

175559

T.C.
HACETTEPE UNİVERSİTESİ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ENSTİTÜSÜ

NARKOTİK ANALJEZİKLER GRUBUNDAN YENİ BAZI
İLAÇLARIN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Dr. CİHAT KUÇUKHÜSEYİN

DOKTORA TEZİ

ANKARA, 1973

Tez konusunun seçilmesinde ve tezin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm Sayın hocam Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'e, tezin yazılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Olcay Taşpınar'a ve Sayın Gönül Gençyılmaz'a ve tezin basılmasında büyük emeği geçen Sayın Sait Yaylacı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

- 1) GİRİŞ:1-12. sayfa
 - A) Tarihçe
 - B) Kimyasal yapıları ve yapı aktivite ilişkileri.
 - C) Absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve intrahları.
 - D) Farmakolojik etkileri
 - a- Analjezik etkileri
 - b- İptila yapma yetenekleri
 - c- Kardiyovasküler vesolunum sistemi üzerine etkileri.
 - d) Diğer etkileri.
- 2) MATERİYEL VE METOD13-18
- 3) SONUÇLAR.....18-45
- 4) TARTIŞMA.....46-50
- 5) ÖZET..... 51
- 6) REFERANSLAR.....52-54

GİRİŞ

A. TARİHÇE

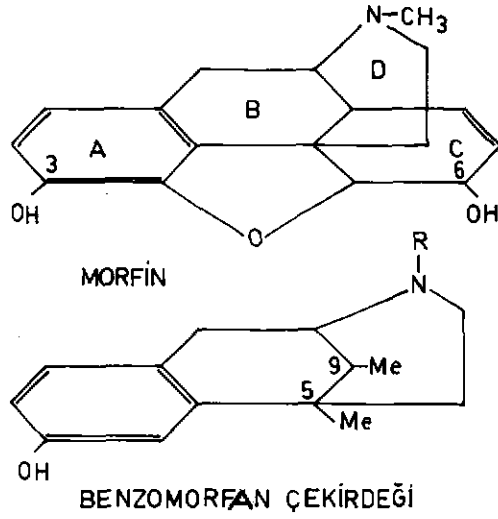
Pohl, 1915 yılında N-alil norkodein'in morfin, heroin ve kodeine bağlı solunum depresyonunu bloke ettiğini müşahade etti. Böylece narkotiklere bağlı solunum depresyonunun narkotiklerin N-alil türevleri tarafından antagonize edilebileceği ilk defa gösterilmiş oldu (Jaffe, 1970'de zikr.). 1923 yılında Pohl'un bu çalışması Meissner tarafından da teyid edildi. Ancak klinik önemi çok büyük olan bu buluş üzerinde fazla durulmadı (Martin, 1967'de zikr.) 1941 yılında McCawley ve arkadaşları solunum depresyonu yapmayan narkotik analjezik bir ilaç araştırırken N-alil-O-alilnorkodein'i sentez ettiler. Nihayet 1942 yılında Weijlard ve Erickson bir narkotik antagonist olan N-alilnorkodeini (nalorfin) hidroklorürü sentez etmeyi başardılar. 1943 yılında Unna ve Hart ve 1944 yılında Hart ve McCawley bu ilacın morfine bağlı solunum depresyonu ve diğer farmakolojik etkileri antagonize edebildiğini bildirdiler. Nihayet 1951 yılında Eckenhoff'un morfin zehirlenmesinde nalorfinin antidot olarak kullanılabileceğini bildirmesi ile narkotik antagonistlerin klinik önemi keşfedilmiş oldu (Foldes, 1964'de zikr.). Bundan sonra diğer narkotik analjezik zehirlenmelerinde de bu bileşiğin iyi bir antidot olduğu gösterildi. 1953 yılında Wikler ve diğerleri postadiklerde nalorfin'in akut abstinens sendromu yapabileceğini ve ilacın yüksek dozlarda öfori yerine disfori ve anksiyete yaptığını bildirdi. Kısa bir süre sonra Lasagna ve Beecher nalorfinin morfinin analjezik etkisini antagonize ettiğini buna mukabil postoperatif ağrısı olanlara verildiğinde iyi bir analjezi yaptığını buldular (Jaffe, 1970'de zikr.). Nalorfin insanda kuvvetli bir analjezik olarak bulundu. Ancak bariz sedasyon ve anksiyete yapması ve arzu edilmeyen mental değişimlere sebep olması nedeniyle klinikte kullanılması kısıtlandı.

İptila yapıcı tesiri minimum ve psişik tesirleri bulunmayan kuvvetli bir analjezik bulmak için araştırmalar yoğunlaştı. Nihayet 1952'de May (Edy, 1963'de zikr.) ve 1955 de May ve Murphy (Belwille, 1967'de zikr) benzomorfinlerin ilk sentezini bildirdiler. 1957 de May ve Fry hayvanlarda meperidin analjezisini antagonize eden bir seri benzomorfin sentez ettiler. Fenazosin'in insanda kuvvetli bir analjezik olduğunun bildirilmesinden sonradır ki iptila yapıcı etkisi olmayan veya minimum olan ve yapılarında benzomorfin çekirdeği bulunan

maddeler araştırılmaya başlandı (Keats, 1964'de zikr.). Benza morfan çekirdeğindeki N atomuna çeşitli gurublar getirilerek çeşitli benze-morfan türevleri elde edildi. Fenazosinin N-dimetil analogu olan pentazosin (WIN 20, 228), Keats ve arkadaşları tarafından serideki en zayıf antagonist olarak bulundu. Ancak kuvvetli bir analjezik olduğu ve nalorfinin aksine çok az veya hiç psişik tesiri olmadığı gösterildi. 1962 de Archer ve diğerleri siklazosinin kuvvetli bir opioid antagonist olduğunu gösterdiler (Potter, 1970'de zikr). Yine 1964'te pentazosinin insanda kuvvetli bir analjezik olduğu gösterildi. Birer benzomorfan türevi olan pentazosin ve siklazosin bundan sonra geniş ilgi gördü. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda morfin antagonisti olduğu ve analjezik etki bakımından da morfinden 10-20 defa daha potent olduğu gösterilen siklazosin klinikte geniş kullanım sahası bulamadı. Pentazosine gelince hem analjezik etkisinin morfine göre zayıf bulunduğu ve hem de morfin antagonisti olarak zayıf bir ilaç olduğu görüldü. Ancak gerek analjezik olarak gerekse antagonist olarak kullanılan dozlarında çok az veya hiç psişik etki göstermediği bildirildi. Narkotik antagonistler düal etkiye sahip maddelerdir. Yani hem agonist hem de antagonist etkileri mevcuttur. Nalorfin ve nalorfine benzer ilaçların yaptığı tesirler "nalorfin sendromu" olarak atlandırılır ve bu yönden tesir gösteren maddelere opioid antagonistleri, narkotik antagonistler veya nalorfin tipi antagonistler denir (Martin, 1967).

B. KİMYASAL YAPILARI VE YAPI - AKTİVİTE İLİŞKİLERİ:

Benzomorfan türevleri morfin iskeletinin daha basit bir şeklini teşkil ederler (Şekil 1) C-5 ve C-9 da metil veya alkil gurupları bulunmaktadır. Hidroaromatik halkaya göre 5-ve 9 dimetil guruplarının uzaydaki durumuna göre Cis (α) ve trans (β) izole edilmiştir. İlk izomer sterik olarak morfin ve morfinanlara, diğerleri ise izomorfinana yakınlık gösterir. Alfa-N-metil analog olan pentazosin kuvvetli bir analjeziktir ve rasemat şekli farelerde morfin kadar aktiftir. Ancak klinik önemi olanları N-fnetil (fenazosin, Prinadol) ve N-3,3-dimetil alil- (Pentazosin, Talwin) türevleri. Pentazosin analjezik olarak klinikte ümit vadeden bir ilaç olup morfinin farelerde "tail-flick" reaksiyonu üzerine olan etkisini zayıf olarak antagonize eder. Buna karşılık insanda iyi bir analjeziktir. 20-40 mg pentazosin analjezi yönünden 10 mg morfine eş değerdir. İptila yapıcı kabiliyetinin az olduğu bildirilmiştir. N-siklopropil metil analogu olan siklazosin ise nalorfinden iki defa daha kuvvetli bir morfin antagonistidir. İptila yapabilir fakat addiktlerde ilaç kesilmesi esnasında görülen abstinens sendromu morfinle



Şekil 1: Morfin ve benzomorfan türevlerinin kimyasal yapısını göstermektedir.

R = Me (Metazosin)

R = -CH₂-CH₂-Phe (Fenazosin)

R = -CH₂-CH₂-C-Me₂ (Pentazosin)

R = -CH₂-◁ (Siklazosin)

olan kadar şiddetli değildir (Harris, 1971) . N-alil serisinden N-Metil türevi morfinden daha kuvvetli bir analjeziktir, N-etil türevi ise zayıf analjeziktir ve antagonistik aktiviteye sahiptir, Buna karşılık N-propil türevinin nalorfinden 3-7 defa daha kuvvetli antagonistik etkisi olduğu bildirilmiştir (Harris ,1971). Alkilasyon N-amil'e çıkarılırsa morfin benzeri analjezik etki geri gelmektedir. N-β- metilalil N-propilalil'den daha az aktiftir. Buna karşılık N-β- chloroalil türevlerinin antagonistik etkisi mevcuttur. N-kloro alil türevleri ise kuvvetli antagonistlerdir. N- dimetil alil türevi olan pentazosin zayıf bir antagonisttir. Ancak insanda kuvvetli bir analjezik olduğu ve çok az nalorfin benzeri psikoanomimetik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Kuvvetli bir analjezik olması , az psikoanomimetik etkiye sahip olması ve iştihayı yapma yeteneğinin az olması nedeniyle klinikte ilk olarak başarı ile kullanılmış bir antagonisttir. N-siklopropilmetil türevi olan siklazosin kuvvetli bir antagonisttir. İlaveeten kuvvetli bir internöron blokörü , trankilizan ve psikoanomimetik etkilere sahiptir (Harris 1971, zikr). Kuvvetli bir analjezik olmasına rağmen çok fazla psikoanomimetik etkileri dolayısıyla klinikte başarı ile kullanılmasını engellemiştir. Ancak narkotik iştihası tedavisinde son zamanlarda büyük ilgi toplamıştır. N-siklobütümetil türevi de insanda kuvvetli psikoanomimetik etkiye sahip olduğundan faydalı olmamıştır. N-siklopentümetil türevi kuvvetli bir antagonisttir fakat agonistik aktivitesi olmayıp hafif trankilizan etkiye sahiptir. Azot üzerine gelen yan zincirlerdeki karbon atomu sayısı 6'ya çıktığında antagonistik aktivite azalır ve internöron bloke edici özellikler kaybolur. N-siklopropiletil bileşiğinin siklazosinin 1/5'i kadar antagonistik aktivitesi vardır ve internöron bloke edici özelliği mevcut değildir.

Optik izomerizm bu bileşiklerin agonist ve antagonistik etkilerini büyük ölçüde etkilemektedir. l-izomerler etki bakımından d-izomerlerden daha kuvvetlidir. Örneğin : l-pentazosin, d-pentazosinden 20 defa, keza l-siklazosin d-siklazosinden 500 defa daha potent bulunmuştur. Yine l-izomerlerinin dl-izomerlerinden 4 defa daha potent olduğu görülmüştür.

Yapı aktivite ilişkisi bakımından geometrik izomerizm de önemlidir. Örneğin N-metil bileşiklerinde trans-şekiller cis-şekillerde daha kuvvetli agonistik aktiviteye sahiptirler. Cis-N- dimetilalil bileşiği zayıf antagonist olduğu halde trans şekli kuvvetli antagonisttir ve "tail-flick" testinde kuvvetli agonistik aktivite gösterir.

Geometrik ve optik izomerler beraberce incelendiğinde 1-Cis şekilleri orta derecede bir antagonist olduğu halde d-cis şekillerden 6 misli potenttir. Trans şekiller eşit derecede aktif bulunmuştur. Ancak 1-trans şekli sıçanda "tail-flick" testinde morfinden 5 defa daha potent iken d-trans şeklini herhangi agonistik bir aktivitesi bulunmamıştır.

C. ABSORBSİYON, DAĞILIM ,METABOLİZMA, VE İTRAHLARI;

Pentazosin bütün yollardan gayet iyi absorbe olur. Plazma seviyesi analjezinin başlaması, devam süresi ve şiddeti ile yakından ilgilidir. Oral alımdan 1-3 saat ve i.m. tatbikten 15-60 dakika sonra plazma seviyesi maksimuma ulaşır. Plazmadaki yarı ömrü takriben 2 saattir. Pentazosinin bir kısmı idrarla serbest olarak atılır. Büyük bir kısmı ise karaciğerde biyotransformasyon'a uğrayarak itrah olur. Metabolitlerinin büyük bir kısmını glukuronat konjugatları teşkil eder. Ancak az olarak akciğerler , tükürük, ter bezleri, safra ve barsaklarda atılmaktadır. Plasenta bariyerini geçebilmektedir (Jaffe,1970). Siklazosin 'de karaciğerde oksidasyon ve redüksiyon yolu ile biyotransformasyona uğramaktadır. ³H-siklazosin'in safrada konsantrite olduğu gösterilmiştir(Mulé,1971) Aynı yazar pentazosinin de safrada oldukça fazla miktarda konsantrite olduğunu bildirmiştir. Metabolik çalışmalar ³H- siklazosin'in itrah ürünlerinin siklazosin glukronat , serbest siklazosin, norsiklazosin ve norsiklazosin glukronat olduğunu göstermiştir. Köpeklerde norsiklazosinin beyinde tesbit edilememesine dayanarak norsiklazosinin siklazosinin santral etkilerinden sorumlu olmayacağı ileri sürülmüştür (Mulé,1971) Sıçanlarda yapılan çalışmalarda ilk 24 saatte 2/3 ü idrarla itrah olmaktadır. Aynı çalışmada pentazosinin dokulara dağılımı incelendiğinde ilaç tatbikinden 24 saat sonra en fazla sırası ile barsaklar enjeksiyon bölgesi, böbrekler, karaciğer ve sürrenallerde toplandığı görülmüştür. Maymunlarda i.v. tatbikten 4.5 saat sonra en fazla sıra ile karaciğer, böbrek, akciğer ve sürrenallerde bulunmuştur. Beyin dağılımı incelendiğinde sıra ile medulla spinalis, korteks beyaz cevheri, korteks gri cevheri, medulla oblongata, orta beyin ve en az serebellumda tesbit edilmiştir. Köpeklere ³H- siklazosin zerkinden bir saat sonra SSS de maksimum konsantrasyon korteks gri cevherinde görülmüştür. Subkortikal seviyede gri cevherde beyaz cevherden daha fazla olduğu tesbit edilmiştir.

D-FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

a- Analjezik etkileri:

Gerek pentazosin gerekse siklazosin dual etkiye sahiptirler. Yani bu ajanların hem agonistik hem de antagonistik etkileri mevcuttur. "Tail-flick" testinde pentazosinin analjezik etkisi tesbit edilememiş ve morfine antagonistik aktivitesi nalorfinin 1/70 i kadar bulunmuştur. Fenilkinon testine göre analjezik aktivitesi morfinin 1/5 i kadar tesbit edilmiştir (Ulrich, 1967) Hot-plate testinde de fenilkinon testinde olduğu gibi morfenden daha az analjezik etkiye sahip olduğu tesbit edilmiştir (Martin, 1967). Morfin ve siklazosin sıçan pençesinde basınca bağlı ağrı eşiğini aditif olarak artırmıştır. Yine asetik asitle kıvranma testinde de aditif etki ettikleri gösterilmiştir (Tabèz, 1969). Parantral olarak tatbik edilen 30 mg pentazosinin yaklaşık olarak 10 mg morfin ve 75-100 mg meperidinin yaptığı analjeziye eşit analjezi yaptığı tesbit edilmiştir (Ayd, 1967; Potter, 1970; Hinshaw, 1966; Sadova, 1965). Siklazosin'de tail-flick reaksiyonu ve "hot-plate" metodunda analjezik olarak zayıf görüldüğü halde fenilkinon kıvranma testinde ve kronik spinal köpeklerde fleksör refleks depresyonu bakımından morfin ve nalorfenden 4-5 defa daha kuvvetli bulunmuştur (Martin, 1967). İnsanda analjezik yönden morfenden 40 defa daha aktif olduğu tesbit edilmiştir. (Martin 1970). Narkotik ilaçların santral etkilerinde hücre membranındaki fosfolipitlerin büyük payı olabileceği hatta narkotikler için reseptör vazifesi görülebileceği iddia edilmiştir. İleri sürülen deliller şunlardır:

- 1) Narkotikler fosfolipitlere kalsiyum bağlanmasını böylece transportlarına inhibe ederler.
- 2) Morfin in vitro ve in vivo beyin korteksinde fosfolipit metabolizmasını değiştirir.
- 3) Kalsiyum morfin tarafından husule getirilen analjeziyi inhibe eder.
- 4) Kalsiyum morfinin koaksiyel elektrotla husule getirilen barsak kontraksiyonlarına üzerine olan inhibitör etkisini antagonize eder.
- 5) Morfin plazma Magnezyum seviyesinin artırır ve sıçan barsağında kalsiyum transportunu inhibe eder.
- 6) Morfin kalsiyum idrarla atılımını artırır.
- 7) KCl'le stimüle edilmiş korteks dilimlerinde O₂ alımını morfin tarafından inhibisyonu kalsiyumsuz ortamda gösterilmiştir.

Buna karşılık fosfolipitlerin aşağıdaki süreçlerde etkili olabileceği bildirilmiştir (Mulé,1971)

- 1) intra ve ekstraselüler kompartmanlar arasında madde geçişini regüle eder.
- 2) transmembran iyon ve protein transferi .
- 3) protein sentezi.
- 4) mitakondri fonksiyonu.
- 5) fagositoz.

Kakunaga ve arkadaşları (1966) intrasisternal kalsiyum verilmesinden sonra morfin ve meperedinin analjezik etkilerinin suprese olduğunu buldular. Bu etki doza bağımlı idi. Harris ve arkadaşları (1966) tail-flick testinde daha önceden inaktif olarak bulunan narkotik antagonistlerin physostigmin muvacesinde aktivite gösterdiklerini tesbit ettiler. Fizostigminin kondisi ve santral kolinerjik bir ajan olan oksotremorin bu refleksin kuvvetli bir inhibitörüdür. Nalokson fizostigmin ve oksotremorinin bu etkilerini bloke etmektedir. Narkotik antagonist analjeziklerde koaksiyel olarak tembih edilen kobay ileum kasılmalarına bloke etmektedir. Buradaki bulgular narkotik antagonistlerin analjezik etkilerinde kolinerjik mekanizmaların rolü olabileceğini telkin etmektedir.

b- iptila yapma yetenekleri:

Dünya Sağlık Teşkilatı Bağımlılık Yapan İlaçlar Komitesi pentazosinin narkotik kontrole tabi tutulmasına lüzum görmemiştir(Ayd,1967). Hayvan tecrübelerinde iptila yapabileceği ancak psikolojik bir bağımlılık yapmayacağı gösterilmiştir(Kelbaek,1967) Bağımlılığın daha çok parenteral kullanıldığında olduğu, oral alındığında böyle bir tehlikenin muhtemel olmadığı bildirilmiştir (Potter,1970; Sandoval ,1971) Ancak bir vakada oral almaya bağlı bir bağımlılık rapor edilmiştir (Potter, 1970). Bağımlılık morfin tipine benzemektedir.

Siklazosine karşı ise tolerans gelişmekte ve ani kesildiğinde abstinens sendromu geliştiği gösterilmiştir. Siklazosin ve nalorfin abstinens sendromları birbirine çok benzer. Tek fark nalorfin abstinensinde görülen kaşınmanın siklazosininkinde olmamasıdır (Martin,1967). Siklazosin analjezik dozlarda disfori ve halüsinasyon yapar ve bu etkilere süratle tolerans gelişir (Archer ve Rees) O piat bağımlılığı olanlarda siklazosin nalorfin ve heroin'in etkilerini bloke ettiği bildirilmiştir (Sandoval,1971).

C- Kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine etkileri:

Pentazosinin kardiyovasküler etkileri gerek insan ve gerekse hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde çeşitli yazarlar tarafından ortaya konmaya çalışılmıştır. Ahlgren, (1966) bazal anestezi altında ve endotrakeal tüp konmuş köpeklerde, %100 oksijen solutarak pentazosinin etkilerini araştırdı. Pentazosinden sonra 5.ci dakikada solunum sayısında bariz bir azalma olduğunu müşahade etti. Bu arada sistolik kan basıncında %18-25 inisiyel bir düşme olduğunu ve bir dakika sonra normale döndüğünü halbuki kalp atış sayısını pek değişmediğini gördü. Aynı araştırmacı hastalarda yaptığı incelemelerde pentazosinin analjezik dozlarına bağlı olarak da bir solunum depresyonu olabileceğini bildirdi.

Kayaalp ve Kaymakçalan (1966) anestezisiz kedide, morfinin kan basıncı üzerine presör etkisi olduğunu ve bu tesirin uzun sürdüğünü müşahade ettiler. Bu presör etkinin gerek gangliyon gerekse alfa reseptör blokörleri tarafından ortadan kalktığını gösterdiler. Buna karşılık anesteziye köpeklerde morfine verilen cevap depresördü. ve kan basıncı düşük seviyesini uzun süre muhafaza etmişti. Nalorfin-den sonra vazomotor merkez üzerine morfinin yaptığı stimulan ve depressan etkiler ortadan kalkmıştı. Bu bulgulara ve daha önceki araştırmaların bulgularına dayanarak morfinin 5 ayrı mekanizma üzerinde kardiyovasküler etkilerini husule getirebileceği ileri sürüldü.

- 1) indirekt olarak vazomotor merkezi tenbih . Bu etki anestezi ile ortadan kalkmaktadır.
- 2) Vazomotor merkezi direkt depresyonu .
- 3) Postgangliyoner olarak kateşolamin liberasyonunda artma
- 4) Histamin liberasyonu
- 5) Sürrenallerden kateşolamin liberasyonu.

Yine aynı araştırmacılar (1967), spinal köpeklerde morfinin sürrenallerde bariz kateşolamin deşarjı yaptığını gösterdiler. Morfine bağlı olan bu etkiyi medulla spinaliste bir bölgeye etki etmek suretiyle indirekt yoldan sürrenal kromafin hücreleri üzerine olan bir tesirle izah ettiler ve bu tesire karşı akut tolerans geliştiğini müşahade ettiler. Harris (1967) 40 mg/kg i.m. pentazosinin köpeklerde solunum merkezini deprese ettiğini ancak nabız sayısı ve basıncındaki değişmelerin küçük olduğunu bildirdi.

Birçok araştırıcılar pentazosinden sonra uyanık hastalarda kan basıncında artma ve hafif taşıkardi tarif-ettiler. Keat ve Telford (1964) 2 mg/kg i.v. gibi yüksek doz pentazosinin sadece hipertansif etki gösterdiğini ,Potter ve Payne 30 mg i.v. pentazosinin kan basıncında signifiyan bir yükselme yaptığını gördüler. Bu araştırıcılar hipertansif etkinin hiperkapni 'ye bağlı olmadığını zira kontrollü ve sabit CO₂ tansiyonu altındaki solunumla da buna benzer etkileri olduğunu ileri sürdüler. Potter ve Payne azot protoksid ve halotan anestezisi esnasında i.v. verilen pentazosinden sonra inisiyel hipotansiyon ve bradikardiyi takiben hipertansif bir cevabın geliştiğini bildirdiler. Unni ve diğerleri (1972) trikloretilen anestezisinde görülen taşipneye karşı i.v. yoldan meperidin ve pentazosin enjekte ettiler ve 7-10 dakika sonra ön kol kan akımı ve arter basıncını ölçtüler. Kullanılan meperidin ve pentazasin dozu 34.4 ve 37 mg idi. Meperidin ortalama kan basıncını değiştirmeden ön kol akımında signifiyan bir düşme ve vasküler rezistansta artma husule getirmiş ve brakial pleksus blokajından sonra g hastada bu etkiler ortadan kalkmıştır. Buna göre meydana gelen vazokonstriksiyon'nun sinirsel bir yolla oluştuğunu ileri sürdüler. Pentazosin ise ön kol kan akımı ve vasküler rezistansta değişme yapmadan kan basıncında signifiyan bir yükselme yaptı. Davie ve diğerleri(1970) halotan anestezisinde i.v. verilen pentazosinin kalp debisinde geçici bir azalma ve venöz basıncıta aynı anda bir artma yaptığını ve kan basıncının ise hafifçe yükseldiğini bildirdiler. Halbuki miyokard enfaktüsü olan hastalarda pentazosinden sonra kalp debisinde , venöz basıncıta ve kan basıncında signifiyan artmalar bildirdiler(Scott ve Agedy,1970). Jewitt ve diğerleri akut miyokard enfaktüsü olan hastalarda pentazosinin hemodinamik etkilerini araştırdılar. Bütün hastalarda 30-60 mg.i.v. pentazosinden sonra ortalama polmoner ve aort basınçlarında signifiyan yükselmeler müşahede ettiler. Kardiyak debi ve kalp atış hızı artmadığından sistemik basınçdaki bu yükselmenin periferik vasküler rezistanstaki artmanın sonucu olabileceğini ileri sürdüler. şiddetli angina pectorisi olan 5 hastada ameliyattan önce pentazosinin yaptığı değişmelerin mekanizması araştırıldı . Bu hastalarda pentazosinden sonra periferik rezistans ve sistemik arter basıncında görülen bariz yükselme sol ventrikül end-diastolik basıncındaki artma ile izah edilmeye çalışıldı. Yine Jewitt ve arkadaşları

(1970) nin daha önce yaptığı bir çalışmada niyokart enfektüsü olan hastalarda 30-60 mg pentazosinden sonra pulmoner arter basıncında ve beraberinde ortalama aort basıncında ve kalp hızında artma görüldü. Aynı şekilde kardiyak debide de bir artma müşahade edildi. 30 mg pentazosinden sonra periferik vasküler rezistans pek değişmemiş ancak 60 mg den sonra signifikan bir artma olmuştun. İlaçtan sonra pulmoner arter basıncındaki artmanın ya sol ventrikül fonksiyonu değişmesinden ya da pulmoner vasküler rezistanstaki bir artmaktan ileri gelebileceğini ileri sürdüler. Şiddetli angina pectorisi olan hastalarda pentazosinden sonra pulmoner arter basıncında görülen artmanın muhtemelen sol ventrikül end - diastolik basıncındaki artmadan ileri gelebileceğini bildirdiler. Miller ve diğerleri (1972) kateterizasyon esnasında 30 mg i.v. pentazosinin pulmoner arter basıncında bir artma yapmadığını buna karşılık kardiyak debi ve sistemik arter basıncında hafif bir yükselme husule geldiğini bildirdiler. Fagarty (1972) deserebre tavşan veya üretan-klorolaz kombinasyonu ile anesteziye edilmiş tavşanlarda 0.5 ,1,2 mg/kg i.v. pentazosinin hızlı enjeksiyonunu takiben arter basıncında geçici bir düşme ve sonra yükselme husule geldiğini müşahade etti. Kan basıncı değişmesinin derecesi ve devam süresi verilen doza bağlı idi. Servikal olarak vagus ve sempatikler kesildiğinde düşme daha fazla ve daha uzun sürmekte idi. Buna karşılık uyanık hayvanda 1-2 mg/kg pentazosinden sonra kalp hızında artma QT mesafesinde uzama , QRS kompleksinde genişleme ile beraber bariz voltaj düşüklüğü ve T dalgasında anamolilere yol açtığı tesbit edildi. İzole tavşan kalbinde ise pentazosinden sonra kontraktiivite de düşme husule geldiği ve %50 azalma meydana getiren dozun yaklaşık olarak 350 gama olduğunu tesbit etti. Bu dozlar maksimum etki 30 uncu saniyede gelişmekte ve 6-7 dakikada kaybolmakta idi . Ayrıca kalp hızında da yavaşlama olduğu görüldü. Koroner akımının damla frekansı ile ölçülmesi sonunda damla frekansında bir azama olduğu ve 30.cu saniyede normale döndüğü tesbit edildi. Pentazosinin lokal anestezi özelliği de mevcuttur. Ayrıca kobay barsağında histamin ve asetilkolinin nonkompetitif antagonisti gibi davranmaktadır(Fagarty 1972 : de zikr). İlacın kardiyovasküler etkisinin niyokarda direkt depresan etki ile , sekonder olarak da sempatik refleks aktivitede modifikasyon yaparak olduğu ileri sürüldü.

Levitsky ve diğeri (1971) sağ kalb bay-pass'ı yapılmış köpeklerde sabit koriner perfizyonu ve kalp hızı muvacehesinde 2.5 mg/kg i.v. pentazosini hızlı bir şekilde enjekte ettiler. İlaçtan sonra solventrikul basıncında %28 ve miyokard kontraktilitesinde %46 nisbetinde bir artma kayıtt ettiler . Miyokard kontraktifitesindeki bu artma propranololdan sonra görülmedi. Ancak rezerpinizasyonu pentazosine verilen cevaplarda bir değişme yapmadığı gösterildi. Bütün hayvanlarda pentazosin verilmesinden 2 dakika sonra periferik vasküler rezistans da %42.5 luk bir düşme husule geldiğini ve 3.cü dakikada normale döndüğü tesbit edildi. Bu bulgulara dayanarak pentazosinin beta adrenosektörler üzerinde stimülasyon yaparak inotropik müsbet etki husule getirdiği iddia edildi. Tammisto (1971) 25 hastada 1.2 mg/kg pentazosin tatbikinden sonra plazma kateşolamin seviyelerini tayin etti. İlaçtan sonra sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızında artma müşahede edildi. Pentazosinden sonra plazma kateşolamin konsantrasyonu %100 artma gösterdiği halde petidin'den kan seviyesinde bir değişme olmadığını tesbit etti. Gerek pentazosin gerekse siklazosin solunum depresyonu yapmaktadır. Metilfenidat pentozosinin yaptığı solunum depresyonunu ortadan kaldırmaktadır (Kornfeld, 1966) Tavşanlarda niketamidin pentazosine bağlı solunum depresyonunu ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Hunter ve Major 1970). Bir norkotik antagonist olan nalokson pentazosin ve siklazosinin yaptığı solunum depresyonunu antagonize edebilmektedir (Kallos,1968 ve Martin 1967).

D. DİĞER ETKİLERİ:

1) Abuzzahab (1979) 26 hastada yaptığı incelemede siklazosinin depresif psikoz vakalarını başarı ile iyileştirdiğini tesbit etti. Ancak küçük dozlarda bile psikozomimetik yan etkilerin husule gelmesi klinikte kullanımına kısıtlamaktadır.

2) Antikolinesteraz etkileri:

Dewey ve diğeri (1967) sıçan beyin homojenatlarında bazı narkotik ve narkotik antagonistlerin antikolinesteraz etkiye sahip olduklarını gösterdiler. İnhibisyon yapma kuvvetlerine göre şu şekilde sıralanabilir: Siklorfan , siklazosin , pentazosin, morfin, nalokson, nalorfin, Siklazosin ve az olarak siklorfan'ın asetiltiyokolin'i inhibe ettiği de gösterildi.

3) Pupilla üzerine olan etkileri:

Pentazosin ve siklazosin insanda myosiz yapmaktadır. Köpeklerde siklazosin yüksek dozlarda midriyazis husule getirmektedir.

Siklazosinin miyotik etkisine çok az tolerans gelişir ve nalokson bu etkiyi antagonize eder. Bağımlı şahıslarda ise siklazosin ve nalokson bilakis midriyazis yapar. Bu özelliklerinden istifade ederek iptila teşhisinde kullanılabilir (Martin 1967).

4) Beyin monoaminleri üzerine olan etkiler:

Stephen (1971) erkek sıçanlara s.c. pentazosin tatbikinin davranış ve beyin monoaminlerine olan etkilerini araştırdı. 2- 16 mg/kg pentazosinden sonra evoidans refleksi stimüle ve 32 mg/kg den sonra deprese olduğu görüldü. Bu stimülan ve depresan etki nalokson tarafından önlendi. 8-64 mg/kg pentazosinin lokomotor aktiviteyi artırdığı ancak naloksonun bu tesiri önleyemediği tesbit edildi. Lokomotoraktivasyonu 100 mg/kg alfametiltrozinle bloke edildi. Beyin homojenatlarında pentazosinden sonra yapılan tayinlerde NA ve Dopamin %28 ve 40 oranında, 5-HT ise %12 oranında artmış olarak bulundu. Naloksonun beyin monoamin seviyeleri üzerine bir etkisi bulunamadı. Bu bulguların ışığı altında:

- a) Pentazosinin evoidans davranışı üzerine etkisinde beyin monoaminlerinin bir rolü olmamaktadır.
- b) Locomotor aktivitedeki artma muhtemelen beyin monoaminlerindeki liberasyona bağlıdır.
- c) Pentazosinin agonistik etkileri muhtemelen morfininkilerden farklı bir takım mekanizmalarla olmaktadır.

Bu çalışmaya benzamorfan türevi analjeziklerden pentazosin ve siklazosinin izole kobay atriyumları seviyesinde , anestezi altında ve anestezisiz kronik arter ve ven kanülü olan köpeklerde ve yine kronik arter ve ven kanülü olan sıçanlarda bu ilaçların kardiyovasküler ve solunum üzerine olan temel etkilerini ve bu etkilerin husule gelmesinde rol oynayan mekanizmaları aydınlatmak üzere başlandı.

MATERİYEL VE METOD

Bu çalışmada, deneyler izole kobay atriyumları, anesteziye köpekler, anesteziye edilmemiş kronik arter ve ven kanülü olan köpek ve sıçanlarda yapıldı.

İN VİTRO DENEYLER

A-Spontan atan izole kobay atriyum preparatı

Deneylerde 300-400 gr ağırlığında kobaylar kullanıldı. Hayvan ensesine indirilen darbe ile şoursuz hale getirildikten sonra karotisler kesilerek kanatıldı. Süratle göğsü açılıp perikard kesildi ve kalp çıkarılarak oksijenlendirilmiş Krebs solüsyonu içine alındı. Sinüs düğümüne dokunmadan atriyumlar ventrikülmiyokarda ve artık dokulardan temizlendi. Atriyumların iki ucuna birer iplik bağlandı ve ipliklerden biri cam askıya bağlanarak preparat 30 derecede %5CO₂ ve %95 O₂ karışımı ile hlandırılan Krebs solüsyonunun bulunduğu banyoya alındı. Daha sonra diğer uçtaki iplik FTLOC Force displacement transdüsörüne bağlandı. Bütün deneylerde istirahat gerilimi 0.5gm olarak tatbik edildi. Preparat genellikle deneyden önce 45 dak. istirahate bırakıldı ve bu sürede 4 defa taze Krebs'le yıkandı. Her ilaç tatbikinden sonra birinci, 5, 10, 20, ve 30, dakikada birer dakikalık kontrol traseleri alındı. Yalnız pentazosinle yapılan deneylerde ilacın tesirinin geçmesi için 45 dak. beklemek gerekti ve bu sürede preparat 4 defa taze Krebsle yıkandı. Buna karşılık siklazosinin tesirleri yıkamakla daha kısa zamanda tersine döndüğünden iki doz arasında bekleme süresi 30 dak. olarak tesbit edildi ve bu sürede preparat 3 depa taze Krbs'le yıkandı. Adenosin ve asetilkolin ile ilgili deneylerde her iki ilacın tesiri yıkandıktan sonra 10 dak. içinde tersine döndüğünden iki doz arası bekleme süresi 10 dak. olarak alındı. Bütün izole deneylerde modifiye Hukovich-Krebs Solüsyonu kullanıldı. Terkibi (gm/L) NaCl: 6.6, KCl: 0.35, MgSO₄.7H₂O: 0.294, CaCl₂:0.501, KH₂PO₄:0.162, NaHCO₃:2.10, glükoz:2.080 Neticeler Grass. Model 7B poligrafı ile kaydedildi. Yalnız adenosin ve asetilkolin ile pentazosin arasında bir tekileşme olup olmadığını göstermek için yapılan deneylerde Starling yaylı kalp levyesi kullanıldı ve neticeler kimograf vasıtası ile isli kağıda kaydedildi.

B-Elektiriksel tembihle çalıştırılan izole kobay sol atriyum preparatı

İzole kobay atriyum preparatında tarif edildiği şekilde atriyumlar izole edildi. Sol atriyum, interatriyel olarak bir kesi yapılarak sağ atriyumdan ayrıldı. Böylece serbest hale getirilen sol atriyum apeksine bir iplik bağlandı. Bundan sonra atriyum dikey iki elektrot arasına tesbit edildi ve apekse bağlı iplik FTLOC Force-displacement transdüsörüne bağlandı. Grass S44 stimülatörü kullanılarak 1mSan süreli ve 1 pps frekansındaki tenbihlerle sol atriyum için eşik tembih şiddeti bulundu.

Eşik değerin 5 katı ile süpramaksimal olarak tembih yapılarak deneye başlandı ve Grass Model 7B poligrafı üzerine kasılmalar kaydedildi.

İN VİVO DENEYLER

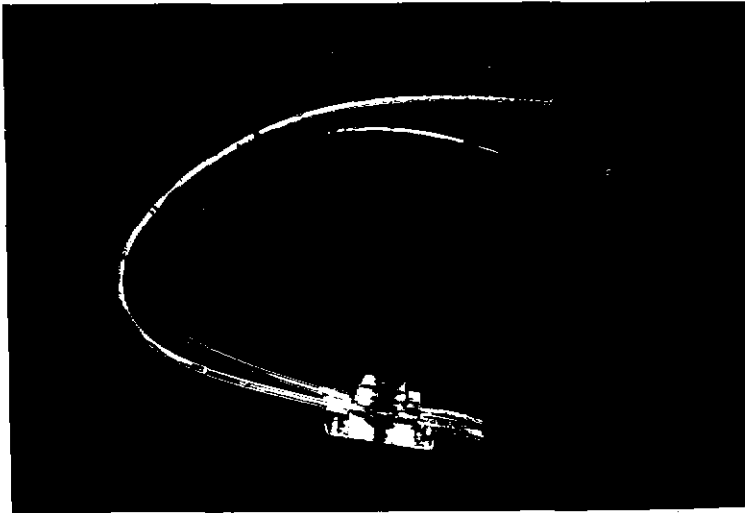
A-Kronik arter ve ven kanülü yerleştirilmiş anestezişiz sıçan preparatı

Deneşlerde 150-250 gm ağırlığında sıçanlar kullanıldı.

(a) Cerrahi hazırlama. Sıçanlar 25-30mg/kg sodyum pentobarbitalle uyutulduktan sonra ameliyat masasına sırtüstü yatırıldı ve ayaklarından tesbit edildi. Boynun sağ tarafında longitudinal bir insizyon yapıldıktan sonra v. Jugularis ve a. Karotis Kommunis diseke edildi. 30ü/ml heparin ihtiva eden Ringer solüsyonu ile doldurulmuş ve bir tarafı toplu iğne ile kapatılmış silikonize polietilen borular diseke edilen arter ve vene yerleştirildi. Polietilen borular deri altından geçirilerek enseden çıkarıldı ve şekil 2'de ve enstitümüzde imal edilen ikili musluk ile irtibatlandırıldı. Boyundaki insizyon dikilerek cerrahi işlem tamamlandı.

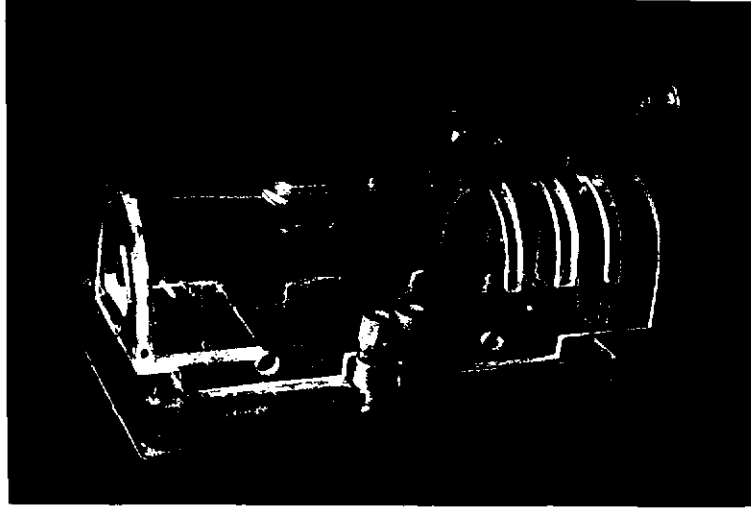
(b) Postoperatif safha: Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra uygun sürelerle polietilen kanüller heparinli Ringer solüsyonu ile yıkanarak kanüllerin içinde pıhtılaşma olmasına mani olundu.

(c) Deneşsel safha: Ameliyattan enaz 24 saat sonra hayvanlar deneye alındı. Bu safhada sıçanların solunum, EKG ve arteriyel kan basıncı kaydedildi. Deneşden önce hayvan şekil 3'de görülen ve enstitümüzde yapılan mahfaza içine alındı.



(Şekil 2) Kronik kanüllü hayvanlarda kullanılan ikili musluk.

Böylece hayvanın sakin durması ve dört ayağı altına yerleştirilen 3x6 cm. boyutlarında 4 bakır elektrot vasıtası ile anestezişiz sıçanlarda tesbit yapılmadan EKG kaydedilmesi sağlandı. Bakır elektrotlarla ayakların daha iyi temas etmesini temin etmek için ayakların altına Ringerle ıslatılmış gaz bezleri kondu.



(Şekil 3) Anestezişiz ve tesbitsiz sıçanlarda EKG kaydetmek için kullanılan ve bakır elektrotları ihtiva eden mahfaza

Solunum frekansını kaydetmek için hayvanın sırt tüylerine bir iplik bağlandı ve bu iplik Grass FT10C Force-displacement transdüsuarı ile irtibatlandırıldı. Kan basıncını kaydetmek için önce arter kanülü heparinli Ringerle yıkandıktan sonra Statham Model P23AC basınç transdüsuarı ile irtibatlandırıldı. Entravenöz enjeksiyonlar için ven kanülü heparinli Ringerle yıkandıktan sonra içinde Ringer solüsyonu olan bir büretle irtibatlandırıldı. Neticeler Grass 7B poligrafi üzerine kaydedildi. Böylece deneye hazırlanan hayvan sakinleştikten sonra önce 30 saniyelik kontrol cevapları alındı ve arkasından ven kanülü vasıtası ile i.v. olarak 0.1ml içinde ilaç zerkedildi. Kanül 0.2ml Ringerle yıkandı. İlaça verilen cevaplar ilk dakikadan sonra 3, 10, ve 30. dakikalarda 30 saniye müddetle kaydedildi. Kayıt işlemi bittikten sonra kronik kanüller heparinli Ringer ile yıkanarak deneylere son verildi.

F-Kronik arter ve ven kanüllü anestezişiz köpek preparatı.

(a) Cerrahi safha: Deneylerde 10-20 kg ağırlığında köpekler kullanıldı. Hayvanlar 20-25 mg/Kg i.v. sodyum pentobarbitalle uyutulduktan sonra boynun sağ lateral kısmı traş edildi. Tentürdiyot ve alkolle insizyon sahası temizlendi ve steriliteye azami derecede riayet edilerek boyunda longitudinal birkesi yapıldı. V.Jugularis ve a.Karotis Komunis diseke edildi. Bundan sonra 30ü/ml heparin ihtiva eden Ringer

solüsyonu ile doldurulmuş silikonize polietilen kanüller arter ve vene yerleştirildi. Ameliyat sahasını 800000ü penisilin infiltrate edildikten sonra insizyon dikildi. Nihayet polietilen kanüller şekil 2'de görülen muslukla irtibatlandırıldıktan sonra musluk enseye gelecek şekilde yara çevresi ve boyun sarıldı. Intramusküler yolla bir gram streptomisin enjeksiyonu ile ameliyata son verildi.

(b) Postoperatif safha: Genellikle polietilen kanüller her gün heparinli Ringer solüsyonu ile steril şartlarda yıkandı ve hayvana bir hafta müddetle her gün 800000ü penisilin ve 5gm streptomisin i.m. yoldan enjekte edildi. Yalnız yıkama esnasında önce 2-3ml kan enjektöre çekilerek kanül içindeki mevcut pıhtıların dolaşıma karışması önlendi.

(c) Deneysel safha: Hayvanlar ameliyattan en az 24 saat sonra deneye alındı. Deney esnasında rahat etmesi ve sakin durması için hayvan şekil 4'te gösterilen atele yerleştirildi ve ayakları tespit edildi. Kan basıncını kaydetmek için kronik arter kanülü heparinli Ringerle yıkandı ve Statham Model P23AC basınç transdüseri ile irtibatlandırıldı. Intravenöz enjeksiyon için kronik ven kanülünde heparinli Ringer solüsyonu ile yıkandı ve Ringerle doldurulmuş steril bir büretle irtibatlandırıldı. Solunum frekansını ölçmek için göğüs etrafına pnömograf yerleştirildi ve Grass alçak basınç PT5A volümetrik transdüseri ile irtibatlandırıldı. EKG'yi ölçmek için ön ayaklar ve sol arka ayağa elektrotlar yerleştirildi ve sağ arka ayak topraklandı. EKG kayıtları III. derivasyondan yapıldı. Bahsedilen bu parametreler Grass 7B poligrafı üzerinde kaydedildi. Hayvan yerleştirildiği atele alıştıktan ve sakinleştikten sonra bir dakikalık kontrol traseleri alındı ve i.v. ilaç enjeksiyonunu takiben 1, 3, 10, ve 30. dakikalarda bir dakikalık kayıtlar yapıldı. Kayıt işlemi tamamlandıktan ve kanüller heparinli Ringerle yıkandıktan sonra hayvan atelden alınarak deneye son verildi.

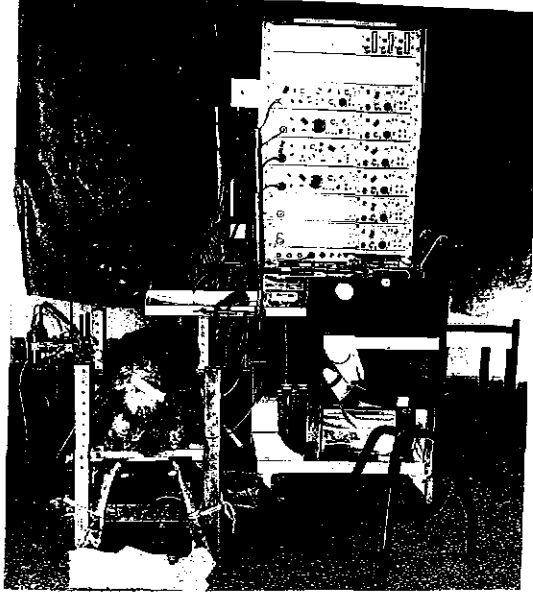
C-Galamin trietiliodür'le felcedilmiş ve suni solunuma alınmış anestezi-siz köpek preparatı.

İlaçların tesiri yönünden solunum faktörünü bertaraf etmek için kronik kanüllü köpekler i.v. 2mg/kg galamin trietiliodür'le fecedilmiş ve süratle endotrakeal bir boru yerleştirilerek suni solunuma alınmıştır. Bundan sonra deneysel safhada yukarıda tarif edildiği üzere kan basıncı EKG, ve sabit solunum kayıtları yapılmıştır.

D-Anesteziye ve göğsü açılmış köpeklerdeki deneyler.

İlaçların EKG, arteriyel kan basıncı yanında miyokard kontraktilitesi ve aort kan akımına olan etkilerini incelemek için 10-20 kg ağırlığındaki köpekler 30mg/kg i.v. sodyum pentobarbitalle uyutuldu. Boyun ön tarafı, sol göğüs kafesi, sol lumbal bölge ve sağ bacağın iç tarafı traş edildi. Sol lumbal bölgede omurgaya paralel bir şekilde 4-5 cm dış taraf-

tan bir insizyon yapıldı. M. erector turunci ve m. externus abdominis birleşme hizasından derine inilerek retroperitoneal olarak lumbal aorta ulaşıldı. Aort çevre dokudan ayrıldı ve bu arada a. mezenterika inferiyör ile a. hipogastrika bağlanarak dolaşım dışı bırakıldı. Sistemik arter basıncını kaydetmek ve i.v. enjeksiyon yapmak için a. ve v. femoralisler diseke edildi. Son olarak 5. interkostal aralıktan yapılan bir insizyonla göğüs boşluğuna girildi. Bu arada trakea kanülü ile solunum pompası irtibatlandırılarak hayvan suni solunuma alındı. Perikard apeks hizasından kesilerek perikard boşluğuna girildi ve perikard dudakları göğüs duvarındaki yar kenarına dikilerek kalp için perikardan bir yatak hazırlandı.



(Şekil 4) Anestezisiz köpeklerde yapılan deneylerde köpeğin tespit edildiği atel ve deneye hazır bir köpek görülmektedir.

Miyokard kontraktilitesini ölçmek için sol ventrikül miyokard yüzeyine 120-ohm' luk Walton-Brodie Strain gage yayı dikildi. Aortik kan akımını ml/dak. olarak ölçmek için diseke edilen lumbal aort çevresine EP-420 blood-flow transduseri yerleştirilerek daha önceden kalibre edilmiş CM rektangüler dalgalı elektromagnetik flovmetre ile irtibatlandırıldı. Sistemik kan basıncını ölçmek için diseke edilen a. femoralise bir kanül yerleştirilerek Statham Model P23AC basınç transduseri ile irtibatlandırıldı. İ.V. enjeksiyonlar v. femoralise yerleştirilen ve Ringer dolu bir büretle irtibatlandırılan kanül vasıtası ile yapıldı. EKG'yi kaydetmek için hayvanın 4 ayağına EKG elektrotları yerleştirildi ve kayıtlar III. derivasyondan yapıldı. Bu işler tamamlandıktan sonra deneysel safhaya geçildi ve kayıtlar Grass Model 7B poligrafı üzerine yapıldı. Belli bir bekleme periyodundan sonra bir dakikalık kontrol trasesinin alınmasını müteakip i.v. yoldan ilaç tatbik edildi. 1, 3, 10 ve 30. dakikalarda birer dakikalık kayıtlar yapılarak deneye son verildi.

Aortik kan akımı kaydedilmiş deneylerde ilaçların periferik vasküler rezistansa etkileri olup olmadığına ortaya koymak için aşağıdaki formül uyarınca periferik vasküler rezistans (PVR) hesaplandı.

$$PVR = \frac{\text{Ortalama aort basıncı (mmHg)}}{\text{Aort kan akımı (ml/dak)}}$$

İstatistiki değerlendirmeler Student'in "t testi" ile yapıldı.

KULLANILAN İLAÇLAR

- 1- PENTAZOCİNE: (Talwin), 1,2,3,4,5,6-hexahydro-cis-6,11-dimethyl -3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol, Cis-2-dimethylallyl-5,5,9-dimethyl-2-hydroxy-7-benzomorphan.
- 2- CYCLAZOCİNE:, Cis-2-cyclopropylmethyl-5,9-dimethyl-2-hydroxy-6,7-benzomorphan.

Bu iki ilaç baz halinde olduğundan suda erimemektedir. Bunun için bir ilaç molekülüne bir molekül HCl isabet edecek şekilde sitokimetric miktarlarda asit ve ilaç karıştırılarak erime sağlandı.

3-ADENOSİNE:(Adenine riboside)

4-ACETYLCHOLİN CHLORÜR

5-ADRENALİN

6-ATROPİNE SÜLPHATE

7-NALORPHİN HYDROCHLORÜR

8-NALOXONE HYDROCHLORÜR

SONUÇLAR

I- IN VITRO DENEYLERDE:

A. Pentazosin:

1- Spontan atan izole kobay atriyumlarında atış frekansına etkisi: Metod kısmında tarif edildiği şekilde hazırlanan kobay atriyum preparatı 45 dakikalık ilk istirahat periyodunda stabil hale geldikten sonra banyoya sara ile 1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 1×10^{-5} gm/ml pentazosin ilave edildi ve ilaca verilen cevaplar belli aralarla 30.uncu dakikaya kadar kaydedildi. Şekil 5'de görüldüğü gibi zaman ve ilaç dozuna bağımlı olacak şekilde atış frekansında yavaş gelişen bir azalma olduğu tesbit edildi. Tablo 1'de ilaca verilen cevaplar özetlenmektedir.

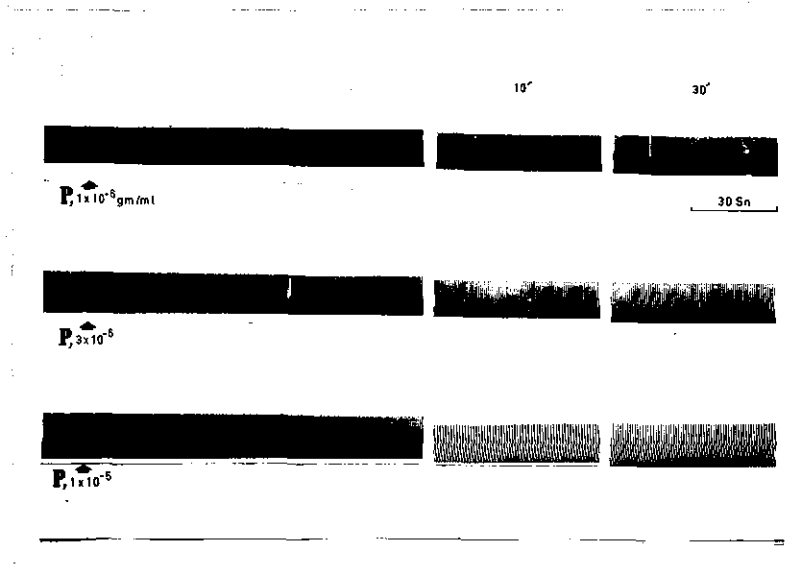
Spontan atan izole kobay atriyum preparatında ilaçtan sonra frekansta gelişen azalma gerçekten ilaca mı bağlı yoksa deney süresince atış frekansındaki muhtemel bir artmaya mı bağlı olduğunu açıklığa kavuşturmak için bir deneyde ilaç vermeden deneyde yapılan aynı işlemler aynı zaman süresi içinde tekrarlandı. Deneyin başında atış frekansı 149 iken 3 saat sonra

TABLO I

Spontan atan izole kobay atriyumlarında pentazosin'in atış frekansına etkisi

| Pentazosin Konsantrasyonu (gm/ml) | İlaçla temas süresi (dak) | | | | | |
|---|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 | n |
| 1×10^{-6} | 99.1* ±0.5 | 93.8 ±1.4 | 89.4 ±1.9 | 84.9 ±1.9 | 82.4 ±1.8 | 7 |
| 3×10^{-6} | 97.1 ±1.0 | 86.6 ±3.0 | 80.3 ±3.7 | 75.5 ±4.0 | 74.0 ±4.0 | 7 |
| 1×10^{-5} | 93.3 ±1.0 | 63.0 ±7.7 | 62.8 ±4.9 | 59.5 ±4.2 | 56.2 ±3.5 | 6 |

* Değerler ilaçtan önceki frekansın yüzdesi olarak dakikadaki atış sayısını göstermektedir (ortalama ± S.H)

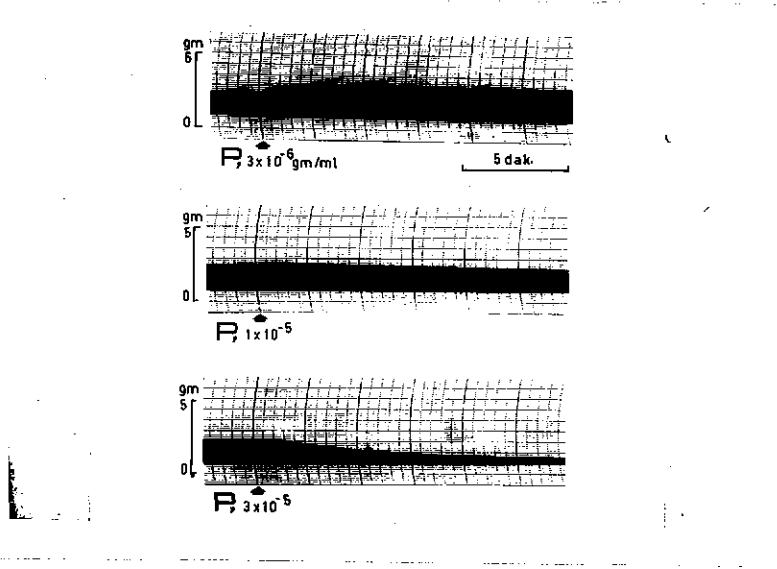


Şekil 5: Spontan atan izole kobay atriyumları üzerine pentazosin'in etkisini göstermektedir.

134 idi. Buna göre bu süre içinde atış frekansında gerçekten hafif bir azalma olduğu görüldü. Ancak ilaçtan sonraki 30 dakikalık traselerin kaydedilmesi süresince frekansta önemli bir değişme olmadı. Örneğin frekans 149 iken 30. dakika sonunda 148 bulundu.

2- Elektriksel tembihle çalıştırılan kobay izole sol atriyumlarında kontraksiyon amplitüdüne pentazosinin etkisi:

Kobay izole sol atriyum preparatı istirahat periyodunda stabil hale geldikten sonra banyoya sıra ile 3×10^{-6} , 1×10^{-5} ve 3×10^{-5} g/ml pentazosin ilave edildi ve belli aralarla 30 dakikalık traseler alındı.



Şekil 6: Elektriksel tembihle çalıştırılan kobay izole sol atriyum'u üzerine pentazosinin etkisini göstermektedir.

Şekil 6'da görüldüğü gibi 3×10^{-6} g/ml ilaçtan sonra konsantrasyon amplitüdünde kısa sürede gelişen bir artma oldu diğer dozlarda ise bilakis kontraksiyon amplitüdünde yavaş gelişen bir azalma husule geldi. Yalnız iki deneyde 3×10^{-6} g/ml ilaç verildikten sonra aynı doz tekrarlandığında kontraksiyon amplitüdünde görülen yükselme olmadı. Bu müşahede ve mütakip diğer dozlarda kontraksiyon amplitüdünde bir artmanın olmaması ilaca verilen bu cevaba karşı bir taşiflaksi olabileceğini düşündü. Bu deneylerin neticeleri tablo 2'de özetlenmektedir.

3- Pentazosin atropin etkileşmesi : Bu deneyler spontan atan kobay izole atriyumlarında pentazosinden sonra gelişen atış frekansı azalmasının ilacın indirekt olarak kolinerjik bir mekanizmayı aktive ederek mi olmaktadır sorusunu cevaplandırmak için yapıldı. Asetilkolinin preparatta mutlak blokaj yaptığı dozları tam olarak antagonize eden atropin dozu bulundu. (1×10^{-6} g/ml) Emin olmak için deneylerde bu dozun 3 katı kullanıldı. Önce 1×10^{-5} g/ml pentazosinle kontrol cevaplar alındıktan sonra tespit edilen atropin dozunu takiben bir dakikalık kontrol cevabı alındı. Arkasından banyoya aynı doz pentazosin ilave edilerek 30 dakika süre ile traseler alındı. Tablo 3'te görüldüğü gibi neticelerin istatistikî değerlendirilmesi yapıldığında atropinden önce ve sonra pentazosine verilen cevaplar arasında istatistikî olarak signifikan bir fark bulunmadı. Böylece pentazosin etkisinin

hiç olmasa indirek olarak kolinerjik bir mekanizma üzerinden olmadığı açıklık kazandı.

TABLO 11

Elektriksel tembihle çalıştırılan kobay izole sol atriyumlarında pentazosinin kontraksiyon amplitüdü üzerine etkisi.

| Pentazosin Konsantrasyonu (gm/ml) | İlaçla temas süresi (dak.) | | | | | |
|---|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 | n |
| 3×10^{-6} | 117.4* ±3.8 | 123.2 ±6.0 | 118.9 ±6.0 | 111.0 ±5.4 | 108.4 ±5.4 | 4 |
| 1×10^{-5} | 101.2 ±1.5 | 95.8 ±1.5 | 89.8 ±1.1 | 82.9 ±1.8 | 77.9 ±3.0 | 6 |
| 3×10^{-5} | 95.0 ±3.3 | 73.4 ±5.7 | 60.6 ±6.5 | 51.3 ±6.8 | 45.9 ±6.5 | 6 |

x-Rakamlar ilaçtan önceki değerin yüzdesi olarak kontraksiyon amplitüdünü göstermektedir.(ortalama±S.H.)

TABLO 111

Atropin(1×10^{-6} g/ml)'in pentazosinin yaptığı negatif kronotrop etki üzerine tesiri.

| İlaç konsantrasyonu (gm/ml) | Pentazosin ile temas süresi (dak.) | | | | |
|---|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Pentazosin(P) 1×10^{-5} | 96.0* ±0.7 | 78.0 ±2.6 | 65.2 ±2.1 | 52.3 ±1.2 | 47.6 ±2.7 |
| P— 1×10^{-5} + Atropin— 3×10^{-6} | 97.4 ±0.5 | 78.5 ±1.0 | 65.8 ±1.4 | 56.0 ±2.0 | 51.7 ±2.3 |
| n | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| p | >0.20 | >0.90 | >0.90 | >0.20 | >0.30 |

x-Değerler ilaçtan önceki frekansın yüzdesi olarak dakikadaki atış sayısını göstermektedir.(ortalama± S.H.)

4- Pentazosin nalorfin etkileşmesi:

Bir nalkotik antagonistisi olan nalorfinin pentazosinin spontan atan atriyaumlara olan etkisini önleyip önlemediğini araştırmak için bu deneyler yapıldı. Önce 3×10^{-6} g/ml nalorfinin spontan atan atriyaumlara etkisi araştırıldı. Tablo 4'de görüldüğü gibi atış frekansında ilaçtan sonra 30'uncu dakikada kontrole göre %4,2 gibi hafif bir azalma görüldü. Bundan sonra nalorfinden önce ve sonra 1×10^{-5} g/ml pentazosine verilen cevaplar alındı ve mukayese edildi. Ortalamalar arasındaki fark signifikan bulunmadı.

TABLO IV

Spontan atan izole kobay atriyaumlarında atış frekansı üzerinde pentazosin ve nalorfin etkileşmesinin incelenmesi:

| İlac konsantrasyonu (gm/ml) | Pentazosin ile temas süresi(dak) | | | | |
|---|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Pentazosin(P) 1×10^{-5} | 951* ±21 | 72.8 ±7.9 | 63.3 ±5.1 | 55.1 ±6.9 | 51.8 ±6.2 |
| Nalorfin(N) 3×10^{-6} | 99.8 ±0.2 | 98.8 ±0.4 | 98.4 ±1.3 | 96.5 ±1.4 | 95.8 ±1.4 |
| N— 3×10^{-6} +P— 1×10^{-5} | 95.1 ±2.0 | 67.9 ±6.8 | 57.2 ±6.4 | 49.4 ±5.7 | 45.8 ±4.9 |
| n | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| p | >0.9995 | >0.70 | >0.50 | >0.60 | >0.50 |

* Değerler ilaçtan öncesi frekansın yüzdesi olarak dakikadaki atış sayısını göstermektedir. (ortalama ± S.H.)

5- Pentazosin adrenaline etkileşmesi:

Pentazosinin beta adrenerjik reseptörler üzerine propranolol benzeri bir etki atış frekansında azalma yapabileceği düşünülürdü. Bunu açıklığı kavuşturmak için de adrenalinin yaptığı atış frekansı artışı üzerine pentazosinin tesiri araştırıldı. 1×10^{-7} , 3×10^{-7} ve 1×10^{-6} g/ml adrenaline verilen cevaplardan sonra rezervuar solüsyonuna 1×10^{-5} g/ml pentazosin ilave edilerek preparatla 20 dakika temasta bırakıldı. Bundan sonra aynı doz adrenaline alınan cevaplarla öncekiler karşılaştırıldığında 3×10^{-7} ve 1×10^{-6} g/ml adrenaline verilen cevapların pentazosinden sonra arttığı görüldü ve bu artma siknikan bulundu. Neticeler ve p değerleri tablo 5'de gösterilmiştir.

TABLO V

Spontan atan izole kobay aratriyumlarında pentazosin (1×10^{-5} g/ml) in adrenaline bağılı pozitif kronotrop etki üzerine tesiri.

| Adrenalin Konsantrasyonu (gm/ml) | Atış frekansı (dakikada) | | | |
|----------------------------------|--------------------------|-----------------|---|---------|
| | ilaçtan önce | ilaçtan sonra | n | p |
| 1×10^{-7} | 119.7 ± 1.7 * | 119.1 ± 1.3 | 3 | >0.80 |
| 3×10^{-7} | 122.7 ± 0.9 | 131.7 ± 2.5 | 3 | <0.02 |
| 1×10^{-6} | 125.4 ± 1.4 | 138.7 ± 2.7 | 3 | <0.01 |

* Değerler ilaçtan öncesi frekansın yüzdesi olarak dakikada atış frekansını göstermektedir (ortalama \pm S.H.)

6- Pentazosin-adenosin ve pentazosin - asetilkolin etkileşmeleri:

Asetilkolin bilindiği gibi spontan atan kobay atriyumlarının atış frekansını azaltmakta ve inotrop menfi etki göstermektedir. Adenosin ise daha önceki bir çalışmada gösterildiği gibi aynı peraparatta atış frekansını doza bağımlı olarak azaltmakta ve elektriksel tembihle çalıştırılan sol atriyumda kontraksiyon amplitüdünde azalma yapmaktadır. (Küçükhüseyin ve Kayaalp, 1973) İnotrop ve kronotrop negatif etkisi olan bu iki ajanın aynı etkilere sahip olduğu yukarıda gösterilen pentazosin tarafından ne yönde etkilenebileceğini araştırmak için spontan atan atriyum ve elektriksel tembihle çalıştırılan sol atriyum preparatında bu deneyler yapıldı.

a- Spontan atan atriyumlarda etkileşme:

3×10^{-6} g/ml asetilkolin ve 3×10^{-6} , 1×10^{-5} ve 3×10^{-5} g/ml adenosinle kontrol cevapları alındıktan sonra rezervuara 1×10^{-5} g/ml pentazosin ilave edildi ve preparat 20 dakika ilaçla temasta bırakıldı. Pentazosinli ortamda aynı doz asetilkolin ve adenosinle alınan cevaplar öncekilerle karşılaştırıldı. Tablo 6'da görüldüğü gibi pentazosin gerek asetilkolin ve gerekse adenosinin tesirlerini bloke ettiği görüldü. Aradaki fark tabloda görülen p değerlerinden de anlaşıldığı gibi signifikan bulundu.

TABLO VI

Spontan atan izole kobay atriyumlarında, atış frekansı üzerinde pentazosin (1×10^{-5} g/ml)'in asetilkolin ve adenosin ile etkileşmesi.

| ilaç | Konsant rasyon (gm/ml) | Atış frekansı (dakikada) | | | |
|--------------|------------------------|--------------------------|----------------|---|----------|
| | | ilaçtan önce | ilaçtan sonra | n | p |
| Asetil-kolin | 3×10^{-6} | 400 ± 94 * | 95.1 ± 1.7 | 7 | <0.05 |
| Adenozin | 3×10^{-6} | 75.7 ± 9.8 | 98.2 ± 0.8 | 7 | <0.001 |
| | 1×10^{-5} | 45.7 ± 7.5 | 90.1 ± 1.0 | 7 | <0.001 |
| | 3×10^{-5} | 19.8 ± 5.0 | 75.6 ± 4.6 | 7 | <0.001 |

*-Değerler ilaçtan öncesi frekansın yüzdesi olarak dakikada atış frekansını göstermektedir. (ortalama \pm S.H.)

b-Elektriksel tembihle çalıştırılan izole sol atriyumlarda etkileşme:

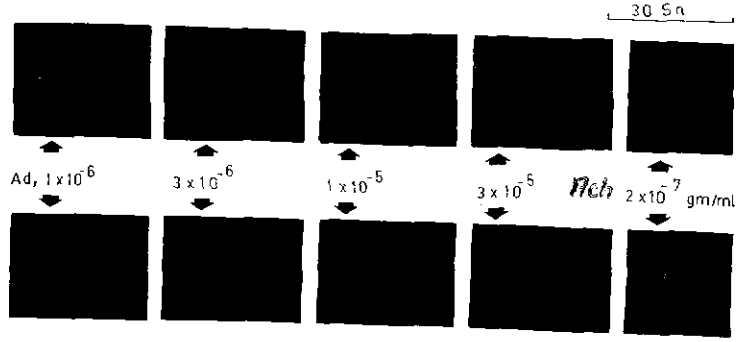
Bu preparatta kontraksiyonda tam blokajın 2×10^{-7} g/ml asetilkolin'le husule geldiği tespit edildi. Bundan sonra şekil 7 de görüldüğü gibi bu konsantrasyondaki asetilkolin ve 1×10^{-6} , 3×10^{-6} , 1×10^{-5} , ve 3×10^{-5} g/ml adenosinle kontrol cevapları alındı. Preparat 1.5×10^{-5} gm/ml pentazosinle 20 dakika temasta bırakıldıktan sonra aynı ilaç konsantrasyonları ile alınan cevaplar öncekilerle karşılaştırıldı. Tablo 7 de görüldüğü gibi pentazosinin bu preparatta da bu ajanların tesirini bloke ettiği görüldü, ve aradaki fark istatistiki olarak signifikan bulundu.

Ancak tablo 6 ve tablo 7'nin tetkikinde anlaşılacağı üzere izole sol atriyum preparatının inotropik mekanizması, spontan çalışan atriyumların kronotropik mekanizmasına göre adenosin ve asetilkoline karşı daha hassas bulundu.

B-Siklazosin:

1-Spontan atan izole kobay atriyumlarının atış frekansına etkisi:

Pentazosinle aynı konsantrasyonlarda (1×10^{-6} , 3×10^{-6} , 1×10^{-5} g/ml) kullanılan siklazosin atış frekansında şekil 8 de görüldüğü gibi doza bağımlı ve yavaş gelişen bir azalma yaptı.



Şekil 7:Elektriksel tembihle çalıştırılan izole kobay sol atriyumları üzerine adenosin ve asetilkolinin etkilerini göstermektedir.

TABLO VII

Elektriksel tembihle çalıştırılan izole kobay sol atriyumlarında kontraksiyon amplitüdü üzerinde pentazosinin asetilkolin ve adenosin ile etkileşmesi.

| İlaç | Konsant rasyon (gm/ml) | Kontraksiyon amplitüdü | | | |
|-------------|------------------------|------------------------|----------------|---|--------|
| | | İlaçtan önce | İlaçtan sonra | n | p |
| Asetilkolin | 2×10^{-7} | $2.4 \pm 0.3^*$ | 84.4 ± 2.0 | 5 | <0.001 |
| Adenozin | 1×10^{-6} | 75.1 ± 1.3 | 91.4 ± 0.9 | 5 | <0.001 |
| | 3×10^{-6} | 55.9 ± 2.5 | 88.3 ± 2.1 | 5 | <0.001 |
| | 1×10^{-5} | 41.5 ± 1.4 | 81.6 ± 2.0 | 5 | <0.001 |
| | 3×10^{-5} | 24.5 ± 1.1 | 77.4 ± 1.9 | 5 | <0.001 |

* Rakamlar ilaçtan önceki değerlerin yüzdesi olarak kontraksiyon amplitüdünü göstermektedir.(ortalama±S.H.)

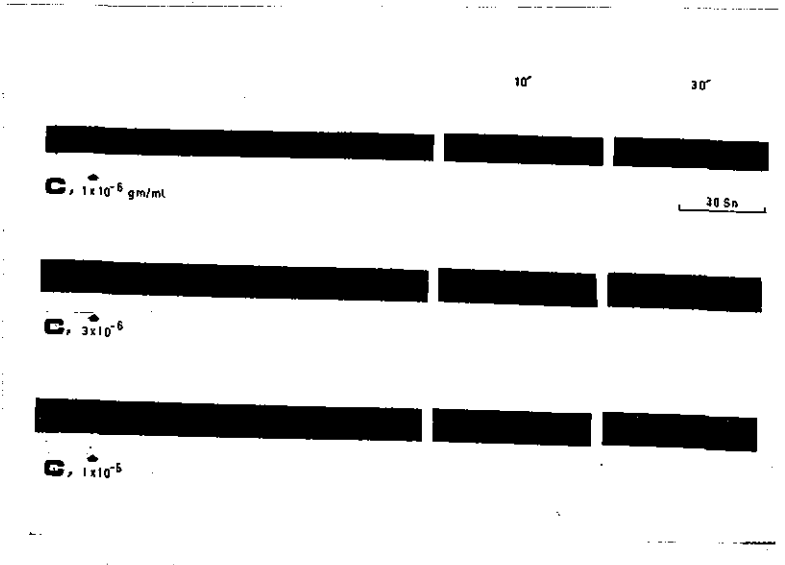
Sonuçlar tablo 8 de özetlenmiştir.Gerek tablo 1 ve 6 ve gerekse şekil 5 ve 8 in karşılaştırılmasından anlaşıldığı üzere siklazosinin pentazosinden daha az potent olduğu görüldü.

TABLO VIII

Spontan çalışan izole kobay atriyumlarında siklazosinin atış frekansına etkisi.

| Siklazosin Konsantrasyonu (gm/ml) | İlaçla temas süresi(da k.) | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 | n |
| 1×10^{-6} | 98.9* ± 0.3 | 95.6 ± 0.5 | 92.4 ± 0.3 | 88.9 ± 0.5 | 87.4 ± 0.8 | 5 |
| 3×10^{-6} | 98.6 ± 0.2 | 91.0 ± 1.3 | 85.6 ± 1.3 | 80.6 ± 1.2 | 79.7 ± 1.3 | 5 |
| 1×10^{-5} | 96.2 ± 1.1 | 78.0 ± 2.4 | 70.4 ± 3.1 | 61.9 ± 2.8 | 57.5 ± 2.5 | 5 |

* Değerler ilaçtan önceki frekansın yüzdesi olarak dakikadaki atış sayısını göstermektedir.(ortalama±S.H.)



Şekil 8: Spontan atan izole kobay atriyumları atış frekansı üzerine siklazosinin etkisini göstermektedir.

2-Siklazosin atropin etkileşmesi:

Aynı pentazosin için olduğu gibi siklazosininde indirekt olarak kolinerjik bir mekanizmayı aktive ederek atış frekansını azaltabileceği düşünüldü ve atropin in ilacın tesirini ne yönde etkileyeceği araştırıldı. 3×10^{-6} g/ml atropin le sir dakikalık kontrol trasesi alındıktan sonra banyoya 1×10^{-5} g/ml siklazosin ilave edildi. Atropinli ortamda alınan cevaplar atropinsiz ortamdaki cevaplarla karşılaştırıldı.

Sonuçlar tablo 9 da özetlendi ve aradaki fark istatistiki bakımdan signifikan bulunmadı.

TABLO IX

Atropin(3×10^{-6} g/ml)'in siklazosinin yaptığı negatif kronotrop etki üzerine tesiri.

| İlaç konsantrasyonu (gm/ml) | Siklazosin ile temas süresi(dak.) | | | | |
|---|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Siklazosin (S) 1×10^{-5} | 97.5* ± 1.4 | 84.3 ± 2.6 | 78.8 ± 2.8 | 72.0 ± 1.9 | 67.1 ± 2.4 |
| Atropin— 3×10^{-6} + S— 1×10^{-5} | 97.9 ± 1.2 | 81.4 ± 3.0 | 72.1 ± 4.7 | 65.0 ± 5.2 | 60.5 ± 4.7 |
| n | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| p | >0.90 | >0.50 | >0.30 | >0.30 | >0.30 |

* Değerler ilaçtan önceki frekansın yüzdesi olarak dakikadaki atış sayısını göstermektedir.(ortalama \pm S.H.)

3-Siklazosin nalorfin etkileşmesi:

Bu seri deneylerde Spontan çalışan izole kobay atriyumlarının 3×10^{-6} g/ml nalorfinden önce ve nalorfinden 5 dak. sonra 1×10^{-5} g/ml siklazosine verdiği cevaplar karşılaştırıldı, ve aradaki fark tablo 10 da özetlendiği gibi signifikan bulunmadı.

4-Siklazosinin elektriksel tenbihle çalıştırılan izole kobay sol atriyumlarına etkisi:

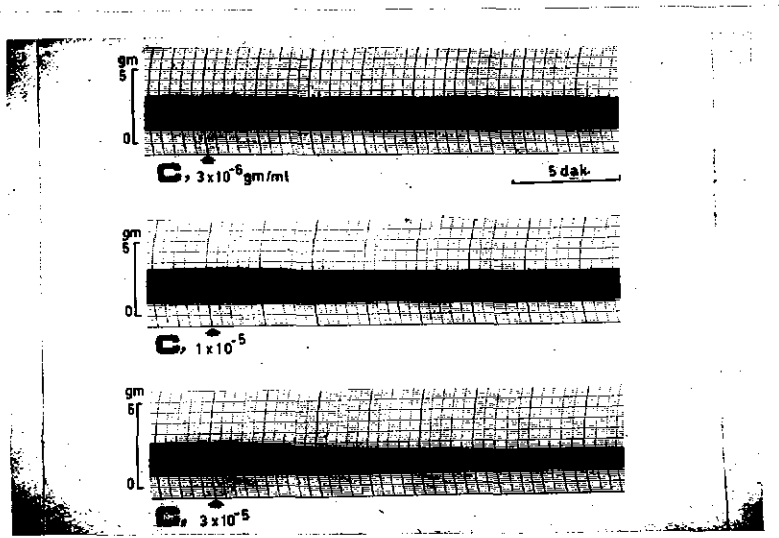
3×10^{-6} , 1×10^{-5} , 3×10^{-5} g/ml siklazosin yine pentazosinde olduğu gibi kontraksiyon amplitüdünde konsantrasyona bağımlı olarak ve yavaş gelişen bir azalma yapmaktadır.(Şekil 9) Ancak 3×10^{-6} g/ml siklazosinle kontraksiyon amplitüdünde görülen artma aynı preparatta ve aynı konsantrasyonda pentazosinle görüldenden çok daha azdır. Şekil 5 ve 9 ve tablo 1 ve 11 de görülen ortalama cevapların karşılaştırılması yapıldığında siklazosinin bu preparatta da pentazosinden daha az potent olduğu görüldü.

TABLO X

Spontan atan izole kobay atriyumlarında atış frekansı üzerinde siklazosin ve nalorfin etkileşmesinin incelenmesi.

| İlaç konsantrasyonu (gm/ml) | Siklazosin'le temas süresi(dak.) | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Siklazosin(S) 1×10^{-5} | 97.2* ± 0.9 | 81.7 ± 2.6 | 74.0 ± 2.6 | 67.6 ± 2.4 | 64.2 ± 2.3 |
| Nalorfin(N) 3×10^{-6} | 99.8 ± 0.2 | 98.8 ± 0.4 | 98.4 ± 1.3 | 96.5 ± 1.4 | 95.8 ± 1.4 |
| N— 3×10^{-6} + S— 1×10^{-5} | 96.4 ± 0.4 | 79.5 ± 1.8 | 72.5 ± 0.8 | 68.4 ± 3.3 | 64.5 ± 3.1 |
| n | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| p | >0.50 | >0.60 | >0.60 | >0.90 | >0.95 |

* Değerler ilahtan önceki frekansın yüzdesi olarak dakikadakiladaki atış sayısını göstermektedir.(ortalama+S.H.)



Şekil 9:Elektriksel tenbihle çalıştırılan izole kobay sol atriyumuna üzerine siklazosinin etkisi.

TABLO XI

Elektriksel tenbihle çalıştırılan izole kobay sol atriyumunda siklazosinin kontraksiyon amplitüdü üzerine etkisi.

| Siklazosin Konsantrasyonu (gm/ml) | İlaçla temas süresi (dak) | | | | | |
|---|---------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---|
| | 1 | 5 | 10 | 20 | 30 | n |
| 3×10^{-6} | 103.4* ±0.6 | 103.5 ±4.2 | 102.0 ±2.8 | 98.6 ±1.7 | 97.8 ±2.2 | 3 |
| 1×10^{-5} | 100.0 ±0.0 | 96.2 ±2.7 | 93.6 ±3.0 | 91.1 ±3.2 | 89.3 ±4.0 | 3 |
| 3×10^{-5} | 98.2 ±1.0 | 84.9 ±3.8 | 77.0 ±4.6 | 74.2 ±6.5 | 72.3 ±7.0 | 3 |

*Rakamlar ilaçtan önceki değerin yüzdesi olarak kontraksiyon amplitüdünü göstermektedir.(ortalama±S.H.)

11-İN VİVO DENEYLERDE:

A-Pentazosin:

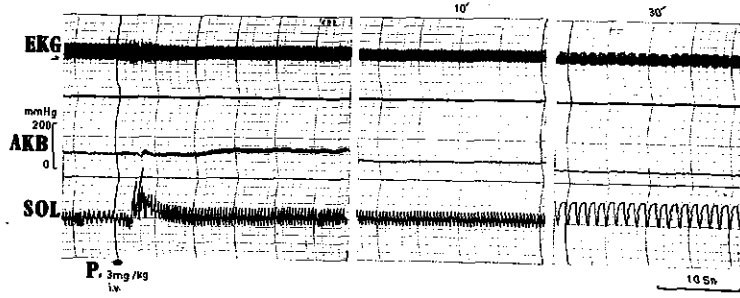
1- Anestezisiz sıçanlarda pentazosin'in kalp atış sayısı ,arteriyel kan basıncı ve solunuma etkileri:

Metod kısmında tarif edildiği gibi kronik kanül yerleştirilmiş sıçanlar aynı zamanda EKG elektrodu olarak 4 bakır safiha ihtiva eden mahfazaya alındı (Şekil 4). Arteriyel kan basıncı ,solunum hızı ve EKG ile kalp atış sayısı kaydedildi. Hayvanın sakinleşmesi için belli bir bekleme periyodundan sonra 30 saniyelik kontrol traseleri alındı. Arkasından 3 mg/kg i.v. pentazosin zerk edildi. 1,3,10 ve 30'uncu dakikalarda 30 saniyelik traseler alındı (Şekil 10). İlk dakika içinde kalp atış sayısında inisyel bir azalma oldu ve bu azalma tedrici olarak tersine dönerek 30'uncu dakikada kontrol değeri hafif üzerine kadar çıktı (Tablo 12).Buna karşılık ortalama kan basıncı ilk dakikada kontrole göre %13 nisbetinde bir artışın sonra tedrici olarak azaldı ve kontrol seviyeye döndü. Solunum frekansında bazı deneylerde ilk andan itibaren artma ve sonra azalma diğerlerinde ise ilk anda azalma gösterdiği ve tesirin değişken olduğu görüldü.

2- Kronik arter ve ven kanülü olan anestezisiz köpeklerde pentazosinin kalp atış sayısı, solunum frekansı ve arteriyel kan basıncına etkisi:

Kronik arter ve ven kanülü olan köpekler köpek ateline tesbit edildikten sonra EKG, solunum ve arteriyel kan basıncı kaydı için gerekli hazırlıklar yapıldı. Hayvanın sakinleşmesi için belli bir süre beklendi. Bir dakikalık

kontrol traselerinden sonra bir mg/kg pentazosin i.v. verilerek 1,3,10 ve 30'uncu dakikalarda birer dakikalık traseler alındı.



SOL: Solunum,
AKB: Arteriyel kan basıncı
KAS: Kalp atış sayısı
OKB: Ortalama kan basıncı

Şekil 10: Kronik kanüllü anestezis sıçanlarda pentazosinin etkilerini göstermektedir:

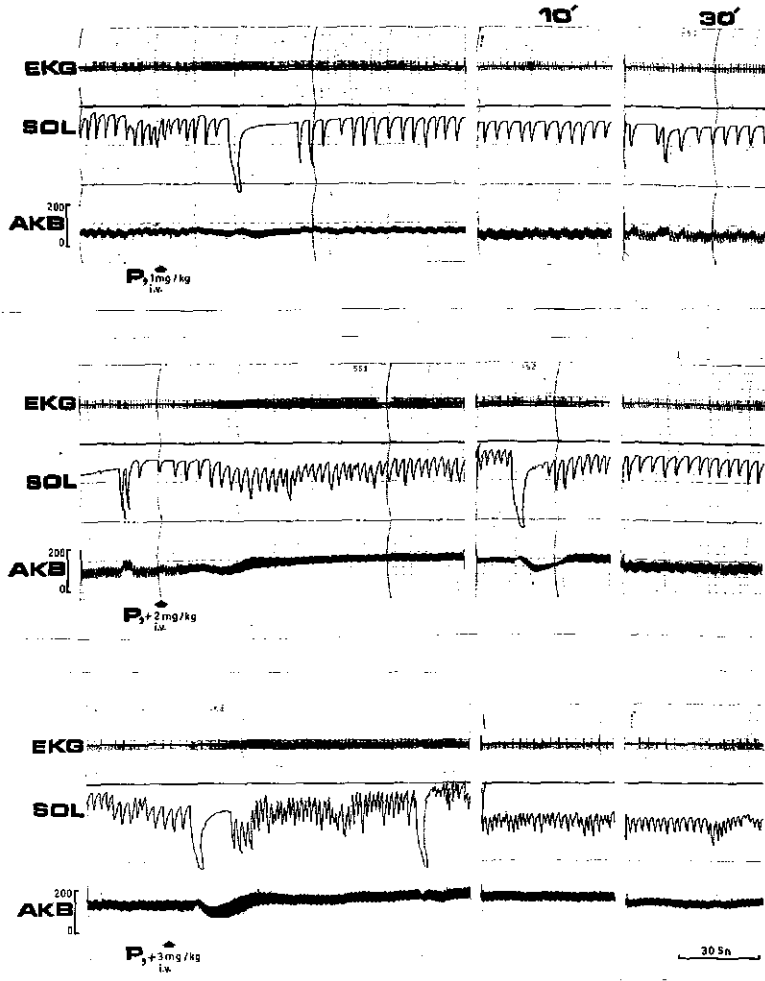
TABLO XII

Anestezisiz sıçanlarda pentazosin (3 mg/kg i.v.) den sonra kalp atış sayısı ve ortalama arteriyel kan basıncı üzerinde husule gelen değişmeler.

| Parametre | 3mg/Kg i.v. Pentazosin enjeksiyonundan sonra geçen süre(dak.) | | | |
|-----------|---|-------------|-------------|-------------|
| | 1/2 → 1 | 2 1/2 → 3 | 9 1/2 → 10 | 29 1/2 → 30 |
| KAS | 86.0 ± 1.9* | 88.0 ± 2.8 | 94.0 ± 3.6 | 103.0 ± 4.1 |
| OKB | 113.0 ± 5.1 | 105.0 ± 1.9 | 102.0 ± 8.0 | 104.0 ± 2.5 |
| n | 6 | 6 | 6 | 5 |

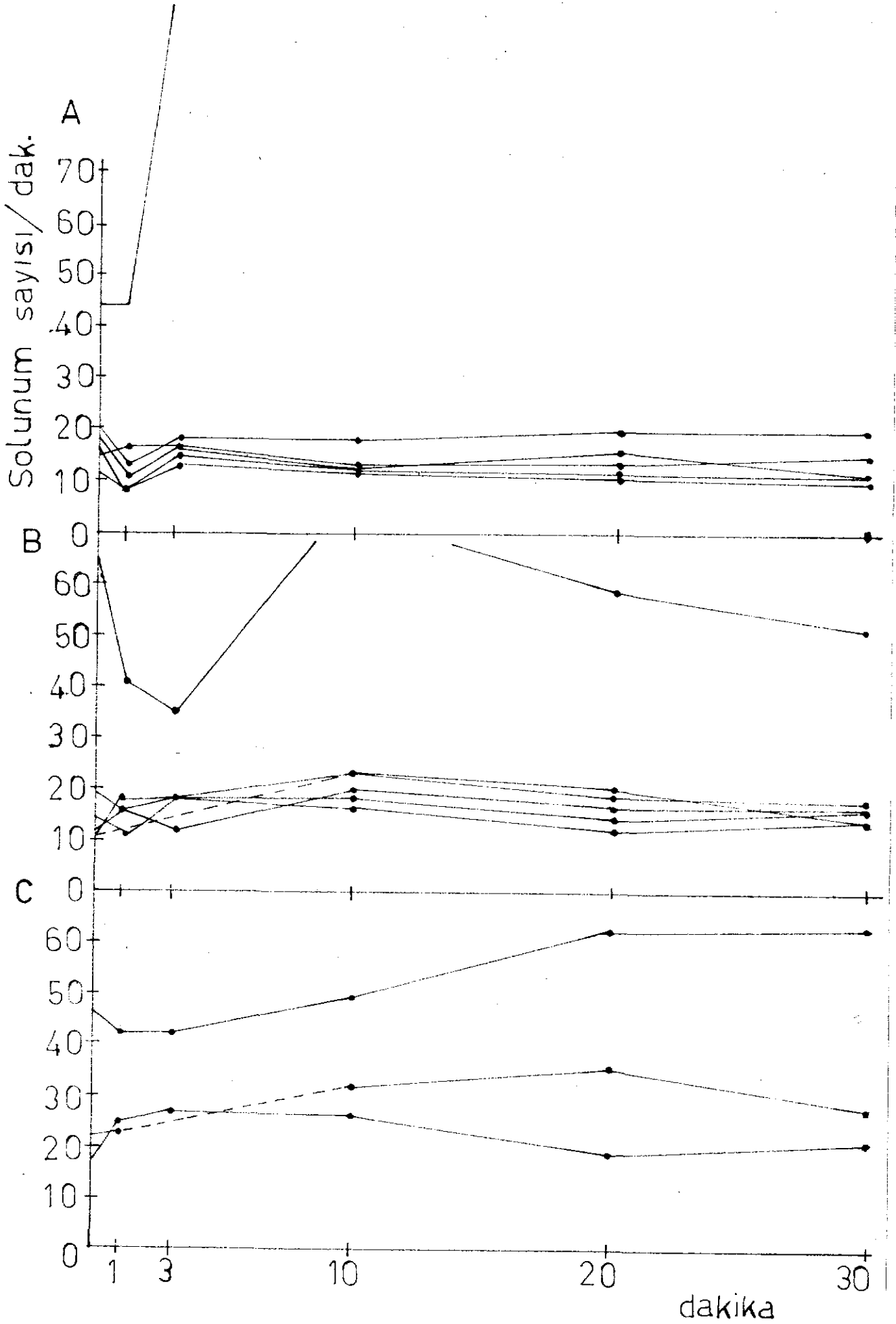
* Değerler ilactan önceki kontrol değerlerinin yüzdesi olarak kalp atış sayısı ve ortalama kan basıncını göstermektedir (ortalama ± S.H.)

Bu ilk dozu takiben 2 mg/kg ve 3 mg/kg i.v. pentazosin enjeksiyonundan sonra aynı zaman intervalleri içinde cevaplar kaydedildi(Şekil 11) Tablo 13'de görüldüğü gibi 1 mg/kg pentazosinden sonra ilk 1 dakika içinde inisiyel bir artmadan sonra tedrici bir azalma oldu ve 30'uncu dakikanın sonunda kontrolün %79,9'una kadar düştü. Kümülatif olarak tatbik edilen sonraki dozlarda doza bağımlı olarak kalp atış sayısında bir artma oldu ve maksimum artma birinci dakika içinde görüldü. Bundan sonra atış sayısı tedrici olarak azaldı.



Şekil 11: Kronik kanüllü anestezişiz köpeklerde pentazosinin etkilerini göstermektedir. SOL: Solunum, AKB: Arteriyel kan basıncı.

Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı 1 mg/kg pentazosinden sonra 1 ve 3'üncü dakikalarda hafif yükseldikten sonra kontrol seviyeye hatta kontrolün altına düştü. Diğer dozlarda ise hem sistolik kan basıncı ve hem de diyastolik kan basıncında ilk 3 dakika içinde maksimum bir yükselmeden sonra tedrici olarak düştü ve 30.uncu dakika sonunda seviye hala kontrolün üzerinde idi. Şekil 12 de pentazosinin kümülatif dozlarını solunum üzerine etkisi grafik halinde gösterilmektedir. Şekil 12 A 1 mg/kg pentazosinin solunum üzerine etkisini göstermektedir. Görüldüğü gibi ilk bir dakika içinde solunum frekansında bir azalma olmakta ve sonra eski seviyesine dönmektedir. Şekil 12 B 2 mg/kg ve Şekil 12 C 3 mg/kg pentazosinin solunum frekansında yaptığı değişimleri göstermektedir. Bildirilen dozlarda solunum frekansındaki değişimler birbirine uymayan bir seyir takip etmektedir. Sıçanlarda olduğu gibi köpeklerde de pentazosinin solunum frekansına bariz bir depresif etkisinin olmadığı ancak ilaçtan sonra ilk dakikalarda deneylerin çoğunda gerek solunum frekansının amplitüdü gerekse frekansında bir azalma ve 5-10 saniye süren apneler görüldü.



Şekil 12: Pentazosinin anestezişiz köpeklerde solunum üzerinâ etkisini göstermektedir. A: 1 mg/kg, B: 2 mg/kg, C: 3 mg/kg

TABLO XIII

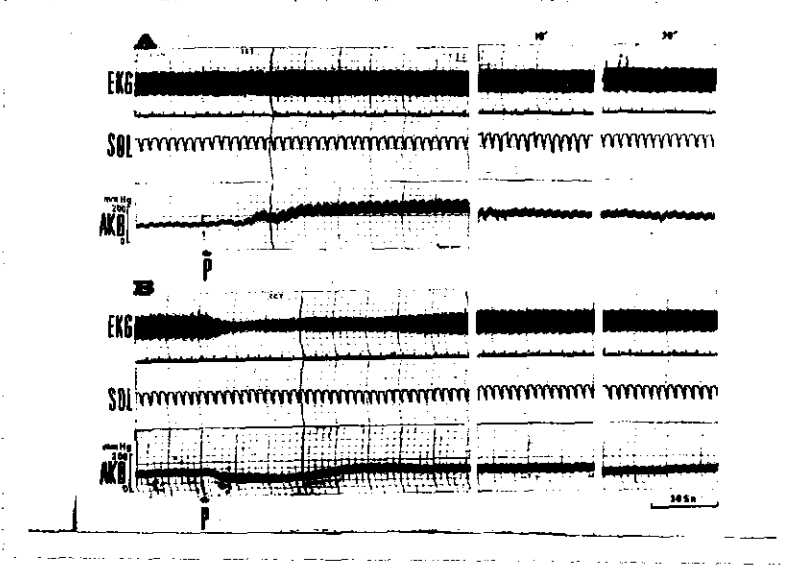
Anestezişiz köpeklerde i.v. verilen pentazosinin kalp atış sayısı, sistolik kan basıncı, ve diyastolik kan basıncı üzerinde husule getirdiği değişmeler:

| | Doz mg/kg i.v. | Pentazosin enjeksiyonundan sonra geöen süre (dak.) | | | | |
|------------|----------------------|---|------------|------------|-----------|---|
| | | 1 | 3 | 10 | 30 | n |
| KAS | 1 | * 106.0±4.1 | 94.6±22 | 83.7±2.6 | 79.9±2.3 | 6 |
| | +2 | 148.0±14.6 | 145.0±11.5 | 118.3±9.3 | 101.2±5.5 | 6 |
| | +3 | 180.2±10.0 | 176.5±17.8 | 139.8±12.6 | 111.6±4.7 | 5 |
| SKB DKB | 1 | 107.1±6.0 | 103.5±3.6 | 98.1±3.6 | 99.5±1.1 | 6 |
| | | 113.9±6.3 | 105.5±3.6 | 93.0±3.3 | 94.5±3.6 | |
| | +2 | 136.7±8.8 | 132.2±10.0 | 124.2±8.4 | 108.0±4.6 | 6 |
| | | 148.0±10.4 | 141.1±15.1 | 125.5±10.8 | 106.5±4.5 | |
| | +3 | 144.1±6.6 | 148.5±8.2 | 127.7±10.0 | 104.3±5.4 | 5 |
| | | 151.4±12.8 | 158.2±3.2 | 133.9±4.8 | 111.8±5.8 | |

* Değerler ilaötan önceki kontrol değerlerin yüzdesi olarak alınmıştır. (ortalama±S.H.) KAS:kalp atış sayısı, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı.

3-Sabit hacim ve frekanslı(16/dak.) suni solunum altında galamin 2mg/kg i.v.) ile felcedilmiş kronik kanüllü anestezişiz köpeklerde pentazosinin etkileri.

a-Anestezişiz köpeklerde pentazosin enjeksiyonundan sonra görülen solunum değişmelerinin ilacın arteriyel kan basıncı ve kalp atışsayısına olan etkilerinin meydana gelmesinde bir katkısı olup olmadığını araştırmak için kronik kanüllü köpekler 2mg/kg i.v. galamin'le felç edildikten sonra hemen sabit hacim ve frekanslı suni solunuma alındı. Kalp atış sayısı ve



şekil 13:Galamin'le felcedilmiş köpeklerde :A-pentazosin,B-heksame-
tonyumdan sonra aynı doz pentazosinin etkilerini göstermektedir.
SOL:solunum,AKB:arteryel kan basıncı.

kan basıncı kayıtları için gerekli hazırlıklar yapıldı.Hayvanın iyice sakinleşmesi ve parametrelerin stabil hale gelmesi için bir süre beklendi.. 1 dakikalık kontrol traseleri alındıktan sonra 3mg/kg i.v.pentazosin en- jekte edildi.1,3,10 ve 30'uncu dakikalarda birer dakikalıktraseler kay- dedildi(Şekil 13A) Tablo 14'te gösterildiği gibi kalp atış sayısı ve sis- tolik ve diyastolik kan basıncı daha önce anestezisiz köpeklerde yapılan deneylerde gösterildiği şekilde artmalar gösterdi.Ancak ilaçtan sonra ilk anda sistolik ve diyastolik kan basıncında inisiyel bir düşme (Faz 1) ve bunu takiben 1-3 dakikada maksimuma varan bir yükselme gö- rüldü.Kan basıncında görülen bu inisiyel düşme muhtemelen ilacın kalp de yaptığı inisiyel bir depresyona bağlıdır ve EKG'de görülen elektriksel aktivitedeki azalma ve kobay izole atriyumlarında gösterdiğimiz inotrop menfi etkilerle desteklenmektedir.Bundan sonra görülen etki ise büyük sir intimalle indirekt yoldan sempatik sistemle olan bir etkileşmeye bağlı olabilir.

b-Galaminle felcedilmiş ve suni solunuma alınmış anestezisiz köpeklerde pentazosin-heksametonyum etkileşmesi ;

Şayet pentazsin gerçekten periferik sempatik dokularla etkileşmek suretiyle tesir gösteriyorsa,bu etkinin santral olarak mı,yoksa pe- riferik olarak mı meydana geldiğini ortaya koymak için galamin'le fel- cedilmiş ve suni solunuma alınmış hayvanlara pentazosinden 12 dakika önce 10 mg/kg i.v. heksametonyum verildi.Ancak inisiyel vasküler kollapsi önlemek için heksametonyum fraksiyone olarak verildi.

TABLO XIV

Galamin'le (2mg/kg i.v.) felcedilmiş anestezisiz köpeklerde talp atış sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerinde pentazosinin etkileri ve pentazosin-heksametonyum, pentazosin-nalokson etkileşmesi.

| Önceden verilen ilaç | 3mg/kg Pentazosin enjeksiyonundan sonra geçen süre (dak) | | | | | | |
|-------------------------------|--|-----------|-------------|------------|------------|------------|---|
| | FAZ:1 | 1 | 3 | 10 | 30 | n | |
| C ₆ | KAS | — | 124.8±7.4 * | 121.8±12.3 | 107.2±5.2 | 97.7±1.0 | 3 |
| | SKB | 91.7±12.3 | 143.7±13.0 | 149.2±32.0 | 126.7±14.0 | 110.6±15.0 | 3 |
| | DKB | 86.2±11.4 | 139.4±13.6 | 136.7±23.3 | 119.8±12.0 | 103.3±11.7 | |
| C ₆ — 10mg/kg i.v. | KAS | — | 83.1±3.2 | 82.6±7.9 | 83.5±7.2 | 86.8±5.2 | 3 |
| | SKB | 74.0±5.5 | 90.8±1.4 | 105.8±19.7 | 99.8±17.0 | 93.1±10.0 | 3 |
| | DKB | 65.3±13.2 | 100.2±8.8 | 105.6±9.9 | 103.0±4.1 | 95.7±8.1 | |
| N—0.3mg/kg i.v. | KAS | — | 121.0±4.9 | 112.2±6.4 | 101.2±7.8 | 91.3±3.9 | 3 |
| | SKB | 74.2±3.1 | 149.9±17.6 | 125.5±17.0 | 113.5±6.6 | 97.1±9.9 | 3 |
| | DKB | 73.1±5.9 | 133.9±17.1 | 118.7±14.0 | 107.1±6.3 | 91.4±5.4 | |
| C ₆ -P | KAS | — | <0.005 | <0.05 | <0.05 | >0.10 | p |
| | SKB | >0.20 | <0.05 | >0.20 | >0.10 | >0.30 | |
| | DKB | >0.20 | >0.50 | >0.20 | >0.30 | >0.60 | |
| N-P | KAS | — | >0.70 | >0.60 | >0.60 | >0.05 | p |
| | SKB | >0.30 | >0.80 | >0.60 | >0.50 | >0.50 | |
| | DKB | >0.40 | >0.90 | >0.60 | >0.40 | >0.40 | |

* Gösterilen değerler ilaçtan önceki değerlerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir (ortalama ± S.H.). KAS: kalp atış sayısı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, C₆: heksametonyum, N: nalokson

12'inci dakikada kontrol trasesi alındıktan sonra 3 mg/kg i.v. pentazosin zerkedildi.Şekil 13'te görüldüğü gibi arteriyel kan basıncında görülen inisiyel düşme daha uzun sürdü ve sekonder yükselme esnasında seviye kontrolün pek üstüne çıkmadı.(Tablo 14)

Aynı şekilde kalp atış sayısında da tek başına pentazosin verilen deney hayvanlarında görülen artma husule gelmedi. Bilakis 3'üncü dakikada maksimuma ulaşan bir azalma müşahade edildi.Kalp atış sayısında görülen bu azalma kobay izole sol atriyumlarındaki neticelere uymakta ve muhtemelen ilacın direkt kendi etkisini etksettirmektedir.

Tablo 14'te görüldüğü gibi heksametonyundan önce ve sonra pentazosine verilen cevaplar istatistiki olarak karşılaştırıldı. Kalp atış sayısında heksametonyundan sonra azalma 1,3, ve 10'uncu dakikalar için signifikan bulundu($p < 0.05$).Sistolik ve diyastolik kan basıncında görülen ve faz 1 olarak belirlenen inisiyel düşme heksametonyundan sonra potansiyelize oldu fakat ardaki fark istatistiki olarak signifikan bulunmadı.Birinci dakikada heksametonyundan önce ve sonra pentazosine verilen sistolik kan basıncı cevapları arasındaki farksignifikan bulundu($p < 0.05$),buna karşılık diyastolik kan cevaplarındaki fark signifikan bulunmadı.($p > 0.05$).Diğer dakikalar için de sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında görülen farklar signifikan değildi.Ancak ortalamalar arasındaki farklar büyük olmasına rağmen sonuçların signifikan olmaması muhtemelen deneylerde yaş,cins,kilo ve tür bakımından homojen bir hayvan gurubu temin edilememesine bağlı olmalıdır.Böylece sonuçlar arasında büyük varyasyonlar olmakta ve istatistiki değerlendirmeyi menfi yönde etkilemektedir. Ayrıca deney sayısının az olması da ikinci bir ihtimal olarak karşımıza çıkmaktadır.

c- Anestezi ve galeminle felç edilmiş suni solunum altındaki köpeklerde pentozosin nalokson etkileşmesi:

Bu seri deneylerde kronik kanüllü köpekler 2 mg/kg i.v. galeminle felç edildikten sonra suni solunum tatbik edildi. (16/dak.) Kalp atış sayısı ve arteriyel kan basıncı kaydı için gerekli hazırlık yapıldıktan sonra önce 3 mg/kg i.v. pentozosini takiben 1,3,10, ve 30'cu dakikalarda cevaplar kaydedildi. Mütakiben 0.3 mg/kg i.v. yoldan nalokson verildi ve 10 dakika sonra aynı doz pentozosin verilerek cevaplar kaydedildi. Naloksondan önce ve sonra pentozosine verilen cevaplar karşılaştırıldı ve cevapların ortalamaları arasındaki fark sikkifikan bulunmadı. Ancak naloksondan sonra Tablo 14'de gösterildiği gibi Faz 1 de artma oldu ve bu fazdan sonraki zamanlara ait değerlerde azalma görüldü. Buna göre naloksonun pentozosinin kalp atış sayısı ve kan basıncı üzerine olan etkilerininin zayıf bir inhibitörü olduğu söylenebilir.

4- Anestezi altındaki köpeklerde pentozosinin miyokart kontraktilesi aortik kan akımı, kalp atış sayısı ve arteriyel kan basıncına etkileri:

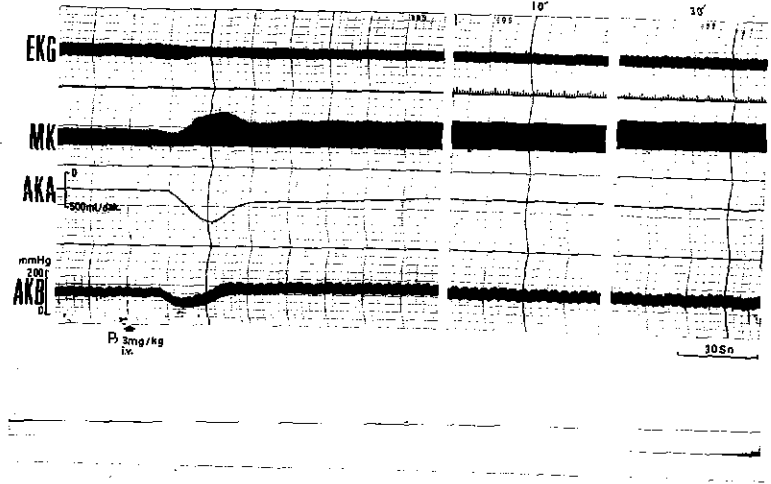
30 mg/kg sodyum pentobarbitalle anesteziye edilmiş köpekler metod kısmında bahsedildiği gibi miyokart kontraktilesi, kalp atış sayısı, aortik kan akımı ve arteriyel kan basıncı kaydı için hazırlandı. Bu parametreler stabil hale gelene kadar beklendi. Ayrıca spontan solunumun yaptığı düzensizliği ortadan kaldırmak için 2 mg/kg i.v. galeminle çizgili kas felci yapıldı. 1 dakikalık kontrol traselerinden sonra 3 mg/kg i.v. pentozosin zerk edildi ve 1,3,10, ve 30'cu dakikalarda ilaca verilen cevaplar kaydedildi. (Şekil 14) Tablo 15'de görüldüğü gibi kalp atış sayısında bir artma oldu. Miyokart da ilaca karşı başlandıçta 2 fazlı bir cevap gelişti. Faz 1 genellikle ortalama 14'üncü saniyede miyokart kontraktilesindeki düşmeyi göstermekteydi. Faz 2 ise Faz 1 den sonra miyokart kontraktilesinde görülen yükselmeyi ifade etmekte olup ortalama 42'inci saniyede maksimuma ulaşmıştır. Bundan sonra kontraktilesi tedricen azalmasına rağmen genede 30'uncu dakikada kontrolün üzerinde idi. Aortik kan akımı ortalama 33'üncü saniyede maksimum bir artma gösterdi. ve tedrici olarak azalaraktan kontrole yaklaştı. Bununla beraber 30'uncu dakikada ile kan akımı halen kontrol değerinin üzerinde idi. Arteriyel kan basıncı ortalama 21'inci saniyede maksimum bir düşme gösterdi (Faz 1). Bundan sonra artarak birinci dakikada maksimum değeri olan %15,5-16'ya ulaştı.

TABLO XV

Pentobarbital (30 mg/kg i.v) ile anesteziye edilmiş köpeklerde pentazosin (3 mg/kg i.v)'in kalp atış sayısı (KAS), miyokart kontraktili-tesi (MK), Aortik kan akımı (AKA), ile sistolik kan basıncı (SKB) ve Diyasolik kan basıncı (DKB)'ında yaptığı değişimler.

| | Doz mg/kg i.v. | Pentazosin enjeksiyonundan sonra geçen süre (dak.) | | | | | | |
|------------|----------------------|--|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| | | FAZ:1 | FAZ:2 | 1 | 3 | 10 | 30 | n |
| KAS | 3 | — | — | 114.6±11.0* | 112.8±17.0 | 120.4±16.2 | 116.0±17.0 | 2 |
| MK | 3 | n=4 72.9±19.0 $\bar{x}=14''$ | 16.78±2.2 $\bar{x}=4.2''$ | 14.41±9.5 | 13.28±16.1 | 13.15±19.3 | 13.30±24.1 | 3 |
| AKA | 3 | n=4 215.6±33.3 $\bar{x}=33''$ | — | 15.96±1.8 | 11.46±2.5 | 12.15±2.2 | 12.16±8.6 | 3 |
| SKB DKB | 3 | 74.1±4.1 56.8±7.2 $\bar{x}=21''$ | n=5 — | 11.69±6.3 11.55±6.9 | 11.43±7.1 11.39±7.3 | 11.27±5.8 11.02±4.3 | 10.61±7.2 11.02±4.3 | 3 |

* Değerler ilaçtan önceki kontrol değerlerinin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. (ortalama ± S.H.)



Şekil 14: Anesteziye köpeklerde pentazosinin etkisini göstermektedir. MK: Miyokart kontraktilesi, AKA: Aortik kan akımı, AKB: Arteriyel kan basıncı.

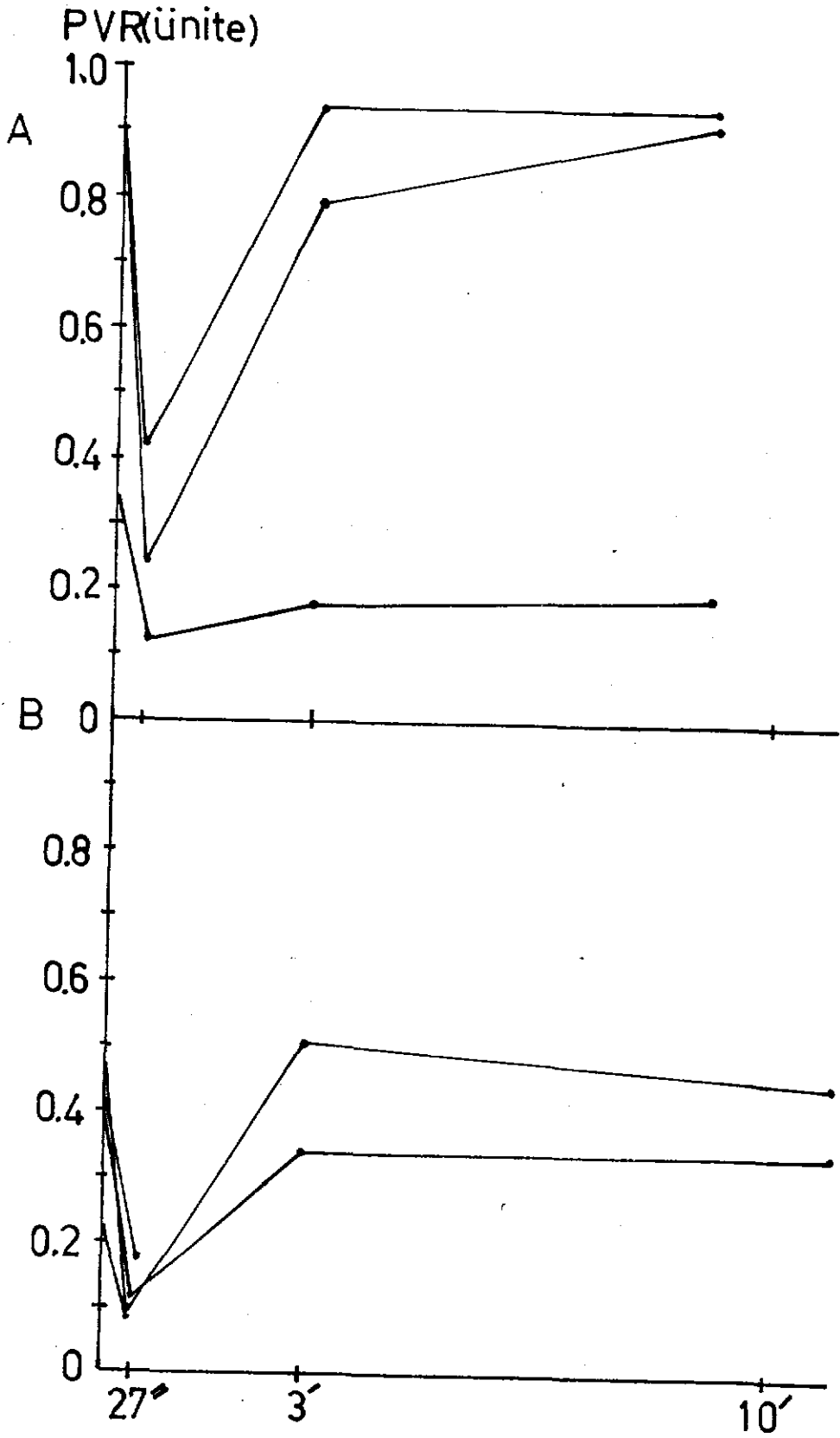
Ancak kalp atış sayısı ve arteriyel kan basıncı cevapları anesteziye hayvanlarda olduğu kadar bariz değildi. Bu deneylerde pentazosinden önce ve sonra 1 gama/kg adrenalin verilen cevaplar kaydedildi. Miyokard kontraktilesinde adrenalinin yaptığı artma pentazosinden sonra fazlaladı. Bu bulgu spontan atan kobay atriyumlarında pentazosin-adrenalin arasındaki etkileşmeyi teyit eder mahiyette idi. Adrenalinle bağlı aortik kan akımındaki inisiyel artma ise pentazosinden sonra süprese oldu. Adrenalinle bağlı kan basıncı cevaplarında ise bir değişme olmadı.

Aynı deneyde pentazosinin periferik vasküler rezistans (P.V.R.)'a etkisinde hesaplandı. Buna göre Şekil 15'de görüldüğü gibi (Şekil 15B) ortalama 27'inci saniyede P.V.R. ta maksimum bir düşme husule geldiği ve bu düşmenin kısa zamanda tersine döndüğü tesbit edildi. Aortik kan akımındaki maksimum artma, miyokart kontraktilesi ve kan basıncının Faz 1'leri ile senkron olarak meydana geldiğinde kan akımındaki artmanın bu Faz'larla yakın ilgisi olabileceği düşünüldü.

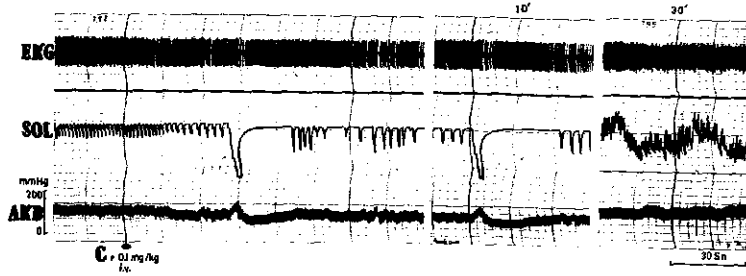
B- Siklazosin:

1- Kronik kanüllü anesteziye köpeklerde siklazosinin kalp atış sayısı solunum ve arteriyel kan basıncına etkileri:

Köpek tıpkı pentazosinle ilgili deneylerde tarif edildiği şekilde deneye hazırlandı ve hayvanın sakinleşmesi için belli bir bekleme periyodundan sonra 1 dakikalık kontrol cevapları alındı ve arkasından 0.1 mg/kg ve müteakiben 0.3 mg/kg i.v siklazosin zerkedildi. 1,3,10, ve 30'uncu dakikalarda ilaca verilen cevaplar kaydedildi. (Şekil 15)



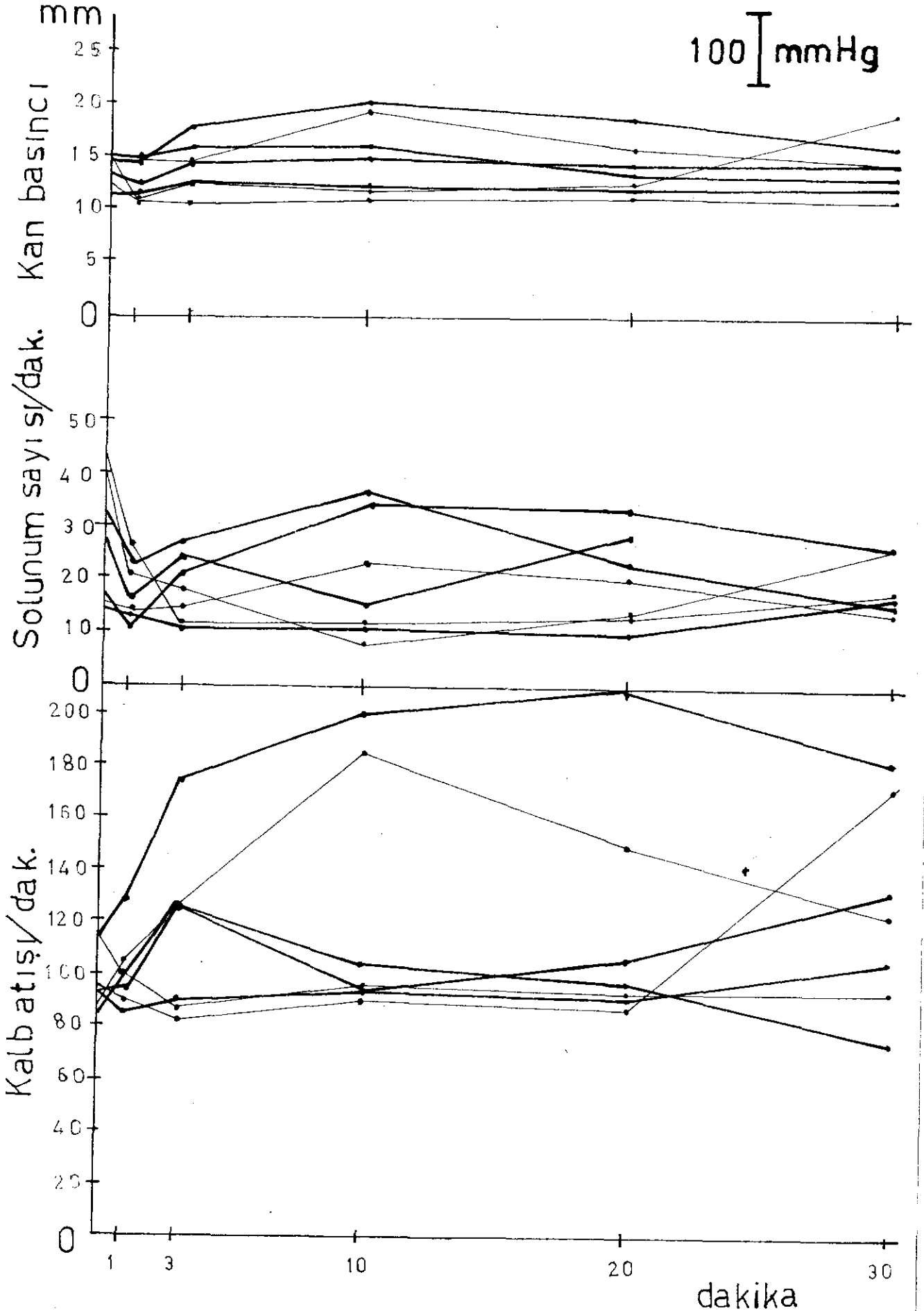
Şekil 15: Anestezi altındaki köpeklerde pentazosin(B) ve sikkazosin(A) in periferik vasküler rezistans üzerine etkilerini göstermektedir.



ŞEKİL 16: Anestezisiz köpeklerde siklozosinin etkileri
SOL: Solunum, AKB: Arteriyel kan basıncı,

Ancak bazı köpeklerde ilaçtan hemen sonra bazılarında ise 15-20 dakika sonra bir huzursuzluk, kıvılcama, ses çıkarma, titremeler, gözlerde midriyazis, etrafa ürkek ürkek ve bir şey görüyormuş gibi bakma, poligrafın düğmelerinin açılıp kapanması esnasında çıkan sese sıçrama şeklinde reaksiyon göstermesi gibi bir takım beheyoral değişimler nedeniyle kalp atış sayısı ve solunum ile kan basıncında düzensiz değişimler olduğundan neticeleri bir tablo altında toplamak mümkün olmadı. Neticeler bir grafikte gösterilmeye çalışıldı. (Şekil 17)

Bu şekilde görüldüğü gibi siklozosinin kardiyovasküler ve solunum üzerine olan etkileri pentozosin kadar bariz değildir. Kan basıncında ilaçtan hemen sonra hafif bir düşme ve bunu takiben bir yükselme oldu. Ancak bu yükselme hiç bir deneyde pentozosinde olduğu kadar fazla değildi. Yine kalp atış sayısında da siklozosine bağlı yükselme pentozosin kadar değildi. Ancak grafik de kalp atış sayısında görülen dramatik yükselmeler köpeklerin eksite olduğu zamanlara isabet etmektedir. Bir deneyde 3 mg/kg gibi yüksek doz siklozosin i.v olarak verildi. İlaçtan sonra önce hayvanda bir noktaya sabit bir şekilde bakma, sonra baş hareketlerinde artma ve eksitasyon belirtileri görüldü. 90'ıncı dakikadan sonra hayvan deney atelinden çıkarıldığında arka ayaklar fleksiyon durumunda ve akinezi hali mevcuttu. Ön ayaklar baş ve boyun görünüşe göre normaldi. Ayrıca hayvanda tipik sarhoşluk tablosu ve ataksi mevcuttu. Takriben yarım saat sonra arka ayaklardaki eksitasyon kuvvetlenmeye ve hayvan arka tarafına yerdön kaldırmaya başladı. Deney hayvanlarında ilaçtan sonra eksitasyon belirtilerinin görülmesi ilacın bildirilen antidepressan etkilerini teyit eder mahiyette idi. Ancak ilaçtan sonra her ikidozda da solunum frekansında inisiyel bir azalmakta ve bundan sonra solunum frekansının seyri köpekten köpeğe değişmekte idi.

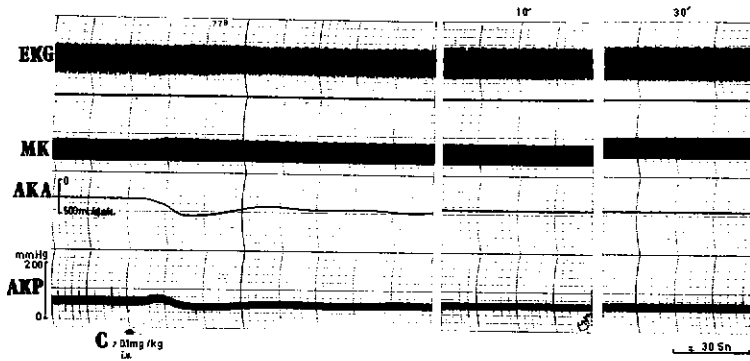


Şekil 17: Siklazosinin anestezişiz köpeklerdeki etkilerini göstermektedir. İnce çizgiler 0.1 mg/kg ve kalın çizgiler 0.3 mg/kg i.v. siklazosine verilen cevapları göstermektedir.

2-Siklazosinin anesteziye köpeklerde KAS, MK, AKA,ve AKB üzerine etkileri:

Aynı pentozosine yapılan deneylerde olduğu gibi deney hazırlanan köpeklere bir dakikalık kontrol traseleri kaydından sonra 0.1 mg/kg ve 0.3 mg/kg siklozosin enjekte edildi, ve her zerkten 1,3,19 ve 30'uncu dakika sonra ilaca verilen cevaplar kaydedildi.(Şekil 18)

Tablo 16 da görüldüğü gibi KAS'da her iki dozla hafif birazalma görüldü. MK'de 0.1 mg/kg siklazosinle ortalama 9'uncu saniyede görülen inişiyal bir düşme (Faz 1) ve sonra 30'uncu saniyede bir yükselme husu- le geldi.



Şekil 18:Anesteziye köpeklerde belirtilen parametrelerde siklazosinin etkileri görülmektedir. MK: Miyokart kontraktilesi, AKA: Aortik kan akını, AKB: Arteriyel kan basıncı

Bundan sonraki dakikalarda kontraktilite kontrol seviyenin hafif altınadıştı. 0.3 mg/kg i.v siklazosin enjeksiyonundan sonra gerek Faz 1 gerek Faz 2 ve gerekse 1,3,ve 10'cu dakikalardaki değerler hafif derecede kontrol seviyenin üzerinde idi. AKA her iki dozda da aşağı yukarı aynı derecede arttı ve ortalama 25 ve 23'üncü saniyelerde maksimuma ulaştı. Birinci dakikanın sonunda ise hemen hemen kontrol seviyeye döndü. AKB ise 0.1 mg/kg i.v siklazosin için 25'inci saniye ve 0.3 mg/kg i.v siklazosin için 23'üncü saniyede maksimuma ulaşan bir düşme gösterdi. Bundan sonra AKB'nin seyri 0.1 mg/kg i.v siklazosinden sonra daima kontrolün altında bir gidiş, 0.3 mg/kg i.v den sonra ise kontrol civarında bir gidiş gösterdi.

TABLO XVI

Pentobarbital (30 mg/kg i.v) ile anesteziye edilmiş köpeklerde siklazosin (0.1 mg/kg ve 0.3 mg/kg i.v)'in niyokart kontraktilitesi (MK), kalp atış sayısı (KAS), Aortik kan akını (AKA), ile sistolik kan basıncı (SKB), ve Diyastolik kan basıncı (DKB) üzerinde yaptığı değişimler.

| | Doz mg/kg i.v. | Siklazosin enjeksiyonundan sonra geçen süre (dak.) | | | | | | |
|-----|----------------------|---|---------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|---|
| | | FAZ:1 | FAZ:2 | 1 | 3 | 10 | 30 | n |
| KAS | 0.1 | — | — | 1010±0.6* | 99.7±21 | 96.1±0.8 | 94.7±2.2 | 3 |
| | +0.3 | — | — | 1015±3.7 | 97.5±4.7 | 98.3±1.8 | 97.0±2.6 | 3 |
| K | 0.1 | 93.7±4.2 $\bar{x}=9^\circ$ | 102.3±3.6 $\bar{x}=30^\circ$ | 95.6±2.8 | 98.4±1.6 | 95.6±2.8 | 93.7±4.2 | 3 |
| | +0.3 | 101.9±3.6 $\bar{x}=9^\circ$ | 103.5±5.1 $\bar{x}=30^\circ$ | 107.3±3.0 | 104.4±4.4 | 104.4±2.8 | 95.4±2.3 | 3 |
| KA | 0.1 | 199.6±39.0 $\bar{x}=25^\circ$ | — | 95.6±24.9 | 114.2±23.3 | 106.5±20.9 | 110.7±21.5 | 3 |
| | +0.3 | 198.2±44.1 $\bar{x}=23^\circ$ | — | 100.3±6.5 | 104.7±4.7 | 109.2±11.1 | 104.4±7.4 | 3 |
| KB | 0.1 | 70.3±5.0 67.9±2.5 $\bar{x}=25^\circ$ | — | 88.3±3.7 87.4±5.6 | 89.1±4.6 89.2±6.0 | 89.7±6.6 96.8±5.3 | 93.0±4.1 94.1±4.0 | 3 |
| | +0.3 | 76.5±5.9 61.5±7.8 $\bar{x}=23^\circ$ | — | 101.6±1.6 102.6±4.3 | 99.7±4.0 100.6±4.1 | 102.6±3.1 102.2±5.4 | 102.6±3.1 100.1±8.4 | 3 |

* Değerler ilaçtan önceki kontrol değerlerini yüzdesi olarak ifade edilmiştir. (Ortalama \pm S.H.)

Tablo 16'nın tetkikinden de anlaşılacağı gibi siklazosinin anesteziye köpeklerdeki kardiyovasküler etkilerinin genellikle zayıf derecede olduğu görüldü. Ancak aort kanakımındaki inisiyel artıma ve AKB'deki inisiyel düşme gayet barizdi.

Bu deneylerde de periferik vasküler rezistans (PVR) hesaplandı ve ilacın bizzat vasküler seviyedeki etkileri de gösterilmeye çalışıldı. Şekil 15' e görüldüğü gibi siklazosinde pentazosin gibi ortalama 27'inci saniyede PVR'de maksimum bir azalma yaptı ve 3'cü dakikada ise PVR hemen hemen normale döndü. Periferik vasküler rezistansdaki bu inisiyel azalma ile aort kan akımındaki maksimum artmanın ilaçtan sonra hemen hemen senkron olarak husule gelmesi aort kan akımındaki artmanın vasküler rezistansdaki azalmaya bağlı olduğunu düşündürdü. Bu sırada arteriyel kan basıncı düşmüş idi.

Aynı deneylerde siklazosin'in dozlarında önce ve sonra 1 gama/kg i.v adrenalin verilen cevaplar üzerindeki etkisi araştırıldı. Kaydedilen parametreler üzerinde siklazosinin istatistiki bakımdan siknifikan bir değişme yapmadığı tesbit edildi.

TARTIŞMA

Şimdiye kadar pekçok araştırmacı bilhassa klinik bakımdan yan tesirleri az olan pentazosinin kardiyovasküler ve solunum üzerine olan etkilerinin temel mekanizmalarını izah etmek için gerek insan gerekse hayvanlarda geşitli deneyler yapmışlardır. Pentazosinin bazı hususlarda morfinin etkilerinde rolü olan mekanizmalardan farklı mekanizmalarda tesirlerini husule getirebileceği üzere fikir birliği vardır (Stephen 1971) Dewey ve diğeri 1967 beyin dilimlerinde yaptığı çalışmalarda gerek pentazosin ve gerekse siklazosinin antikolinesteras aktiviteye sahip olduklarını siklazosinin ise hafif dercede asetiltiyokolin'i inhibe ettiğini göstermişlerdir. Harris ve diğeri (1967) "tail-flick" testinde inaktif olan narkotik antagonistlerin fizostikmin ve oksotremorin muvacehesinde etkili duruma geldiklerini göstermişlerdir. Stephen (1970) beyin homojenatlarında yaptığı çalışmalarda pentazosinden sonra beyin monaaminlerinde bir artma olduğunu gösterdi. Tammisto (1971) yaptığı klinik araştırmalarda pentazosinden sonra plazma kateşolamin seviyesinde %100 bir artma olduğunu gösterdi. Bu bulgular ve Mulé (1971)'nin yaptığı distribüsyon çalışmalarında i.m. ve i.v. tatbik edilen pentazosinin en fazla konsantre olduğu dokular arasında sürrenallerin bulunması bu ilaçların kardiyovasküler etkilerinde kolinerjik ve adrenerjik mekanizmaların rolü olabileceği akla getirmektedir. Bizim izole kobay atriyumları seviyesinde yaptığımız çalışmalarda gerek pentazosin gerekse siklazosin spontan atan preparatta atış frekansında doza bağımlı olarak ve yavaş gelişen bir azalma husule getirdi. Bu etki :

- 1) Dewey'in beyin dilimlerinde gösterdiği gibi antikolinesteraz bir etkinin sonucu olabilir.
- 2) Muskarinik reseptörler üzerine olan direkt bir etki olabilir.
- 3) Beta reseptörlerin blokajına bağılı olabilir
- 4) Son olarak da ilacın direkt nonsepesifik etkisine bağılı olabilir.

Bu ihtimalleri verifiye etmek için bir kısım deneylerde ara-

pentazosin ve siklazosinin bu etkileri üzerine atropinin tesiri araştırıldı fakat atropinden önce ve sonra kaydedilen cevaplar arasındaki fark signifikan bulunmadı. Buna dayanarak ilaçların negatif kronotrop etkisinde kolinerjik bir mekanizmanın rol oynamadığı sonucuna varıldı. Adrenerjik sistemle olabilecek bir etkileşmeyi ortaya koymak üzere gene spontan atan preparatta adrenalin cevapları üzerine pentazosinin tesirleri araştırıldı. Pentazosinden önce ve sonraki cevaplar karşılaştırıldığında adrenaline verilen cevaplarda pentazosinden sonra bir artma görüldü ve istatistiki olarak signifikan bulundu. Adrenalin tesirini önlememesi pentazosinin beta reseptörler üzerinde bloke edici etkisinin olması ihtimalini ortadan kaldırdı. Böylece ilaçların etkilerinde adrenerjik sistemde bir etkileşmede bertaraf edilmiş oldu. Spontan atan atriyumlarda ilaçtan sonra atış frekansında görülen azalmanın muhtemelen ilağın direkt etkisine bağılı olabileceği sonucuna varıldı. İlhan (1973) frenik sinir-diyafragma preparatı ve civciv biventer servisis pereparatında pentazosinin indirekt (sınır) ve direkt kas tenbihi ile husule getirilen tuviçleri inhibe ettiğini ve bunun nonspesifik depresan bir etkiye bağılı olabileceğini iddia etti. Bu etkinin yerinin eksitasyon-kontraksiyon keneti olabileceği düşünülebilir. Aynı tip depresan etki izole kalpte sinüs düğümünde impuls jenerasyonu üzerinde ve miyokartta eksitasyon-kontraksiyon keneti üzerinde husule gelebilir. Bu etkiler benzamorfan türevleri ilaçların membrandan kalsiyum aşığa çıkmasını ve geçişini inhibe etmeleri sonucu husule gelebilir. Aynı deneylerde bir narkotik antagonist olan nalorfinden önce ve sonra bu iki ilağa verilen cevaplar karşılaştırıldı ve aradaki fark signifikan bulunmadı. Stephen (1971) sıçanlarda pentazosinin yaptığı lokomotor aktivite akışını bir narkotik antagonist olan naloksonun önlemediğini buna karşı alfametil tirozinin ise tamamen antagonize ettiğini gösterdi. Elektriksel tenbihle çalıştırılan izole kobay sol atriyumlarında bilhassa pentazosinde bariz olmak üzere kontraktivite de ikili bir etki husule geldi. Pentazosinden sonra kontraktivite de ortalama birinci dakikada maksimuma varan bir artma oldu. ve aynı doz tekrarlandığında bu etki tekrar husule gelmedi. Düşük konsantrasyonlarda görülen artma muhtemelen beta reseptörlerin stimülasyonuna bağılı değildir. Çünkü spontan atan kalpte pentazosin pozitif kronotrop bir etki husule getirmemiştir. Pentazosin ve siklazosinin miyokard hücrelerinde eksitasyon-kontraksiyon kenetinde inhibisyonun önce başlangıçta bir fasilatasyon yapması muhtemeldir. Aynı dozun müteakip tatbikinde bu etkinin görülmemesi taşiflaksi ile izah edilebilir. Ancak hangi mekanizma ile oluştuğunu izah etmek güçtür.

yine spontan atan kobay atriyumları ve elektriksel tenbihle çalıştırılan sol atriyumlarda inotrop ve kronotrop menfi etkileri bildirilen adenosin ve asetilkolin cevaplarının aynı etkilere sahip olduğu gösterilen pentazosin ve siklazosinle ne yönde etkileneceği araştırıldı. Stafford (1966) adenosinin kobayda kalp bloku, kedi yavrusu kalbinde koroner dilatasyon ve barsaklarda relaksasyon yaptığını bildirdi. Küçüküseyin ve Kayaalp (1973) kobay atriyumlarında adenosinin negatif inotrop ve kronotrop etkisinin dipiridamol ve lidoflazin tarafından potansiyalize edildiğini gösterdiler. Pentazosin son iki ilaın aksine adenosin ve asetilkolinin kardiyak etkilerini antagonize etmektedir. Asetilkolin için elde edilen bu bulgular Fagarty (1972) in kobay barsağında pentazosinin asetilkolinin nonkompetitif bir inhibitörü olduğu yolundaki müşahedesine uymaktadır. Pentazosinin adenosinin izole kalbdeki etkilerini signifikan bir şekilde antagonize etmesinin sebebini halihazırdaki bulgular muvacehesinde izah etmek güçtür. Bu konuda ileride çalışılacaktır. Böyle bir müşahedede pentazosinin negatif inotrop ve kronotrop etkisinde endojen adenosin ile etkileşmeye dayanan bir mekanizmanın geçerli olmadığını telkin etmektedir. Böyle bir etkileşme dipiridamol ve lidoflazin kardiyak etkilerinde rol oynayabilir (Küçüküseyin, ve Kayaalp, 1973). Anestezisiz köpeklerde pentazosinden sonra başlangıçta kan basıncında bir düşme oldu ve bunu takiben bariz bir yükselme husule geldi. Bu arada kalb atış sayısında ileri derecede bir artma görüldü. Kan basıncında enjeksiyonu takiben görülen inisiyel düşme ilaın kalbde yaptığı direkt nonspesifik depresan bir etki sonucu olması muhtemel görüldü. Zira i.v. verilen pentazosin ve siklazosin kalbe eriştikten sonra ilk sirkülasyonunda koronerler vasıtasıyla kalbe büyük konsantrasyonda ulaşmakta ve bu nedenle bu ilaın için iddia ettiğimiz direkt depresan etki sonucu kalbde geçici bir inhibisyon ve buna bağlı olarak kan basıncında düşme olduğu sonucuna varıldı. Bu olay pentazosinin invitro deneylerde husule getirdiği direkt nonspesifik etkinin bir analogu gibi mütalaa edilebilir. Bu inisiyel fazdan sonra kan basıncı ve kalb atış sayısındaki artmadan sorumlu olabilecek şu ihtimaller üzerinde duruldu:

1) Kalb atış sayısındaki artma beta reseptörler üzerine olan stimulan bir etki sonucu olabilir. Ancak izole kobay atriyumları atış frekansında artmadan çok azalma yapması böyle bir ihtimali ortadan kaldıracak mahiyette idi .

2) Santral veya periferik bir etki ile indirekt olarak adrenerjik bir mekanizmayı aktive edebilir. Santral bir etkiyi ekarte etmek için daha önce heksametonyum verilmiş hayvanlarda pentazosin kalb atış sayısı ve kan basıncında bir artma husule getirdi. Bu müşahedeye dayanarak pentazosinin santral etkisi ile adrenerjik sisteme tesir ettiği, presör ve kronotropik etkilerinin bu yolla husule gelmesi muhtemel görüldü. Bu bulgular Kayaalp(1966) in anestezişiz köpeklerde morfin için elde ettikleri neticelere çok benzemekte ve pentazosinle adrenerjik sistem arasındaki bir etkileşmeyi teyid eder mahiyette idi. Buna karşılık anestezişiz sıçanlarda bu ilağın kardiyovasküler etkileri köpeklerde olduğu kadar bariz değildi. Kalb atış sayısında bir azalma olmasına rağmen kan basıncında yine de az bir yükselme görüldü. Bu da muhtemelen tür farkının bir sonucu olabilir. Pentazosinin yaptığı kalbtembihi ve kan basıncı yükselmesi başlangıçta görülen kısa süreli kan basıncı düşmesinin barcreseptörleri etkilemesine bağılı refleks reaksiyonlar olabilir. Heksametonyumla blokağ bu ihtimali teyid ederse de belirtilen kalb tembihi ve presör etkinin inisiyel kan basıncı düşmesine göre uzun sürmesi zikredilen ihtimali desteklememektedir.

Gerek köpeklerde gerekse sıçanlarda pentazosinin solunum üzerine olan etkisi oldukça değışken olarak bulunmuştur. Ancak ilağtan hemen sonra deneylerin çoğunda kısa süren bir inhibisyon ve 5-10 saniye süren apneler müşahede edildi. Bir kısım deneylerde solunum üzerine olan bu değışken tesirin kardiyovasküler etkilerde rolü olabileceğı düşünülerek sabit hacim ve frekanslı suni solunum altında deneyler yapıldı. Bu deneylerde ilaca verilen cevabların pek değışmediğı böylece kardiyovasküler etkilerde solunum depresyonu ve hipoksinin sorumlu tutulamıyacağı sonucuna varıldı. Bu bulgumuz Ahlgren'in %100 oksijen solutarak ve bazal anestezi altında yaptığı deneylerin sonucunu teyid eder mahiyettedir.

Anesteziye köpeklerde yapılan çalışmalarda gerek kan basıncı gerekse kalp atış sayısındaki artma anestezişiz hayvanlarda olan kadar fazla değildi. Buna dayanarak genel anezsezinin pentazosin etkilerini supreze ettiği söylenebilir ve ilağın etkilerinde direkt veya refleks santral etkileşmeyi destekler mahiyettedir.

Buna karşılık kalp kontraktilitesinde dual bir tesir görülür. Bildi-
Faz 1 muhtemelen yine ilâcın direkt nonspesifik depresan etkisine bağ-
lanabilir. Faz 2 esnasında kontraktilitede görülen artma muhtemelen
anestezi altında da sempatik sistemle olan bir etkileşmeye bağlanabi-
lir. Levitsky (1971) köpeklerde pentozosinden sonra miyokard kontrakti-
litesinde bir artma olduğunu ve bu artmanın propranolol'la ortadan kalk-
tığı halde rezorpinizasyonun bu tesiri etkilemediğini müşahade etti ve
buna dayanarak ilâcın beta-reseptör stimulan etkisi olabileceğini iddia
etti. Bu bulgu bizim invitro deneylerdeki bulgularımıza uymaktadır ve
beta reseptörlere olan direkt bir etki pek muhtemel değildir. Aort kan
akımında da ilâca bağlı inisiyel bir artma olmaktadır. Aort kan akımın-
daki bu artma miyokard kontraktilitesinde ve kan basıncında inisiyel
azalma ile senkron olarak meydana gelmektedir. Burada kan akımındaki
artma periferik vazodilatatör bir etkinin sonucu olabilir zira bu esna-
da periferik vasküler rezistans da ileri derecede düşmektedir. Bir kısım
deneylerde adrenalinden sonra aort kan akımında artma oldu ve bu artma
miyokard kontraktilitesi ve kan basıncındaki artma ile aynı anda meydana
geldi. O halde burada aort kan akımında görülen artma sadece perife-
rik vasküler rezistansda görülen azalmaya bağlı değildir, zira aynı an-
da kan basıncında da bariz yükselme görüldü. Aslında kateşölamınlerin
periferik vasküler rezistansı artırdığı bilinmektedir. Burada adrenalinden
sonra görülen aortik kan akımı artışı miyokard kontraktilitesindeki
artmaya bağlı olmalıdır. Siklazosinin aynı deney şartlarında kardiyovas-
küler etkileri pentazosin kadar bariz değildir. Deney esnasında köpekler-
de görülen eksitasyon belirtileri, midriyazis, ve halüsinasyonu hatırla-
tan davranışsal değişimler ilâcın eksita etkisini ve depresip hastalar-
da Abuzzahab (1970) ın bildirdiği antidepressan etkiyi destekler mahiyet-
tedir. Anestezi altındaki köpeklerde her iki ilâctan sonra miyokard
kontraktilitesinde de konrole göre bir artma tesbit edilmiştir. Bu bul-
gu elektriksel tembihle çalıştırılan izole sol atrium preparatlarında
pentazosin ve siklazosinin yaptığı inisiyel kontraktilite artmasına uy-
maktadır.

Netice olarak bu ilâçların kardiyovasküler etkilerinde sempatik sis-
temle olan bir etkileşmenin rolü olabileceği ve bu etkinin santral bir
tesirle husule geldiği görülmektedir. Etkilerde kolinerjik mekanizmalar-
ın katkısının olmayacağı oldukça açıklık kazanmıştır. Ayrıca ilâcın
bizzat direkt nonspesifik bir etkiye sahip olmasında muhtemel görülmek-
tedir. Bu etkinin nonspesifik olarak kabul edilmesinin sebebi nalorfin
ile önlenmesidir.

ÖZET

- 1- Deneyler spontan atan ve elektrikle tenbih edilen izole kobay atriyumlarında , kronik arter ve ven kanüllü olan anestezisiz sıçanlar ve köpeklerde , anestezi altındaki köpeklerde yapılmıştır. Böylece pentazosin ve siklazosinin kardiyovasküler ve solunum üzerine olan etkileri araştırılmıştır.
- 2- İzole kobay atriumlarında bu iki ilaç atış frekansında ve kontraktilitede doza bağlı olarak yavaş gelişen bir azalma yapmıştır. Ancak bu tesir ne atropin nede nalorfinle önlenmemiş buna karşılık pentazosinden sonra adrenalin cevapları potansiyalize olmuştur. Yine bu preparatlarda pentazosin adenozin ve asetilkolin cevaplarını siknifikan olarak bloke etmiştir.
- 3- Anestezisiz köpeklerde ilaçlara bağlı olarak kalp hızında artma kan basıncında inisiyel bir azalmadan sonra bariz yükselme meydana gelmiştir. Presör ve pozitif kronotrop etki heksametonyumla bloke edilmiştir . Ancak sabit hacim ve frekanslı suni solunum tatbik edilen anestezisiz deney hayvanlarında da aynı tesirler müşahade edilmiştir. Köpeklerde siklazosinle yapılan deneylerde eksitasyon ve antidepresan etkisini teyid eder bulgular mevcuttur .
- 4- Anestezi altındaki köpeklerde miyokard kontraktilitesinde ve kan basıncında inisiyel bir düşmeden sonra yükselme ve kalp atış sayısı ile aortik kan akımında bariz artma görülmüştür. Periferik vasküler rezistans çok bariz bir düşme husule getirmiştir.
- 5- İlaçların solunum üzerine olan etkileri değişkenlik göstermektedir. Ancak ilk anda daima bir inhibisyon olduğu söylenebilir.
- 6- Bu bulguların ışığında bu iki narkotik antagonistin kardiyovasküler etkilerinde sempatik sistemle bir etkileşme olduğu ve bu etkileşmenin santral olarak meydana geldiği, buna karşılık kolinerjik sistemle bariz bir etkileşmenin olmadığı iddia edilmiştir. Ayrıca ilaçların etkisinde direkt nonspesifik depresan etkininde mühim rol oynadığı sanılmaktadır.

REFERANSLAR

- ABUZZAHAB, F.S. (1970) The antidepressant properties of cyclazocine. Am. J. Clin. Res., 1, 9
- AHLGREN, E.W. ve STEPHEN, C.R. (1966) Pentazocine. Anaest. Analg., 45, 673
- ANONİM 1. (1971) Pentazocine. Med. Let. Drugs Ther., 11, 41
- ANONİM 11. (1971) Pentazocine. Lancet., 439
- ARCHER, S. ve REES, R.M. Narcotic antagonists and the problems of drug dependence. "Advance in Mental Science 11"de (Edit: Harris, R.S., 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 patient with cancer. Clin. Pharmacol. Ther., 7, 740
- BELVILLE, J.W. Pentazocine. Ann. Int. Med., 67, 1114
- DEWEY, W.L. ve HARRIS, L.S. (1967): Narcotic antagonist-analgesics, effects on brain cholinesterasis. Pharmacologists, .9, 230
- EDY, N.B. (1963) The chemopharmacological approach to the addiction problem., Public Health Reports., 78, 673
- FAGARTY, M. (1970): The effects of pentazocine on cardiovascular system in the rabbits, Brit. J. Pharmacol., 40, 151
- FOLDES, F.F. (1964) The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists., Med. Clin. North Am., 48, 421
- FRANKENDAL, B. ve KJELLGREN, O. (1971) Severe pain in gynecologic cancer. Cancer, 27, 842
- HARRIS, L.S. ve PIERSON, A.N. (1964) Some narcotic antagonists in the benzomorphan series., J. Pharmacol. Exp. Ther., 143, 141
- HARRIS, L.S., DEWEY, W.L. (1969) Narcotic antagonist analgesics: Interaction with cholinergic system. J. Pharmacol. Exp. Ther., 169, 17
- HARRIS, L.S. (1971) Structure-activity relationships. "Narcotic Drugs" da (Edit. Clouët, D.H.) 1. baskı, Plenum Press, New York, 89
- HINSHAV, J.R., HOBLER, K.E., BORJA, A.R. ve SAHLER, C.O. (1966) Analgesic effect of Pentazocine, Am. J. Med. Sci., 251, 95
- HOLTZMAN, S.G. ve JEWETT, R.E. (1971) Some actions of pentazocine on behavior and brain monoamines., Pharmacologists, 13, 263
- HOLTZMAN, S.G. ve JEWETT, R.E. (1971) 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
- ... (1970) ... and ...
- ... (1973) Benzomorphan ...

HUNTER, A.R. ve MAJOR, C.T. (1970): Pentazocine and nikethamide antagonism., J.Pharm.Pharmacol., 22, 719

İLHAN, M. (1973) Benzomomorfan türevi narkotik analjeziklerin gangliyoner ve nöromusküler aşırının üzerine etkileri. Doktora tezi
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

26

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 KAYMAKÇALAN, Ş. (1966) A comparative study of the effects of morphine in unanaesthetized and anaesthetized cats. Brit.J.Pharmacol, 26, 196

KAYAALP, S.O. (1971): Morphine-nalorphine etkileşmesinin periferik sempatik sinir sistemindeki durum., 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 Pharmaci og Chemi., 124, 655

KORNFELD, T.S. (1966): Advances in the management of pain., Clin.Med., 73, 21

KÜÇÜKHÜSEYİN, C. ve KAYAALP, S.O. (1973) Dipiridamol ve lidoflazin kobay izole atriyumlarında adenozin ile etkileşmesi. Yayına hazırlanıyor .

- LEVITSKY, S., MULLIN, E.M., SLOANE, R.E. ve MORROW, A.G. (1971) Experimental evaluation of pentazocine: Effect on myocardial contractility and peripheral vascular resistance *Am. Heart J.* 81, 381
- 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
- MUIE, S.J. (1971): Physiological disposition of narcotic agonists and antagonists. "Narcotic Drugs" da. (Edit.: Clouet, D.H.), 1. baskı, Plenum Press, New York, 99
- MUIE, 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.
- STAFFORD, A. (1966) Potentiation of adenosine and adenine nucleotides by dipyridamole *Brit. J. Pharmacol.* 28, 218
- TABER, R.I., GREENHOUSE, D.D., RENDELL, J.H.K. ve IRWIN, S. (1969): Agonist and antagonist interaction of opioids on acetic acid-induced abdominal stretching in mice., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 169, 29
- TAMMISTO, T., JAATTELA, A., NIKKI, P. ve TAKKI, S. (1971): Effect of pentazocine and pethidine on plasma catecholamine levels., *Ann. Clin. Res.*, 3, 22
- UNNI, V.K.N., McARDLE, L. ve DUNDEE, J.W. (1972): Peripheral and vascular effects of pethidine and pentazocine during trichloroethylene anaesthesia., *Brit. J. Anaest.*, 44, 593

46