.  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda yapılan bütün deneylerde supramaksimal stimülüse bağlı tuviç cevaplarını tamamen ortadan kaldırdı. Ayrıca pentazosin  $1 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonu hariç diğer konsantrasyonlarda konsantrasyona bağımlı bir şekilde preparatta kontraktür meydana getirdi.  $1 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda pentazosin'in tuviç amplitüdünde yaptığı azalmanın 30 dakikalık seyri kontrol amplitüdün yüzdesi olarak şu şekildeydi:  
10.dk'da  $-3 \pm 1.2$ ; 20.dk'da  $-11 \pm 3.3$  ve 30.dk'da  $-15 \pm 3.8$ .

Pentazosin'e bağlı kontraktör, banyoya ilaç verilmesinden sonra ortalama olarak,  $3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda 4.dk'da (sınırları 2-7) ;  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda 2.dk'da (sınırları 1-3) ;  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda 1.dk'da (sınırları 1-3) başladı.

Tuviç amplitüdü  $3 \times 10^{-5}$  g/ml ilaç konsantrasyonunda sifıra düşdü. Bu tesir de ortalama 14 (sınırları 8-17) dakikada husule geldi.

İlaca bağlı kontraktürün maksimuma ulaşma zamanı şu şekilde idi:  $3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 27 (sınırları 24-30) dakika;  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 26 (sınırları 20-30) dakika;  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 14 (sınırları 11-24) dakika.

Preparatın beşer dakika aralıklarla 3-5 defa yıkanmasından sonra kısmi restorasyon süreleri ise şu şekildeydi:  $3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 32 (sınırları 22-40) dakika;  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 49 (sınırları 23-60) dakika;  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 61 (sınırları 26-76) dakika.

Preparatın yıkamadan sonra stabil hale geldiği andaki tuviç amplitüdü ile başlangıçdaki tuviç amplitüdü mukayese edilerek ilaç etkisi ile tuviç amplitüdünde meydana gelen kayıplar hesaplandığında neticeler şu şekildeydi:  $3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda %8



(sınırları 4-13) kayıp;  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama %10 (sınırları 0-15) kayıp;  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama %33 (sınırları 12-58) kayıp.

b.) Siklazosin'in etkileri (Tablo 4, Şekil 5 ):

Siklazosin tuviç amplitüdünde yaptığı azalma bakımından pentazosin'e benzemekteydi zira yapılan bütün deneylerde konsantrasyona bağımlı bir şekilde tuviç amplitüdünü azalttı. Ancak bütün konsantrasyon seviyelerinde pentazosin'e göre daha az etkili görüldü. Keza kontraktür yapma kabiliyeti bakımından da pentazosin'den daha az etkili idi. Ancak  $1 \times 10^{-5}$  g/ml ve  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonlarında kontraktür yaptı. Pentazosin'in aksine  $3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonunda kontraktür yapmadı.

İlaç tatbikinden sonra siklazosin'e bağlı kontraktürün başlama zamanı:  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 5 (sınırları 4-6) dakika ve  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 2 (sınırları 2-3) dakika olarak bulundu.

Preparatın yukarda tarif edildiği gibi yıkanması sonucu stabil duruma gelme zamanı  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyon için ortalama 32 (sınırları 30-46) dakika;  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyon için ortalama 50 (sınırları 40-60) dakika bulundu.

Maksimum kontraktürün meydana geldiği süre (ilaç tatbikinden sonra )  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyon için ortalama 15 (sınırları 14-16) dakika;  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyon için ortalama 20 (sınırları 17-24) dakika bulundu.

Preparatı yıkadıktan sonra stabil duruma geldiğinde başlangıç seviyesine göre tuviç amplitüdündeki yüzde azalma  $1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 2 (sınırları 0-10);  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda ortalama 4 (sınırları 0-11) olarak bulundu.

c.) Morfin ve nalorfin'in etkileri (Tablo 4 ) :

Bu preparatta  $3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda kullanılan nalorfin tuviç amplitüdünde ve kas tonüsünde değişiklik yapmadı.

Keza  $1 \times 10^{-5}$  g/ml ve  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonlarda morfin tuviç amplitüdünü çok az azaltırken kas tonüsünde değişiklik yapmadı (Şekil 6).

d.) Nalorfin'in pentazosin ve morfin ile etkileşmesi:

Yapılan üç deneyde nalorfin pentazosin'in kontraktür yapıcı ve tuviç amplitüdünde azalma yapıcı etkisini de-ğiştirmedeği gibi morfin etkisi üzerinde de herhangi bir değişiklik yapmadı (Şekil 5 ). Bu deneylerde nalorfin  $1 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda kullanıldı. Nalorfin'i bu

TABLO 4

İzole civciv biventer gervigis kasında çeşitli ilaçların tuviç amplitüdü ve kas tonüsü\* üzerine etkisi (Ortalama  $\pm$  S.H.)

	İlaç	İlaç konsantrasyonu ( g/ml )			
		$1 \times 10^{-6}$	$3 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-5}$
Tuviç amplitüdünde değişme	Pentazosin	$-15 \pm 3.8$ (n:6)	$-58 \pm 7.0$ (n:4)	$-80 \pm 4.4$ (n:9)	$-100$ (n:9)
	Siklazosin	$-3 \pm 2.4$ (n:5)	$-21 \pm 6.1$ (n:5)	$-59 \pm 7.6$ (n:5)	$-97 \pm 0.8$ (n:5)
	Morfin			$-4 \pm 4.2$ (n:6)	$-19 \pm 6.0$ (n:6)
	Nalorfin		0 (n:4)		
	Solvent				$-2 \pm 1.4$ (n:5)
		Pentazosin	0 (n:6)	$+25 \pm 8.1$ (n:6)	$+55 \pm 14.8$ (n:8)
Tonüste değişme	Siklazosin		0 (n:2)	$+6 \pm 1.0$ (n:3)	$+27 \pm 3.0$ (n:5)
	Morfin			0 (n:6)	0 (n:6)
	Nalorfin		0 (n:4)		
	Solvent				0 (n:5)

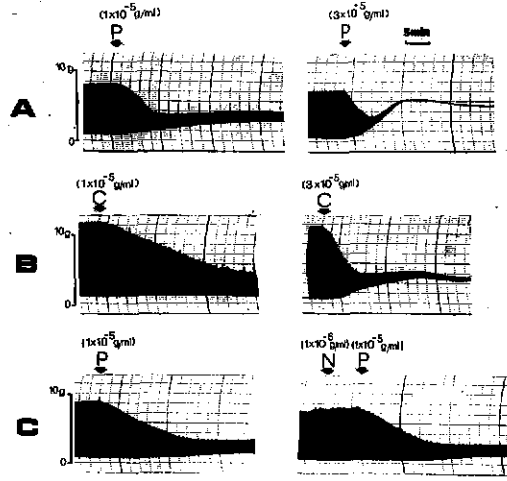
\* Tonüsdeki değişme tuviç amplitüdünün yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Tuviç amplitüdündeki azalmalar ise ilaç öncesi amplitüdün yüzdesi olarak ifade edilmiştir.

TABLO 5

Civciv izole biventer servisi preparatında  $3 \times 10^{-5}$  g/ml d-tübokürarin'in  $3 \times 10^{-6}$  g/ml süksinilkolin ve  $3 \times 10^{-5}$  g/ml pentazosin'in yaptığı kontraktür üzerine etkisi: (Kontraktür değerleri 10 saniyede bir tenbihle husule getirilen maksimum tuviç amplitüdünün yüzdesi olarak ifade edilmiştir.)

TABLEAU

Deney no	Süksinilkolin	d-tübokürarin + süksinilkolin	d-tübokürarin + pentazosin
1	93	0	23
2	161	0	135
3	100	0	50
4	217	0	135
5	215	0	170
6	128	0	78
Ortalama $\pm$ S.H.	152 $\pm$ 22.3	●	99 $\pm$ 23.2

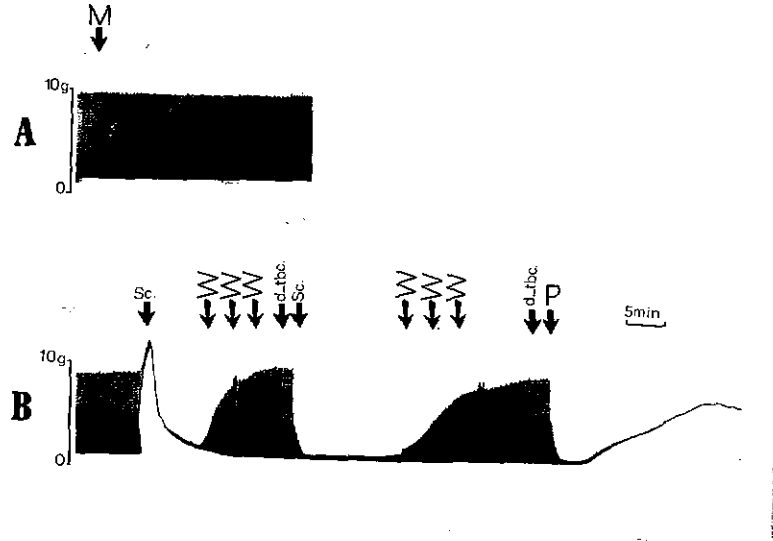


Şekil 5: İzole civciv biventer servisis preparatında 10 saniyede bir stimülüs frekansında yapılan sinir tenbihine bağlı kasılmaları amplitüdü üzerine:

A: pentazosin (P)'in etkisi

B: siklazosin (C)'in etkisi

C: nalorfin (N)-pentazosin (P) etkileşmesi



Şekil 6: İzole civciv biventer servisis preparatında 10 saniyede bir stimülüs frekansında yapılan sinir tenbihine bağlı kasılmaların amplitüdü üzerine:  
A: morfin (M,  $3 \times 10^{-5}$  g/ml)'in etkisi  
B: süksinilkolin (Sc,  $3 \times 10^{-6}$  g/ml) ile d-tübokürarin (d-tbc,  $3 \times 10^{-5}$  g/ml) ve d-tübokürarin ile pentazosin (P,  $3 \times 10^{-5}$  g/ml) arasındaki etkileşme.

W: yıkama

konsantrasyonlarda kullanmakla yetindik zira daha kuvvetli bir antagonist olan nalokson'un daha yüksek dozlarda diğer bir çizgili kas preparatı olan frenik sinir-diyafragma preparatında pentazosin ve siklazosin'in etkilerini değiştirmedini gördük.

e.) Solvent'in etkisi :

Banyoya solvent, en yüksek ilaç konsantrasyonuna tekabül eden miktarda tatbik edildiğinde tonüste bir değişiklik olmadı, tuviç amplitüdünde ise ortalama %2 gibi çok düşük bir azalma yaptı.

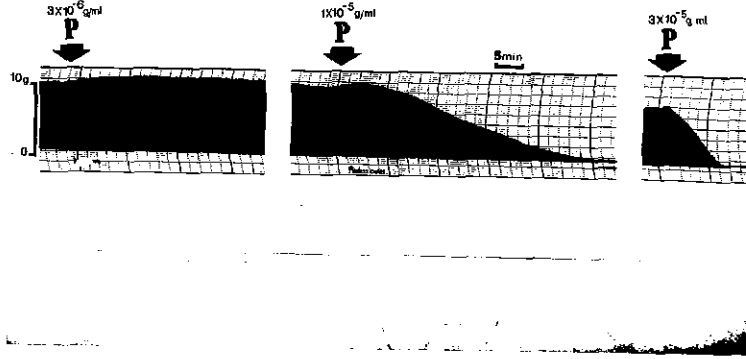
f.) d-tübokürarin'in pentazosin'e bağlı kontraktür üzerine etkisi (Tablo 5, Şekil 6 ):

~~Süksinilkolin'in~~ preparatta yaptığı kontraktürü tamamen ortadan kaldıran konsantrasyonda d-tübokürarin , pentazosin'e bağlı kontraktürü hiç etkilemedi.

2. İzole sıçan frenik sinir-diyafragma preparatındaki sonuçlar:

a.) Pentazosin'in etkileri (Tablo 6, Şekil 7 ):

$3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda pentazosin direkt ve endirekt tenbihlerle husule getirilen tuviç amplitüdünde yapılan deneylerin hiç birinde azalma görülmedi. Ancak bu konsantrasyonda pentazosin'le yapılan 9 deneyin 4 tanesinde tuviç amplitüdeelerinde ilk 10 dakika içinde bir



Şekil 7: Sıçan izole frenik sinir-diyafagma preparatında 20 saniyede bir stimülüs frekansında münavebe ile yapılan direkt ve indirekt kas tenbihlerine bağlı tuviç amplitüdü üzerine pentazosin (P)'in etkisi.



artma müşahade edildi. Tuvic amplitüdündeki artmanın değeri başlangıç amplitüdünün yüzdesi olarak gerek direkt ve gerekse endirekt tenbihle husule getirilen cevaplarda %8 idi.

$1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda pentazosin direkt tenbihlere verilen cevaplarda 9 deneyin 7 tanesinde tuvic amplitüdünün sıfıra düşürdü, geri kalan 2 deneyde ise %86 ve %99 nisbetinde bir düşme husule getirdi. Endirekt tenbihlere verilen cevaplarda ise 9 deneyden 8 tanesinde tuvic amplitüdünü sıfıra düşürdü, 1 deneyde ise tuvic amplitüdünde %86 düşme yaptı. 9 deneyden 5 tanesinde ilaç verilmesinden sonra ilk 4 dakika içinde direkt tenbihle husule getirilen cevaplarda ortalama %10 bir inisiyel artma tesbit edildi, diğer 4 deneyde ise artma yönünde bir değişiklik olmadı. Endirekt tenbihlerle husule getirilen tuvic amplitüdünde ise 9 deneyden 6 tanesinde ilaç verildikten sonraki ilk 4 dakika içinde %9 inisiyel artma tesbit edildi, diğer 3 deneyde böyle bir inisiyel artma görülmedi. Bu konsantrasyondaki ilaca bağlı maksimum azalma direkt tenbihlerle husule getirilen cevaplarda ortalama 54 (sınırları 45-80) dakikada, endirekt tenbihlerle husule getirilen cevaplarda ortalama 56 (sınırları 40-95) dakikada meydana geldi.

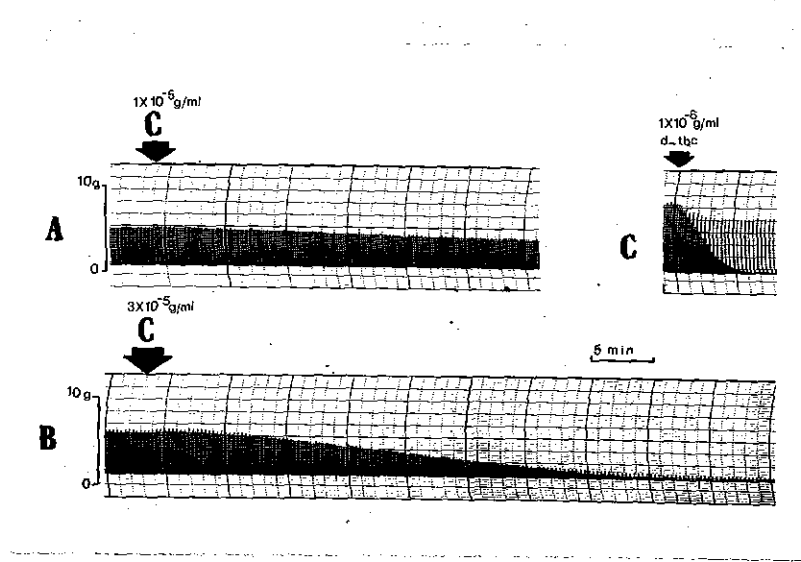
$3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda pentazosin gerek direkt ve gerekse endirekt tenbihlerle meydana getirilen tuviç amplitüdünde yapılan bütün deneylerde tam blokaj yaptı. Direkt tenbihle husule getirilen cevaplarda ilaç verildikten sonra tuviç amplitüdünün sıfıra düşmesi ortalama 14 (sınırları 12-20) dakikada meydana geldi. Endirekt tenbihle meydana getirilen cevaplarda ise ilaç verildikten sonra tuviç amplitüdünün sıfıra düşmesi ortalama 12 (sınırları 8-15) dakikada meydana geldi. Bu konsantrasyonda yapılan deneylerde gerek direkt ve gerekse endirekt tenbihlerle husule getirilen tuviç amplitüdləri seviyesinde hiç bir deneyde inisiyel artma tesbit edilmedi.

Pentazosin  $3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda bile bu preparatda kas tonüsünü etkilemedi.

b.) Siklazosin'in etkileri (Tablo 6, Şekil 8 ):

$3 \times 10^{-6}$  g/ml konsantrasyonda siklazosin direkt ve endirekt tenbihlerle meydana getirilen tuviç amplitüdlərini azaltmadı. Ancak her iki şekildeki tenbihlere alınan cevaplarda başlangıçta ortalama %6 değerinde bir artma yaptı.

$1 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda siklazosinle yapılan 5 deneyin 3 tanesinde direkt tenbihle elde edilen tuviç amplitüdünü ortalama ilk 5 dakika içinde %8 artma



Şekil 8: Sıçan izole frenik sinir-diyafagma pre-  
paratında 20 saniyede bir stimülüs frekansında münavebe  
ile yapılan direkt ve indirekt kas tenbihlerine bağlı  
tuviç amplitüdü üzerine :

A ve B: siklazosin (C)'in etkisi

C: d-tübokürarin (d-tbc) etkisi

müşahede edildi. Endirekt tenbihle elde edilen tuviç amplitüdünde 5 deneyden 3 tanesinde ortalama ilk 5 dakika içinde %7 artma müşahede edildi. Bu konsantrasyonda siklazosin tuviç amplitüdünü çok az azalttı.

$3 \times 10^{-5}$  g/ml konsantrasyonda siklazosin yapılan bütün deneylerde direkt tenbih için ortalama 39 (sınırları 20-53), endirekt tenbih için ortalama 33 (sınırları 20-43) dakikada tuviç amplitüdlerini sıfıra düşürdü. 2 deneyde direkt ve endirekt tenbihlerle husule getirilen tuviç amplitüdlerinde ilk 2 dakika içinde %4 gibi çok az bir inisiyel artma oldu.

Siklazosin de pentazosin gibi kas tonüsünü etkilemedi.

c.) Morfin, nalokson ve solvent'in etkileri (Tablo 6, Şekil 9 ):

Morfin (  $3 \times 10^{-6}$  -  $3 \times 10^{-5}$  g/ml), nalokson (  $3 \times 10^{-6}$  -  $3 \times 10^{-5}$  g/ml) ve solvent kullanıldıkları bütün deneylerde gerek direkt ve gerekse endirekt tenbihlerle alınan cevaplar üzerinde herhangi bir etki göstermediler. Keza kas tonüsünü de etkilemediler.

d.) Pentazosin ve siklazosin'in nalokson ve nalorfin ile etkileşmesi (Tablo 7, Şekil 10 ):

Gerek nalokson (  $3 \times 10^{-5}$  g/ml) ve gerekse nalorfin (  $1 \times 10^{-6}$  g/ml) pentazosin'in direkt ve endirekt

tenbihlerle husule getirilen tuviç amplitüdüleri üzerindeki tesirlerini etkilemediler. Keza nalokson siklazosin'in direkt ve endirekt tenbihlerle husule getirilen tuviç amplitüdü üzerindeki tesirlerini etkilemedi.

e.) Pentazosin ve kafein'in etkileşmesi (Tablo 8.

Şekil 11 ):

Pentazosin ile tam olarak felç edilmiş preparatta kafein bilinen iki fazlı kontraktür yapıcı etkisini gösterdi.

f.) d-tübokürarin'in etkisi (Şekil 8 ):

Yapılan deneylerin sonunda preparatı kontrol için d-tübokürarin (  $1 \times 10^{-6}$  g/ml) verildi, endirekt tenbihle husule getirilen cevapların ortadan kalktığı fakat direkt tenbihle meydana getirilen cevapların sadece ufak bir nisbette azaldığı görüldü.

TABLO 6

Pentazosin, siklazosin, morfin, nalokson ve solvent'in iþle sýçan frenik sinir-diyafragma preparatında endirekt ve direkt tenbihle husule getirilen tuviç amplitüdünde yaptığı değişme. (ilaç öncesi değerin yüzdesi olarak, Ortalama  $\pm$  S.H.)

İlaç	Tenbih şekli	n	İlaç Konsantrasyonu ( g/ml )		
			$3 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-5}$
Pentazosin	Endirekt	9	0	$98 \pm 1.5$	100
	Direkt	9	0	$98 \pm 1.5$	100
Siklazosin	Endirekt	5	0	$4 \pm 2.4$	100
	Direkt	5	0	$4 \pm 2.4$	100
Morfin	Endirekt	3	0	0	0
	Direkt	3	0	0	0
Nalokson	Endirekt	2	0	0	0
	Direkt	2	0	0	0
Solvent	Endirekt	3			0
	Direkt	3			0

TABLO 7

İzole sıçan frenik sinir-diyafagma preparatında nalokson ( $3 \times 10^{-5}$  g/ml) ve nalorfin ( $1 \times 10^{-6}$  g/ml)'in pentazosin ( $1 \times 10^{-5}$  g/ml) ve siklazosin ( $3 \times 10^{-5}$  g/ml)'in indirekt ve direkt tenbihle husule getirilen tuviç amplitüdünde yaptıkları azalma üzerine etkileri: (İlaç öncesi değerin yüzdesi olarak, Ortalama  $\pm$  S.H.)

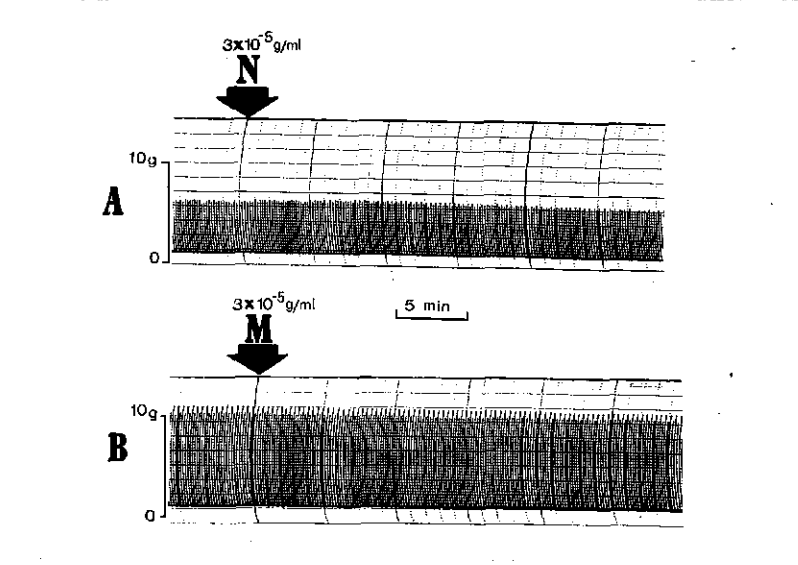
İlaç	Tebih şekli	Blok Nisbeti		
		Naloksondan önce	Naloksondan sonra	Nalorfinden sonra
Pentazosin	Endirekt	98 $\pm$ 1.5 (n:9)	100 (n:3)	100 (n:3)
	Direkt	98 $\pm$ 1.5 (n:9)	100 (n:3)	100 (n:3)
Siklazosin	Endirekt	100 (n:5)	100 (n:3)	
	Dinemkt	100 (n:5)	100 (n:3)	

TABLO 8

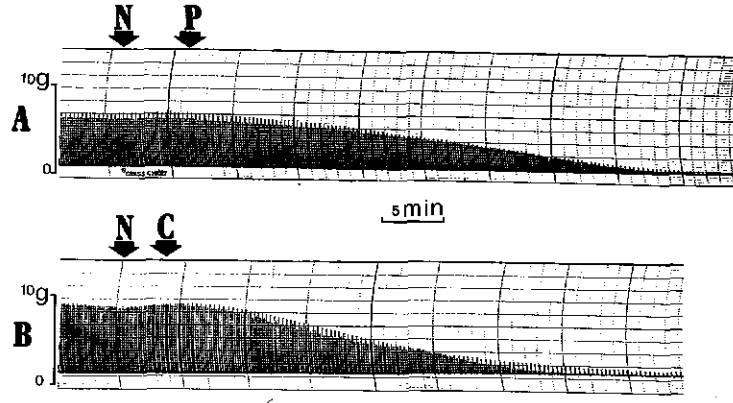
Pentazosin (  $3 \times 10^{-5}$  g/ml ) ile felç edilmiş izole sıçan frenik sinir-diyafragma preparatında kafein (  $1.2 \times 10^{-3}$  g/ml<sup>\*</sup> )'in yaptığı kontraktür ( 20 saniyede bir tenbihle husule getirilen maksimum tuviç amplitüdünün yüzdesi olarak ):

Deney no:	Kontraktür	
	I. Faz	II. Faz
1	21	122
2	34	95
3	30	134
Ortalama $\pm$ S.H.	28 $\pm$ 3.7	117 $\pm$ 11.5



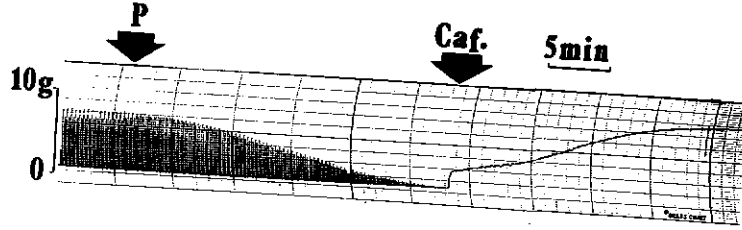


Şekil 9: Sıçan izole frenik sinir-diyafragma pre-  
paratında 20 saniyede bir stimülüs frekansında münavebe  
ile yapılan direkt ve indirekt kas tenbihlerine bağlı  
tuviç amplitüdü üzerine :  
A: nalokson (N)'un etkisi  
B: morfin (M)'in etkisi



Şekil 10: Sıçan izole frenik sinir-diyafragma preparatında 20 saniyede bir stimülüs frekansında münavebe ile yapılan direkt ve indirekt kas tenbihlerine bağlı tuviç amplitüdü üzerine:

- A: nalokson (N,  $3 \times 10^{-5}$  g/ml) ile pentazosin (P,  $1 \times 10^{-5}$  g/ml) in etkileşme bakımından incelenmesi.
- B: nalokson ile siklazosin (C,  $3 \times 10^{-5}$  g/ml)'in etkileşme bakımından incelenmesi



Şekil 11: Sıçan izole frenik sinir-diyafagma pre-  
paratında pentazosin (P,  $3 \times 10^{-5}$  g/ml) ile tamamen felç  
edilmiş kas üzerine kafein (Caf.,  $1.2 \times 10^{-3}$  g/ml)'in  
etkisi.

T A R T I Ş M A

Benzomorfan türevi ilaçların husule getirdikleri analjezik etkinin en basit ve yüzeysel izahı periferdeki ağrı reseptörlerinden kalkan impulsların sensoriyal korteks'e taşınmaları esnasında gerek sinir hücrelerinde nakledilirken ve gerekse sinapslardan geçerlerken aktivitelerini kaybetmeleri ile izah edilebilir. Analjezide sinapslardaki aşırının etkilenmesi çok daha kuvvetle muhtemeldir zira narkotik analjeziklerin ve narkotik analjezik antagonistlerin analjezik etkilerinden herhangi bir lokal anesteziğin etkinin sorumlu olmadığı bilinmektedir. Santral sinir sisteminde kolinerjik sinapslardaki aşırım üzerinde benzomorfan türevi ilaçların etkileri hususunda bir fikir edinebilmek için bu ilaçların periferdeki kolinerjik sinapslar üzerindeki etkilerini araştırdık. Kolinerjik aşırıma sahip bulunan kedi süperior servikal gangliyonunda morfin'in aşırımı inhibe ettiği çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Benzomorfan türevi ilaçların da kedi süperior servikal gangliyonunda aşırımı bloke ettiği araştırmalarımızın sonucu olarak ortaya çıktı. 3 pps ve 10 pps gibi frekanslarla tetanik olarak

husule getirilen niktitan membran kontraksiyonlarında aynı konsantrasyonlarda pentazosin ve siklazosin tarafından meydana getirilen inhibisyonlar arasında her ne kadar signifikan olmayan bir fark mevcutsa da 30 pps gibi nisbeten daha yüksek frekansla tenbih edilen preparatlarda aynı değerde ve diğer frekanslara nisbeten daha fazla bir inhibisyon yaptılar. Bunun sebebini yüksek frekansta sinapsın emniyet faktörünün daha düşük olması teşkil edebilir (Kayaalp ve McIsaac, 1970). Pentazosin ve siklazosin'in niktitan memsrandaki adrenerjik mekanizmalara -adrenerjik sinir ucu ve adrenerjik reseptörlere- etki göstermediği ortaya çıkmaktadır zira niktitan membrana ilaçlar bu organı besleyen arter yolu ile zerk edildiğinde ilaçların gangliyona zerk edilmesiyle husule getirilen inhibisyon ile mukayese edilebilecek bir inhibisyon müşahade edilmedi.

Gangliyoner aşırımında meydana getirilen bu inhibisyonun nedeni mediyatör asetilkolin'in pregangliyoner sinir ucundan liberasyonunda bir azalma olabilir. Bu hususu destekleyen bulgular şunlardır: a) Transmural olarak stimüle edilen kobay ileumunda narkotik ilaçlar sinir ucundan açığa çıkan asetilkolin miktarını azaltmaktadır (Cox ve Weinstock, 1966). Elektriksel olarak tenbih edilen izole kobay ileumunda meydana gelen cevaplarda narkotiklerin yaptığı inhibisyon da

buna bağlıdır. b) Adrenerjik innervasyonu olmayan ve yalnız kolinerjik innervasyona sahip bulunan izole özofagus preparatında diğer narkotik ilaçlarla beraber benzomorfan türevi ilaçlar da ekstrinsik sinir stimülasyonuna veya transmural stimülasyona verilen cevaplarda inhibisyon husule getirmişlerdir (Bowman ve Buwembo, 1972). c) Howes ve diğerleri(1970) in vitro fare serebral kortekslerinde yaptıkları çalışmalarda siklazosin ve pentazosin'in asetilkolin liberasyonunu azalttığını gösterdiler.

Süperior servikal gangliyondaki aşırımda narkotik ve narkotik antagonisti ilaçların yaptığı blokajdan gangliyondaki kromafin hücrelerden kateşolaminlerin liberasyonunun sorumlu olabileceği akla gelebilir. Bu hususu dektekleyen bulgular mevcuttur: a) Morfinin sürrenal bezlerden direkt etki ile kateşolamin açığa çıkarması (Kayaalp ve Kaymakçalan, 1968). b) Pentazosin'in insanda kateşolamin seviyesini çok bariz olarak artırması (Tammisto ve diğerleri, 1971). c) Pentazosin'in sıçanda lokomotor aktivitede yaptığı stimülasyonun bir kateşolamin sentez inhibitörü olan alfametil tirozin ile bloke edilmiş olması (Holtzman ve Jewett, 1971 ve 1972).

Kosterlitz ve Wallis (1966) nalorfin'in süperior servikal gangliyonda morfin inhibisyonunu önlediğini

bildirdiler. Daha sonra Kosterlitz ve diğçerleri (1968) yine kedi süperior servikal gangliyonunda nalokson'un morfin'e bağılı inhibisyonu antagonize etmediğini söylediler. Oysaki tavşan süperior servikal gangliyonunda morfinin inhibisyon yapıcı etkisini nalorfin antagonize edememektedir (Kayaalp ve McIsaac, 1970). Bizim deneylerimizde benzomorfan türevi ilaçların gangliyon-da yaptığı depresyonu nalokson önleyemedi; oysaki nalokson benzomorfan türevi ilaçların solunum depresyonu dahil bir çok etkilerini önleyebilen bir ilaçtır. Bu sebepten bahsedilen ilaçlara ait gangliyoner aşırım depresyonu belki de nonspesifik bir hadisedir.

Nöromüsküler kavşak çalışmalarının da civciv biverter servisis kasında gerek siklazosin ve gerekse pentazosin elektriksel stimülasyonla husule getirilen tuviçlerin amplitüdünde azalma meydana getirdiler. Bu hadisenin ilaçların kavşak öncesi bir tesirine mi yoksa kavşak sonrası bir tesirine mi bağılı olduğunu anlamak için frenik sinir -diyafragma preparatına başvurduk. Frenik sinir-diyafragma preparatında her iki ilaç da gerek sinir gerekse kas stimülasyonuna verilen cevapları bloke ettiler. Her iki cevabın beraberce inhibisyonu kavşak sonrası bir tesirin mevcudiyetini ortaya koyar. Eğer kullanılan ilaçlar sadece kolinerjik sinir ucunda bir etki yapmış olsalardı yalnız

endirekt tenbihlere alınan cevapların bloke olması, direkt tenbihlere verilen cevapların etkilenmemesi veya çok az etkilenmesi gerekirdi. Diğer taraftan sadece kavşak sonrası bir tesirden de bahsedemeyiz çünkü kavşak sonrası tesirle husule gelen blok kavşak öncesi tesirleri maskeleyebilir. Benzomorfan türevlerinin aksine morfin ve nalorfin benzer konsantrasyonlarda bu preparatda kavşak öncesi ve sonrası bir etki yapmadılar. Benzomorfan türevi ilaçların civciv biventer servisis kasında kontraktür yapıcı özellikleri de kavşak sonrası bir tesirinin delilidir. Kontraktürün depolanizasyonla blokaaj yapan ilaçlarda olduğu gibi membran seviyesinde bir etkiye bağlı olmadığı görüldü, çünkü süksinilkolin'in kontraktür yapıcı etkisini tamamen ortadan kaldıran konsantrasyonlarda d-tübokürarin pentazosin'in kontraktür yapıcı tesirini etkilemedi. Bu husus kavşak sonrası hadisenin hücre membranından başka bir yerde cereyan ettiği hususunda bize ışık tutar. Acaba sarkotübüler sistemde kafein'in etki ettiği yere tesir ederek mi kontraktür yapıyor diye merak ettik fakat neticeler benzomorfan türevi ilaçların kafein'in etki mekanizması ile etki etmediklerini gösterdi.

Intrasisternal  $Ca^{++}$  zerkinin, intrasisternal zerk edilen morfin'in analjezik etkisini suprese etmesi,



disodyum-EDTA gibi şelasyon yapıcı ajanların intrasisternal zerklerinin analjezik etki göstermesi ve morfinin analjezik etkisini artırması (Kaneto, 1971) hususları göz önüne alınırsa narkotik analjeziklerin ve narkotik antagonist ilaçların etkisinde  $Ca^{++}$ 'un rolü olduğu ortaya çıkar. Diğer taraftan fosfolipidlerin santral sinir sisteminde morfin ve benzeri ilaçlar için bir reseptör olabileceği görüşü mevcuttur. Bazı yazarlara göre morfin ve nalorfin,  $Ca^{++}$ 'un fosfolipidlere bağlanmasını oldukça başarılı bir kompetisyonla önlemektedir (Mulé, 1971). Buradan çıkan netice şudur: narkotik analjezikler  $Ca^{++}$ 'un fosfolipidlere bağlanmasını ve böylece transportunu önlemektedirler. Çizgili kas hücrelerinin eksitasyon -kontraksiyon kenetinde önemli yeri olan  $Ca^{++}$ 'un transportu belki de bu mekanizma ile benzomorfan türevi ilaçlar tarafından engellenmektedir. Diğer taraftan enteresan bir husus nöromüsküler kavşakta morfin, nalorfin ve nalokson'un benzer konsantrasyonlarda tesirli olamamalarıdır. Bunun yanında siklazosin ve pentazosin'in nöromüsküler etkileri'nin nalorfin ve nalokson tarafından önlenmemesi bahsedilen ilaçlara bağlı etkinin nonspesifik bir etki olabileceği intibainı verir.

Frenik sinir -diyafragma preparatında pentazosin ve siklazosin'in tuviç amplitüdlerinde hafif de olsa

inisiyel bir artma yapmaları ilaçların antikolinesteraz özelliklerine bağlı olabilir. Zira Dewey ve Harris (1967) sıçan beyni homojenatlarında siklazosin ve pentazosin'in morfin'den daha fazla antikolinesteraz aktivitesi bulunduğunu göstermişlerdir. Nöromüsküler kavşakta siklazosin ve pentazosin esas depressan aktiviteleri yerleşmeden antikolinesteraz aktiviteleri sayesinde tuviç amplitüdünde inisyel bir artma yapıyor olabilir.

Ö Z E T

1. Kedi süperior servikal gangliyonundaki aşırımı gerek pentazosin ve gerekse siklazosin inhibe ettiler. İnhibisyon pregangliyoner sinirin yüksek frekansla tenbihinde daha barızdı. Her iki ilacın inhibisyon yapıcı etkisi nalokson ile antagonize edilmedi.

2. Civciy izole biventer servisis preparatında pentazosin ve siklazosin elektriksel tenbihle husule getirilen tuviç amplitüdünde doza bağlı bir azalma yaptılar. Bu tesir nalorfin tarafından antagonize edilmedi. Ayrıca bahis konusu olan ilaçlar bu preparatta kontraktür husule getirdiler. Husule getirilen bu kontraktür süksinilkolin kontraktürünü tamamen ortadan kaldıran konsantrasyonlarda d-tübokürarin tarafından etkilenmedi.

3. Pentazosin ve siklazosin izole sıçan frenik sinir-diyafragma preparatında gerek direkt ve gerekse endirekt elektriksel tenbihlerle husule getirilen tuviç amplitüdülerinde azalma yaptılar. Bu etki de nalokson tarafından bloke edilmedi. Preparat pentazosin ile tamamen felç edildiğinde kafein kontraktür yapıcı etkisini gösterdi.

4. Gerek civciv izole biventer servisis ve gerekse sıçan izole frenik sinir-diyafragma preparatında kullanılan konsantrasyonlarda nalorfin ve nalokson tuviç amplitüdlerinde bariz bir değişiklik yapmadılar.

R E F E R A N S L A R

- ABUZZAHAB, F.S. (1970): The antidepressant properties of cyclazocine., Amer. J.Clin. Res.,1,9
- AHLGREN, E.W. ve STEPHEN, C.R.(1966): Pentazocine. Anaesth. Analg., 45,673
- ANONIM I. (1969): Pentazocine. Med. Let. Drugs Ther., 11,41
- ANONIM II. (1971): Pentazocine. Lancet.,439
- ARCHER, S. ve REES, R.M. Narcotic antagonists and the problems of drug dependence. "Advance in Mental Science II" da (Edit.: Harris, R.J., McIsaac, W.M. ve Schuster, C.R.), Texas Press, Austin, 3
- AYD, J.F. (1967): Pentazocine., Med.Sci.,18,59
- BEAVER, W.T., WALLENSTEIN, S.L. ve HOUDE, R.W. (1966): A comparison of the analgesic effects of pentazocine and morphine in patients with cancer., Clin. Pharmacol. Ther., 7,740
- BELVILLE, J.W. (1967): Pentazocine., Ann. Int.Med.,67, 1114
- BOWMAN, W.C. ve BUWEMBO, J.B. (1972): Effects of narcotic analgesics on contractions of the dick isolated, innervated oesophagus., J. Pharm. Pharmacol., 24,681
- BÜLBRING, E. (1946): Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. Brit. J. Pharmacol., 1,38
- COX, B.M. ve WEINSTOCK, M. (1966): The effect of analgesic drugs on the release of acetylcholine from electrically stimulated guinea-pig ileum., Brit.J.Pharmacol. Chemother., 27,81

- DEWEY, W.L. ve HARRIS, L.S.(1967): Narcotic-antagonist analgesics, effects on brain cholinesterases., *Pharmacologist*, 9,230
- EDY, N.B.(1963): The chemopharmacological approach to the addiction problem., *Public Health Reports*,78, 673
- FOLDES, F.F.(1964): The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists., *Med.Clin.North.Amer.*, 48,421
- FRANKENDAL, B. ve KJELLGREN, O. (1971): Severe pain in gynecologic cancer., *Cancer*, 27,842
- GINSBORG, B.L. ve WARRINER, J. (1960): The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. *Brit. J.Pharmacol.*,15,410
- GYANG, E.A., KOSTERLITZ, H.W. ve LEES, G.M.(1964): The inhibition of autonomic neuro-effector transmission by morphine like drugs and its use as a screening test for narcotic analgesic drugs., *Nauny-Schmied. Arch.Exp.Path.Pharmak.*,248,231
- GYANG, E.A. ve KOSTERLITZ, H.W.(1966): Agonist and antagonist actions of morphine-like drugs on the guinea-pig ileum., *Br.J.Pharmacol.Chemother.*,27,): 514
- HARRIS, L.S. ve PIERSON, A.N.(1964): Some narcotic antagonists in the benzomorphan series., *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 143,141
- HARRIS, L.S.(1971): Structure-activity relationships. "Narcotic Drugs" da (Edit.: Clouet, D.H.), 1.baskı, Plenum Press, New York, 89
- HINSHAW, J.R., HOBLER, K.E., BORJA, A.R. ve SAHLER, C.O.(1966): Pentazocine., *Am.J.Med.Sci.*,251,95
- HOLTZMAN, S.G. ve JEWETT, R.E.(1971): Some actions of pentazocine on behavior and brain monoamines., *Pharmacologist*, 13,263

- HOLTZMAN, S.G. ve JEWETT, R.E. (1972): Some actions of pentazocine on behavior and brain monoamines in the rat., *J. Pharmacol. Exp-Ther.*, 181, 346
- HOWES, J.F., HARRIS, L.S. ve DEWEY, W.L. (1970): The effect of morphine, nalorphine, naloxone, pentazocine, cyclazocine and oxotremorine on the synthesis and release of acetylcholine by mouse cerebral cortex slices in vitro., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 184, 267
- HUNTER, A.R. ve MAJOR, C.T. (1970): Pentazocine and nicketamide antagonism., *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 719
- JAFFE, J.H. (1970): Narcotic analgesics. "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de, (Edit.: Goodman, L.S. ve Gilman, A.), 4. baskı, MacMillan Company, New York, 237
- JEWITT, D.E., MAURER, B.J. ve HUBNER, P.J.B. (1970): Increased pulmonary arterial pressures after pentazocine in myocardial infarction., *Brit. Med. J.*, 1, 795
- JEWITT, D.E., HUBNER, P.J. ve SHILLINGFORD, J.P. (1971): Cardiovascular effects of pentazocine in patients with acute myocardial infarction., *Brit. Heart. J.*, 33, 145
- KALLOS, T. (1968): Naloxone reversal of pentazocine-induced respiratory depression., *JAMA*, 204, 932
- KANETO, H. (1971): Inorganic ions: the role of calcium. "Narcotic Drugs" da, (Edit.: Clouet, D.H.), 1. baskı, Plenum Press, New York, 300
- KAYAALP, S.O. ve KAYMAKÇALAN, Ş. (1968): Studies on the morphine-induced release of catecholamines from the adrenal glands in the dog., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 172, 139
- KAYAALP, S.O. ve McISAAC, R.J. (1970): Differential blockade and potentiation of transmission in a sympathetic ganglion., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 173, 193

- KAYAALP, S.O. (1971): Morphine-nalorphine etkileşmesinin periferik sempatik sinir sistemindeki durumu., Türkiye Tıp Akademisi Mecmuası, 6, 141
- KEAYS, A.S. ve TELFORD, J. (1964): Narcotic antagonists as analgesic., Adv. in Chem. Series, No:45, 170
- KELBAEK, A. ve ULRICH, K. (1967): Pentazocine a new potent analgesic., Archiv Pharmacol og Chemi., 124, 655
- KORNFELD, T.S. (1966): Advances in the management of pain., Clin. Med., 73, 21
- KOSTERLITZ, H.W. ve WALLIS, D.I. (1966): The effects of hexamethonium and morphine on transmission in the superior cervical ganglion of the rabbit., Brit. J. Pharmacol., 26, 334
- KOSTERLITZ, H.W. ve WATT, A.J. (1968): Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists, with particular reference to N-allylnoroxymorphone (naloxone)., Brit. J. Pharmacol. Chemother., 33, 266
- KOSTERLITZ, H.W., LEES, G.M., WALLIS, D.I. ve FATT, A.J. (1968): Non-specific inhibitory effects of morphine-like drugs on transmission in the superior cervical ganglion and guinea-pig isolated ileum., Brit. J. Pharmacol., 34, 691 P
- MARTIN, W.R. (1967): Opioid antagonists., Pharmacol. Rev., 19, 463
- MILLER, H.C., KIRBY, B.J., McLEOD, A. ve SCOTT, D.B. (1972): Effects of pentazocine on pulmonary circulation., Lancet, 2, 1167
- MULE, S.J. (1971): Physiological disposition of narcotic agonists and antagonists. "Narcotic Drugs" da. (Edit.: Clouet, D.H.), 1. baskı, Plenum Press, New York, 99



- MULE, S.J. (1971): Phospholipid metabolism. "Narcotic Drugs" da. (Edit.: Clouet, D.H.), 1. baskı, Plenum Press, New York, 190
- POTTER, D.R. ve PAYNE, J.P. (1970): Newer analgesics., Brit. J. Anaest. 42, 186
- SADOVE, M.S. ve BALAGOT, R.C. (1965): Pentazocine, JAMA, 193, 115
- SANDOVAL, R.G. ve WANG, R.I.H. (1971): Narcotics in clinical practice., Drug Ther., Nov.
- TABER, R.I., GREENHOUSE, D.D., RENDELL, J.H.K. ve IRWIN, S. (1969): Agonist and antagonist interactions of opioids on acetic acid-induced abdominal stretching in mice., J. Pharmacol. Exp. Ther., 169, 29
- TAKEMORI, A.E., KUPFERBERG, H.J. ve MILLER, J.W. (1969): Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine and naloxone., J. Pharmacol. Exp. Ther., 169, 39
- TAMMISTO, T., JAÄTTELA, A., NIKKI, P. ve TAKKI, S. (1971): Effect of pentazocine and pethidine on plasma catecholamine levels., Ann. Clin. Res., 3, 22
- TRENDELENBURG, U. (1955): The potentiation of ganglionic transmission by histamine and pilocarpine. J. Physiol., 129, 337
- TRENDELENBURG, U. (1956): The action of 5-hydroxytryptamine on the nictitating membrane and on the superior cervical ganglion of the cat., Brit. J. Pharmacol., 11, 74
- TRENDELENBURG, U. (1956): Modification of transmission through the superior cervical ganglion of the cat., J. Physiol., 132, 529
- UNNI, V.K.N., McARDLE, L. ve DUNDEE, J.W. (1972): Peripheral and vascular effects of pethidine and pentazocine during trichlorethylene anaesthesia., Brit. J. Anaest., 44, 593

