

171744

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ENSTİTÜSÜ

MORFİN ANALJEZİSİ VE MORFİN'E TOLERAN  
SIÇANLARIN ABSTİNENS SENDROMU ÜZERİNDE  
6-HİDROKSİDOPAMİN'İN ETKİLERİ.

Dr. İ. Hakkı AYHAN  
(İhtisas tezi)

Ankara  
Mayıs - 1970

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sahife</u>
AFYON VE MORFİN'İN KISA TARİHÇESİ . . . . .	1
MORFİN'İN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ . . . . .	3
GİRİŞ . . . . .	7
MATERYAL VE METODLAR . . . . .	14
SONUÇLAR . . . . .	19
TARTIŞMA . . . . .	26
ÖZET . . . . .	31
REFERANSLAR . . . . .	32

## AFYON VE MORFİN'İN KISA TARİHÇESİ

Opium yani Afyon günümüzden yüzyıllarca evvel kullanılmaya başlanmıştır ve yüzyıllar boyu önemini kaybetmemiş bir bileşiktir. Milattan 9 asır önce Homer "bütün elemli hatıraları kaldıran" bir maddeden bahsetmektedir ki bunun afyon olması çok muhtemeldir. Milattan önce 7. yüzyılda yazılmış Asurî kitabetlerinde bildirildiğine göre tıbbî amaçla afyon kullanılmasına ait en eski bilgiler Sümerlere aittir. Bu kitabetlerde opium'un elde edilmesine ait metodlar da bildirilmektedir ki bu metodlarla bugün kullanılan metodlar arasında önemli fark yoktur. Buna göre henüz olmamış haşhaş bitkilerinin meyvaları sabah erkenden özel bıçaklarla çizilmekte, çıkan süt rengindeki usareler güneşte kurumaya terkedilmekte, kuruduktan sonra da toplanmaktadır. Toplanan bu usare Opium'dur.

Opium ismini ilk defa Romalı Pilinius kullanmıştır. Bu kelime Yunanca bitki usaresi anlamına gelen "Opion"dan alınmıştır.

Eski Yunan ve Roma medeniyetlerinde de afyon ihtiva eden preparatların kullanıldığına dair kayıtlar vardır. Dioskurides'in eserlerinde afyon'a ait ciddi bahisler bulunmaktadır. Hippokrat'ın eserlerinde de haşhaş zikredilmektedir. Galenus bilhassa çocuklarda afyon'un toksik etkilerini göstermiştir.

Eski çağlarda afyon çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. En çok kullanılma yeri ağrı dindirici olarak kullanılmasıdır. İbn-i Sîna afyon'un diyare'de kullanılmasını tarif etmektedir. 9. yüzyılda afyon Araplar tarafından Çin'e de getirilmiş ve burada bilhassa dizanteri tedavisinde kullanılmıştır.

Avrupa'da afyon'u tanıtan ve ciddi bir şekilde ilk defa kullanan Paracelsus'tur (1493-1541). Paracelsus afyon'u Laudanum tentürü

halinde kullanmıştır. Laudanum tentürü günümüzde bile halâ kullanılan bir ilâçtır.

Yeni çağda afyon'un klinik tatbiklerinin ilmî bir şekilde incelenmesini Sydenham'ın afyon'a ait geniş çalışmalarında görüyoruz. Daha sonra Trousseau'da afyon üzerinde geniş çalışmalar yapmıştır.

Afyon'un asırlar boyu tedavide kullanılan şekli yukarıda da bildirildiği gibi ham afyon'dan yapılmış toz, tentür, extre ve elixirler idi. İlk defa 1803 de Almanya'nın Hanover şehrinde genç bir eczacı olan Sertürner, tesir kuvveti preparattan preparata değişmeyen bir afyon hülâsası hazırladı. Daha sonra yine Sertürner 1817 yılında ham afyon'un tesirli bir alkaloidini kristal formunda pürifiye ederek izole etti. Elde ettiği bu alkaloidi Yunan mitolojisindeki rüyalar tanrısı "Morpheus"un ismine izafeten "Morphine" adını verdi.

Morfin molekülünün tam formülü 1925 yılında Gulland ve Robinson tarafından ortaya atıldı. Fakat bu formülün doğruluğu ancak 1952 yılında Gates ve Tschudi tarafından morfin'in total sentezinin yapılması ile kesin olarak ispatlanmış oldu.

Afyon'un farmakolojik olarak aktif bileşikleri alkaloidleridir. Afyon ağırlığının aşağı yukarı % 25'ini alkaloidleri teşkil eder. Bu alkaloidler içinde en önemlisi ve en fazla bulunanı Morfin'dir.

Afyon'un önemli alkaloidleri kimya bakımından iki ana grupta toplanır. Bunlar:

- 1, Fenantren gurubu
2. Benzilizoquinolin gurubu'dur

Fenantren halkası ihtiva eden alkaloidlerden en önemlileri Morfin, Kodein ve Thebain'dir. Isoquinolin halkası taşıyan önemli alkaloidler ise Papaverin, Narkotin (Noskapin) ve Narcein'dir. Bunların dışındaki diğer alkaloidlerin miktarları çok düşüktür.

Bu alkaloidler içinde tıpta en fazla kullanılanı Morfin'dir. Morfin etkisinde yapısındaki fenantren halkasının 3 pozisyonundaki "fenolik" ve 6 pozisyonundaki "alkolik" hidroksil gurupları çok önem taşır. Ayrıca bu guruplarda yapılan değişikliklerle morfin'in bir çok yarı sentetik türevleri yapılabilmektedir.

#### MORFIN'İN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Morfin'in en önemli farmakolojik etkileri Santral Sinir Sistemi üzerine olan etkileridir. En önemli farmakolojik özelliği de ağrı kesici özelliğidir.

Morfin'in Santral Sinir Sistemi üzerine olan etkileri genellikle stimülasyon ve inhibisyon yapan etkilerinin bir karışımından ibarettir. Depressan etkiler önce beyinin yüksek merkezlerinden başlar, sonra aşağılara iner. Böylelikle santral sinir sistemi aktivitesi deprese olur. Bu depresyon genel anesteziyelerle husule gelenden farklıdır. Örneğin genel anesteziyelerle analgezi morfinin aksine olarak sadece şuur kalktıktan sonra husule gelebilir. Ayrıca genel anesteziyelerin aksine olarak şahsı morfin ile husule gelen uykudan uyandırmak mümkündür.

Morfin'in davranış üzerine etkisi türlere göre farklar gösterir. İnsanda, tavşanda, köpekte, sığanda ve maymunda depresyon yapmasına mukabil, kedi, fare, at, koyun v.s. gibi hayvanlarda aksine eksitasyon husule getirir. Ayrıca morfin'in insanlarda "Euphorizan" etkisi vardır. Yani morfin alan şahıs kendisini olduğundan daha iyi hissedir.

Yukarıda da bildirildiği gibi morfin'in en önemli özelliği ağrı kesici özelliğidir. Morfin spesifik olarak ağrıyı azaltır, ağrı eşiğini yüksetir. Morfin'in direkt ağrı kesici özelliğinin mekanizması oldukça karışıktır. Bu husus ileride geniş olarak münakaşa edilecektir. Ayrıca morfin uzun süreli ağrıların tedavisinde kullanıldığında şahsın ağrıya karşı emosyonel davranışını da de-

giştirerek indirekt bir etki gösterir.

Morfin lokal anesteziğin etkisini de arttırır. Sistemik olarak verilen morfin'in periferik ağrı giderici etkisi lokal anesteziğin etkisine eklenir.

Solunum üzerine etki: Morfin solunum üzerine depressan etki gösterir. Yüksek dozlarda inspiratuvar yetersizlikten ölüm husule gelebilir. Meduller respiratuvar merkezin kan CO<sub>2</sub> miktarına hassasiyetini azaltır. Bu durumda kan elektrolit dengesi de değişir. Morfin plasenta barajını kolayca geçebildiği için, doğumda analjezik olarak kullanılması bebekte solunumu deprese edebilir.

E.E.G. üzerine etki: Morfin özellikle morfin'e bağımlı şahıslarda kortiko-thalamik aktiviteyi deprese eder. Bağımlı olmayan şahıslarda E.E.G. üzerine etki daha hafiftir.

Hipotalamus'a etki: Morfin vücut ısısını azaltır, hiperglisemi yapar ve antidiürezis'e sebep olur. Hipotalamus'ta kateşolamin miktarını azaltır. Bu indirekt olarak adrenal medulla ve adrenokortikal hormonların azalmasına sebep olur. Antidiürezis muhtemelen neurohipofiz'den antidiüretik hormon (ADH) salıverilmesi sonucudur. Morfin ayrıca renal hemodinamik üzerine de etkilidir.

Öksürük merkezine etki: Morfin öksürük merkezini deprese eder. Bundan dolayı çeşitli öksürüklerin tedavisinde değerlidir.

Kusma üzerine etki: Morfin medulla oblongata'da 4. ventrikülün tabanındaki "Chemoreceptor Trigger Zone" adı verilen bir sahayı stimüle ederek kusmaya sebep olur. Kusma merkezi üzerine direkt etkisi yüksek dozlarda olur ve bu merkezi deprese eder.

Medulla spinalis üzerine etki: Morfin monosinaptik refleksleri stimüle eder. Polisınaptik refleksleri ise deprese eder. Farelerde kuyruğun sertleşmesine ve errekte olarak "S" şeklini almasına sebep olur. Buna "Stroub fenomeni" denir.

Göz'e etki: İnsanlarda ve köpeklerde morfin myozis yapar.Fa-

kat bu, kedi ve farelerde görülmez. Nokta şeklinde pupil insanda morfin verilmesinin karakteristik bir işaretidir. Myozis yapıcı etkinin mekanizması iyi bilinmemektedir. Morfin, lokal olarak göz'e tatbik edildiğinde myotik etki göstermez.

Gastro-intestinal kanal üzerine etki: Morfin kolinerjik olarak innerve düz adelede Asetilkolin salıverilmesini önler ve morfin'in barsaklar üzerine olan etkisinin büyük bir kısmı buna bağlanır. Morfin midede motiliteyi ve başlangıçta asit sekresyonunu azaltır. Pilor sfinkteri kasılır. Midenin denervasyonu bu etkileri değiştirmez. İnce barsak hareketleri yavaşlar ve tonus artar. Safra ve pankreas sekresyonu azalır. Kalın barsak hareketleri de azalır. Anal sfinkter kasılır. Defekasyon için stimuluslara cevap verme yeteneği de azalır. Bütün bu etkiler sonucu morfin, konstipasyon husule getirir.

Kardiyovasküler sistem'e etki: Morfin vazomotor merkez üzerine respiratuvar merkez'den çok daha az etkilidir. Vazomotor merkez üzerine küçük etkisi veya açığa çıkardığı histamin sebebi ile morfin, ortostatik hipotansiyon yapabilir. Yüksek dozlarda bradikardiye sebep olabilir. Serebral sirkülasyona direkt etkisi yoktur.

Üreter ve Mesane üzerine etki: İnsanda morfin üreter kontraksiyonlarının amplitüdünü ve tonusunu arttırır. Mesane adalelerinde kasılma olur. Bu etkilere ilaveten morfin etkisi ile şahısta miksiyon için stimülasyonlara cevap verme yeteneğinin de azalması, idrar retansiyonuna sebep olabilir.

Histamin açığa çıkışı: Morfin dokuda bağlı bulunan histamini açığa çıkarır. Bu muhtemelen morfin'in husule getirebildiği kaşıntı, ürtiker ve deri kızarmasından sorumludur. Hassas şahıslarda morfin nadiren allerjik ve anafaktik reaksiyonlar husule getirebilir. Astmatik ve bronşitli şahıslarda bronkokonstriksiyon yapabilir.

Morfin'e tolerans ve fiziksel bağımlılık: Morfin'in Santral Sinir Sistemi üzerine olan etkilerine karşı,örneğin analjezik etkisine karşı, respiratuvar depresyon yapıcı etkisine karşı, sedatif etkisine karşı tolerans gelişir. Gastro-intestinal sistem üzerine olan etkilerine karşı tolerans gelişmez. Bundan dolayı uzun süre morfin tedavisi gören şahıslar ve morfinomanlar konstipasyon'dan şikâyet ederler. Morfin ve analogları arasında çapraz tolerans gelişmesi de olur. Morfin'e bağımlılık gelişmesinde euphorizan etki önemli rol oynar. Şahıslar istenilen euphori'yi sağlamak için gittikçe artan dozlarda morfin alırlar. Bu durumda ilaca mental ve fiziksel bağımlılık gelişir.

Morfin'e bağımlı şahıs uzun süre ilâç almadığı takdirde kesilme semptomları gelişir. Buna "Abstinens Sendrom" denir. Bu sendrom şahsa morfin antagonisti olan Nalorfin injeksiyonu ile de ortaya çıkarılabilir. Abstinens sendromu gösteren şahısta lakrimasyon, terleme, tremor, uykusuzluk, kusma, diyare, ağırlık kaybı ve konvülsiyonlar husule gelir. Vücut ısısı ve sistolik kan basıncı artar, respirasyon çabuklaşır.

Morfin'e tolerans ve Abstinens sendrom'un mekanizmaları ve sebepleri bugüne kadar açık olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde bu sebeplerin neler olabileceği üzerinde birçok çalışma var ise de bu konuda henüz son söz söylenilememiştir. ( Muhtar,1940; Reynolds ve Randall,1957; Tavat ve ark.,1961; Goodman ve Gilman,1965; DiPalma-Drill,1965; Krantz ve Carr,1969; Bowman, Rand ve West,1969).

## G İ R İ Ő

Bilindiği gibi morfin, bütün laboratuvar hayvanlarında ve insanda, kullanılan bütün analjezi testlerinde ağrı eşiğini yükseltir. Yıllardan beri de önemini kaybetmeden analjezik olarak kullanılmaya gelmiŐtir. Yapılan birçok çalışmaya rağmen morfin'in hangi mekanizma ile analjezi husule getirdiği henüz tam olarak aydınlatılmamıŐtır.

Morfin'in adrenal medulla'dan kateşolaminleri deplete ettiği eskiden beri bilinir(Elliott,1912). Buna ilâveten beyin kateşolaminlerinin de bilhassa orta beyin ve hipotalamus'ta morfin verilmesini takiben azaldığı gösterilmiştir (Vogt,1954). Bu etkilerle beraber Reserpin'in morfin'in analjezik etkisini antagonize edebildiğinin de gslerilmesi (Schneider,1954), analjezinin beyin monoaminleri aracılığı ile olduğu hakkında Őüphelerin doğmasına sebep olmuştur.

Klâsik olarak bilinirki Reserpin, periferde olduğu gibi beyinde de kateşolamin ve 5-Hidroksitriptamin depolarını boŐaltır. Reserpin'in morfin analjezisini antagonize edici etkisi, onun beyindeki etkilerine bağlanmaktadır. Çünki hipotansif etki gösteren, fakat sedatif etki göstermeyen ve santral sinir sistemini etkilemeyen diğer Rauwolfia alkaloidleri morfin analjezisizerine etkisiz bulunmuŐtur (Tagaki ve ark.,1964).

Reserpin'den başka özellikle beyin monoaminlerini boŐaltan diğer bir madde olan Tetrabenazin'in de morfin'in analjezik etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir (Tagaki ve Nakama,1968; Tagaki ve ark.,1964).

Tetrabenazin ve bilhassa Reserpin'in morfin analjezisi üzerine etkisi hakkında birçok çalışmalar yapılmış ve mekanizması hak-

kında çeşitli görüşler ortaya atılmıştır. Bazı araştırmacılar bu etkinin Reserpin'in beyin aminleri üzerine etkisinden başka bazı intrinsek özelliklerine bağlı olabileceğini iddia etmektedir (Radzik ve Manneer, 1965). Beyin monoaminlerinin Reserpin'in bu etkisindeki rolleri diğer birçok araştırmacılar tarafından kabul edilmekle beraber bunun, reserpin'in beyinde boşalttığı kateşolaminlere mi yoksa 5-Hidroksitriptamin'e mi ait olduğu halâ münakaşalı bir konudur. Önceden monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavinin morfin analjezisi üzerine reserpin'in etkisini ortadan kaldırdığının gösterilmesi meseleyi çözümlenmemiştir (Schaumann, 1959). Çünkü monoamin oksidaz kateşolaminlerin metabolizmasında olduğu kadar 5-Hidroksitriptamin metabolizmasında da önemlidir ve inhibisyonunda kateşolamin ve 5-Hidroksitriptamin (Serotonin) miktarları artar.

Tetrabenazin ve Reserpin'in aksine olarak, beyin kateşolamin miktarlarını arttıran bileşiklerin morfin'in analjezik etkisini arttırdığı gösterilmiştir (Munoz ve Peaile, 1967). Morfin analjezik etkisinde santral adrenerjik mekanizmaların rolü olduğuna dair önemli bir delil de, bir beta adrenoreseptör blokürü olan Propranolol'un morfin analjezisini anlamlı olarak azalttığına gösterilmesi olmuştur (Heller ve akk., 1968). Analjezi üzerine bir alfa adrenoreseptör blokürü olan Dihidroergotamin' etkisiz bulunduğundan, analjeziye beta tip santral adrenerjik reseptörlerin karıştığı iddia edilmektedir.

Kokain'in morfin analjezisini potansiye ettiğinin gösterilmesi de bu analjezik etkide adrenerjik mekanizmanın rolüne ait iyi bir delildir (Nott, 1968). Morfin ve kokain kombinasyonu verilen farelerde reaksiyon eşiği, sadece morfin alanlardan anlamlı olarak yüksektir. Bu etki kokain'in periferdeki lokal anestezik etkisi ile ilgili değildir. Çünkü prokain ve lignokain gibi diğer lokal anesteziklerle husule gelmemektedir.

Diğer çeşitli çalışmalarda da beyin noradrenalin seviyele-

rini çeşitli yollardan etkileyen çeşitli maddelerin morfin'in analjezik etkisi üzerine tesirleri incelendiğinde görülmüşki, santral sempatetik aktivasyon ağrı eşiğini yükseltmektedir.ve esas olarak reserpin de kateşolaminleri deplete ederek morfin analjezisini antagonize etmektedir (Verri ve ark.,1967; Verri ve ark.,1969; Veder-nikov ve Afrikanov,1969).

Morfin'in analjezik etkisinin mekanizmasında, beyin kateşolaminlerinden ziyade 5-Hidroksitriptamin'in rol oynadığını iddia eden müellifler de vardır. Kateşolamin ve İndolamin'lerin verilmesinde morfin analjezisinin incelenmesi sonucu, her iki gurup bileşiklerin de analjeziyi potansiye ettiğinin, fakat 5-Hidroksitriptamin ve ilgili bileşiklerin daha potent olduğunun görülmesi ile önemli rolün 5-Hidroksitriptamin'e ait olduğu iddia edilmiştir (Sigg ve ark.,1958). Periferel reseptörlerde serotonin antagonis-ti olan LSD, BOL, Psilosibin ve bazı triptamin derivelârinin morfin'in ağrı eşiği üzerine etkisini inhibe ettiğinin gösterilmesi-de yukarıdaki görüşü desteklemektedir (Jacob ve ark.,1964).

Bunlardan başka Reserpin ve Guanethidin'le morfin'in analjezik etkisinde husule gelen antagonizmanın 5-Hidroksitriptofan (5-HTP) verilmesi ile ortadan kalkması, ayrıca 5-HTP'ın bizzat kendisinin analjezi husule getirmesi ve morfin'le beraber verildiğinde sinerjik etki göstermesi de önemli rolün serotonin'e ait olduğu hakkındaki görüşlere bir delil olarak iddia edilmiştir (Contreras ve Tamayo,1967). Bu sebeple reserpin'in de morfin analjezik etkisi üzerine antagonistik tesirinden sorumlu maddenin serotonin olduğu iddia edilmekte, buna delil olarak da beyin kateşolaminlerini deplete ettiği bilinen alfa-metil-m-tirozin'in morfin analjezisinde reserpin gibi antagonizma husule getirmeyişi gösterilmektedir.(Medakoviç ve Baniç,1964). Bu görüş daha sonraki bazı çalışmalarda reddedilmektedir. Çünkü alfa metil-m-tiro-

zin'in organizmada metabolizması sonucu husule gelen maddelerin bu etkisizlikte rolü olabilir ve bu sonuçlara bakılarak kesin bir karar verilemez (Tagaki ve Nakama,1968).

5-Hidroksitriptamin biyosentezini triptofan hidroksilasyon kademesinde bloke ederek beyin 5-Hidroksitriptamin miktarlarını normalin % 10'una veya daha az değerlere indirdiği bilinen paraklorofenilalanin maddesinin de morfin'in analjezik etkisini inhibe ettiği gösterilerek analjezide 5-Hidroksitriptamin'in rolüne ait önemli bir delil getirilmeye çalışılmıştır (Tenen,1968). Ayrıca reserpinize sıçanlaramintraventriküler olarak verilen noradrenalin'in reserpin'in morfin analjezisini inhibe edici etkisini değiştirmedigi, fakat intraventriküler verilen serotonin'in morfin etkisini düzelttiği gösterilmiştir (Sparkes,1969). Bu durumda morfin analjezisinin reserpin'le antagonizmasının, serotonin'in santral depolarının boşalması ile ilgili olduğu iddia edilmektedir.

Bütün bu söylenenlerden görüldüğü ki, morfin'in analjezik etkisinin mekanizmasının ne olduğu kesin olarak halledilememiştir. Burada santral sinir sistemindeki monoaminlerin bir rolü olduğu muhakkaktır. Fakat, bu monoamin'in hangisi olduğu hakkındaki münakaşalar kesin bir sonuca bağlanamamış durumdadır.

Morfin'in analjezik etkisinin mekanizmasından başka, morfin'e karşı husule gelen toleransın mekanizmaları ve abstinens sendromunun sebepleri de tam olarak aydınlatılamamıştır. Tolerans mekanizmaları hakkında bugüne kadar birçok teoriler ortaya atılmıştır. Son yıllarda üzerinde en çok durulan mekanizmalar yine organizmadaki neuro-humoral değişiklikler ve protein sentezi'dir.

Birçok araştırmacılar eskiden beri proteinler ve morfin toleransı arasında bir ilgi kurmaya çalışmışlardır. Yapılan çalışmalarda bir kısım araştırmacılar, protein sentezinin çeşitli ilâçlarla in-

hibisyonundan sonra morfin'e karşı toleransın gelişmediğini göstermeyi başardılar (Cohen ve ark.,1965; Cox ve ark.,1969; Way ve ark., 1969). Bundan başka, morfin'e tolerans gelişmesi esnasında meydana geldiği düşünülen bu protein'in nakline de çalışıldı (Ungar ve ark. 1966; Tırrı,1967; Cox ve ark.,1969). Bu çalışmalar sonucu Ungar ve ark. toleran hayvanların beyin ekstreleri ile toleransın nakledilebileceğini bildirdilerse de, diğer araştırmacılar başarılı bir sonuç elde edemediler.

Tolerans mekanizmalarında üstünde en çok durulan bir diğer konu da organizmadaki neuro-humoral değişikliklerdir. Bu değişikliklerin neler olabileceğine dair bugüne kadar birçok münakaşalar yapılmıştır. İlaçla husule gelen bağımlılığın, sinir hücrelerinin, eksite veya inhibe edici endojen neuro-humoral maddelerle etkileşmesi olduğu, bu neuro-humoral maddenin blokağı neticesi uygun beyin hücrelerinde madde için daha fazla reseptör husule geldiği, ve böylece daha kuvvetli cevabın ortaya çıktığı, blokağı yapan maddenin kesilmesinden sonra da fazla miktarda bulunan neuro-humoral maddenin fazla sayıda reseptörleri etkilemesi sonucu abstinens belirtilerinin görüldüğü bildirilmiş, morfin'in de serotonin reseptörlerini tutarak, bu mekanizma ile tolerans husule getirdiği iddia edilmiştir (Collier,1966; Collier,1969), Ayrıca kronik morfin verilmesinin beyin serotonin seviyesini yükselttiği ve serotonin'in para-klorofenilalanin ile inhibe edilmesi sonucu tolerans gelişmesinin azaldığı bildirilmişse de bu durumlar kesinlikle aydınlatılamamıştır (Shen ve ark.,1968; Way ve ark.,1968; Kaymakçalan ve ark.,1970).

Morfin'e karşı tolerans gelişmesi ve abstinens sendromunda, serotonin'den başka kateşolaminler de sorumlu tutulmuştur. Tolerans gelişmesi periyodu esnasında idrarla atılan Noradrenalin ve Adrenalin miktarlarının arttığı eskiden beri gösterilmektedir (Gun-

ne,1961; Gunne,1963; Eisenman ve ark.,1968). Bu periyotta idrardaki kateşolaminlerden başka, beyin kateşolaminlerinin durumu da incelenmiştir. Bunlardan elde edilen sonuçlara göre, kronik morfin verilmesi esnasında beyin kateşolaminlerinde artma husule gelmektedir (Maynert ve Klingman,1962; Gunne,1963; Akera ve Brody,1968).

Kronik morfin verilmesi esnasında kateşolaminlerde görülen bu değişikliklerin tolerans gelişmesinden sorumlu olup olamayacakları da düşünülmüştür. Kronik morfin verilmesi ile beraber Tetrabenazin kullanılarak kateşolaminlerin boşaltılması sonucu tolerans gelişmesinin inhibe olduğu, ve bu inhibisyonun DOPA verilmesi ile ortadan kalktığı gösterilmişse de (Tagaki ve Kuriki,1969), kateşolaminler ve tolerans gelişmesi arasındaki ilişki hakkında bilgilerimiz tam değildir.

Abstinens sendromu esnasında da kateşolaminlerde bazı değişiklikler gösterilebilmiştir. Köpeklerde ve tavşanlarda yapılan deneylerde abstinens sendrom esnasında beyin sapı Noradrenalin ve Dopamin miktarlarında önemli bir azalma görülmesine mukabil, sıçanlarda bu durum tesbit edilememiş (Maynert ve Klingman,1962; Gunne, 1963). Sıçanlarda görülen bu farklı durumun sebebi, beyinde kateşolamin resentez hızının artması olabilir (Gunne ve ark,1969). Ayrıca abstinens sendromu esnasında idrarla ıtrah edilen kateşolamin miktarlarında da önemli artma olduğu gösterilmiştir (Gunne,1961; Eisenman ve ark.,1968; Akera ve Brody,1968).

Kateşolaminlerde görülen bu değişmelerin, abstinens sendromunun sebebi olup olamayacağı da araştırılmış ve çeşitli deliller elde edilmiştir. Kateşolamin deplesyonu yaptığı bilinen Reserpin, alfa-metil DOPA, ve alfa metil-m-tirozin ile tedavinin abstinens sendromu şiddetlendirdiği, iproniazid'in ise azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca H 44/68 vasıtası ile tirozin hidroksilaz'ı inhibe edilerek beyin Noradrenalin ve Dopamin seviyeleri düşürülen sıçan-

larda da abstinens sendromun şiddetlendiği görülmüştür. Buna mukabil, kateşolamin prekürsörleri olan Fenilalanin, Tirozin ve DOPA verilmesi de abstinens sendromu şiddetlendirmiştir (Maggiolo ve Huidobro,1962; Huidobro ve ark.,1963; Gunne,1965; Mattila ve ark., 1968).

Görülüyor ki morfin'in diğer etkilerinde olduğu gibi abstinens sendromunun da mekanizmaları ve bunlarda kateşolaminlerin önemi kesinlikle çözümlenememiştir. Ayrıca morfin'e toleran sıçanların abstinens sendromunda, sık defekasyon, yumuşak feçes ve bazen diyare ile belirli intestinal motilite artışının ve daha az görülen diğer bazı belirtilerin ortaya çıktığı bilinir (Kaymakçalan ve Woods,1956 Kaymakçalan ve Kayan,1967).

Bütün bu bilgilerin ışığı altında yapılan bu çalışmada,6-Hidroksidopamin'in morfin analjezisi ve morfin'e toleran sıçanların abstinens sendromu üzerine etkileri incelenilmeye çalışıldı. 6-Hidroksidopamin'in periferde, sempatik innervasyonu olan çeşitli organlarda bariz ve uzun süren bir noradrenalin deplesyonu yaptığı bildirilmiş ve histokimyasal metodlarla bu deplesyonun, adrenerjik sinir uçlarında husule gelen dejenerasyon sonucu olduğu gösterilmiştir (Porter ve ark.,1963; 1965; Stone ve ark.,1964; Laverty ve ark.,1965; Tranzer ve Thoenen,1967; 1968; Thoenen ve Tranzer, 1968; Haeusler ve ark.,1969).

Periferal organlardan başka Santral Sinir Sisteminde de 6-Hidroksidopamin'in yine sempatik sinir uçlarında harabiyet husule getirerek, noradrenalin ve dopamin deplesyonuna sebep olduğu, buna mukabil serotonin neuronlarının zarar görmediği bildirilmiştir. (Ungerstedt,1968; Bloom ve ark.,1969; Burkard ve ark.,1969; Bartholini ve ark.,1970). Bu duruma göre 6-Hidroksidopamin'in morfin analjezisi üzerine ve morfin'e toleran sıçanların abstinens sendromu üzerine etkilerinin incelenilmesi enteresan olacaktır.

## M A T E R Y A L   V E   M E T O D ' L A R

### I. Analjezi Deneyleri

6-Hidroksidopamin'in morfin analjezisi üzerine etkisini incelemek amacı ile yapılan deneylerde, 120-200 gram ağırlığında her iki seksten beyaz sıçanlar kullanıldı. 60 adet sıçan, her grupta 20 adet olmak üzere 3 guruba bölündü. Guruplardan birisine intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin, ikincisine yine intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin'i eritmek için kullanılan solüsyon (Kontrol Solüsyonu) injekte edildi. Üçüncü gurup ise önceden bir tedaviye tabi tutulmadı.

6-Hidroksidopamin, nötral ve alkalen pH'da oksidasyona fazlasıyla hassas olduğu için, eritici olarak Nitrojen ile doyurulmuş 0.001 Normal Hidroklorik asit kullanıldı.

Intraventriküler injeksiyon için hayvanlar, eter'le hafif anesteziye edildikten sonra kafalarında longitudinal bir kesit yapıldı. Cilt altı dokusu temizlenerek bregma ortaya çıkarıldı. Bundan sonra bregma'nın 1.5-2 mm. arka ve 1.5-2 mm. lateral tarafından kafatası'nda küçük bir delik açıldı. Bu delikten 27 numara paslanmaz çelik iğne ile 3.5-4 mm. derinlikteki lateral ventrikül'e girildi (Noble ve ark.,1967). Bu ameliyeler sür'atle tamamlandıktan sonra birinci gurup sıçanların herbirine 50 µl. 0.001 N.HCl solüsyonu içinde 250 µg. 6-Hidroksidopamin, ikinci gurup sıçanlara ise 50 µl. 0.001 N. HCl solüsyonu (Kontrol solüsyonu) injekte edildi. Bundan sonra kafada yapılan kesit çabucak kapatılarak sıçanlar uyanmaya terkedildiler.

Sıçanların her üç gurubuna, 6-Hidroksidopamin injeksiyonundan 4 gün sonra aljezimetrik test uygulandı. Test'in 4 gün sonra uygulanmasının sebebi, 6-Hidroksidopamin'in etkisinin 4 gün sonra

maksimum'a ulaşmasıdır.

Deneylerde ağrıyı ölçmek için aljezimetrik test olarak, değiştirilmiş Hot-plate metodu kullanıldı (Johannesson ve Woods, 1964) Bu metod esas olarak termik stimülasyona husule getirilen ağrıya karşı sıçanların verdikleri cevabın süresinin ölçülmesidir. Sıçanlar 57.5-58.5 C° sıcaklıktaki bir yüzey üzerine bırakıldıkları zaman, bu ısının husule getirdiği ağrıya karşı, pençelerini yalama (licking-paw) veya sıçrama (jumping) şeklinde cevap verirler. Deneylerde, sıçanların sıcak yüzey üzerine konmaları ile yukarıdaki reaksiyonların husule gelişi arasındaki süreler, yani reaksiyon eşikleri her üç grupta tesbit edildikten sonra, her üç guruba da 7.5 mg/Kg dozda morfin solüsyonu intraperitoneal olarak injekte edildi. Morfin injeksiyonundan 30, 60 ve 90 dakika sonra, her üç grubun termik stimülasyona reaksiyon eşikleri yeniden tesbit edilerek birbirleri ile mukayese edildiler.

## II. Abstinens Sendromu Deneyleri

6-Hidroksidopamin'in morfin abstinens sendromu üzerine etkileri yine sıçanlarda incelendi. Deneylerde her iki seksten 160 beyaz sıçan kullanıldı. Sıçanlar, rastgele bir şekilde, herbirinde 80 adet olmak üzere Morfin ve Serum Fizyolojik kontrol gurubu olarak iki ana guruba bölündüler. Bu iki ana grup kendi aralarında herbirinde 8 adet sıçan olacak şekilde "a, b, c, d, e, f, g, h, i, j" harfleri ile belirlenen 10 alt guruba bölündü.

Morfin gurubundaki sıçanların hepsine, 21 günlük süre içinde 20 mg/Kg ile başlamak üzere morfin solüsyonu, günde iki defa 2 ml/Kg'lık sabit volüm halinde intraperitoneal olarak injekte edilerek morfin toleransı husule getirildi. Morfin dozu, her üç günde bir 20 mg/Kg arttırılarak 100 mg/Kg'a çıkıldı. Bundan sonra aynı dozda, yani günde iki defa 100 mg/Kg morfin zerkine devam edildi. Kontrol guruplarına da aynı şekilde serum fizyolojik, günde iki

defa 2 ml/Kg olacak şekilde injekte edildi.

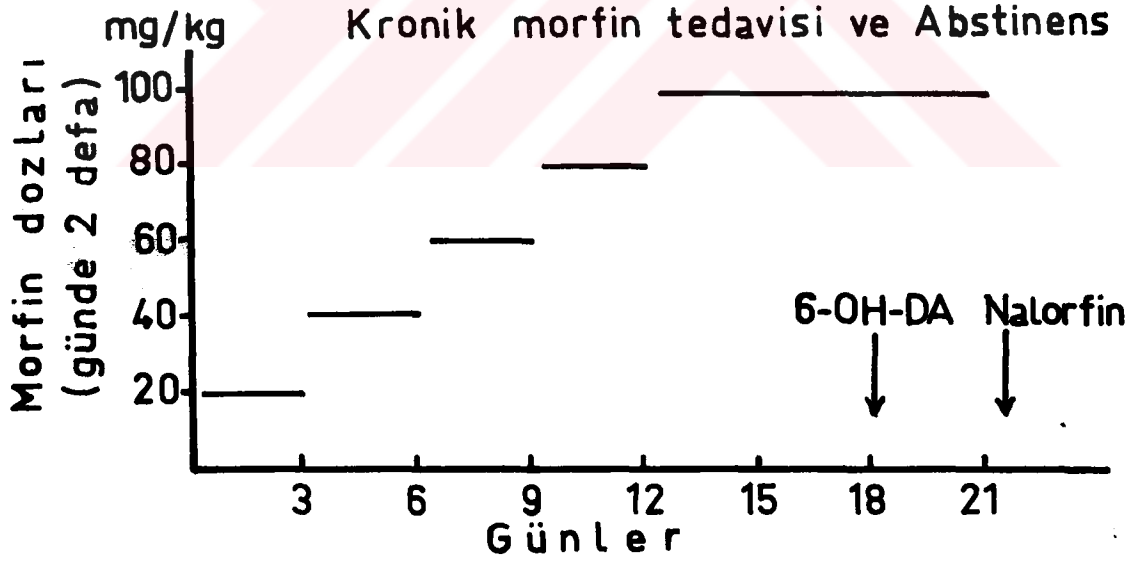
Sıçanlara kronik morfin verilmesinin 18.inci gününde her iki morfin ve serum fizyolojik kontrol guruplarının 8c, d"alt guruplarına sistemik olarak 6-Hidroksidopamin, "e, f"alt guruplarına sistemik olarak Kontrol solüsyonu (0.001 N. HCl), "g, h" alt guruplarına intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin, "i, j" alt guruplarına ise intraventriküler olarak Kontrol solüsyonu injekte edildi. Intraventriküler 6-Hidroksidopamin, analjezi deneylerinde kullanılan metoda göre lateral ventrikül içine, 250 µg/sıçan dozunda 50 µl içinde bir defa injekte edildi. Intraventriküler olarak kontrol solüsyonu verilen hayvanlara yine 50 µl 0.001 N. HCl injekte edildi. Sistemik 6-Hidroksidopamin injeksiyonları ise intravenöz olarak, kuyruk ven'i yolu ile yapıldı. Sistemik olarak kullanılan 6-Hidroksidopamin dozu, 50 mg/Kg idi. Elimizdeki literatür bilgilere göre kullanılan bu doz, periferde uzun süreli kateşolamin deplesyonu husule getirebilmek için yeterli bir dozdur. Sistemik olarak 6-Hidroksidopamin verilen sıçanların kontrollerine de yine kuyruk veni yolu ile eşit hacimde 0.001 N. HCl injekte edildi.

6-Hidroksidopamin ve Kontrol solüsyonu'nun hem intraventriküler, hem de intravenöz yollarla verilerek deneylerin yapılmasının sebebi, bu maddenin kan-beyin engelini geçip geçmediğinin iyi bilinmemesidir. Bu konuda literatürde herhangi bir kayda rastlanılmadı. Fakat bilinir ki Dopamin kan-beyin engelini geçemez. Bu durumda, formül bakımından Dopamin'e çok yakın olan 6-Hidroksidopamin'in de kan-beyin engelini geçmesinin çok şüpheli olduğu düşünüldü.

6-Hidroksidopamin verilmesini takiben, günlük morfin injeksiyonlarına 21.inci gün akşamına kadar devam edildi (Şekil:1). Fakat intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin verilen sıçanlarda beklenilmeyen bir tablonun ortaya çıkması -ki daha sonra bunun mü-

nakaşası yapılacaktır- sebebi ile "g, h, i, j" alt gurupları deneyden çıkarıldılar. Abstinens sendrom, diğer guruplarda meydana getirildi.

Son morfin ve serum fizyolojik dozlarının verilışinden 12 saat sonra bütün sıçanlar, teker teker tartıldılar, rektal temperaturleri pille çalışan bir termometre vasıtası ile tesbit edildi. Bundan sonra her iki ana guruptan "a, c, e" alt guruplarına 10 mg/Kg Nalorfin, "b, d, f" alt guruplarına ise yine eşit volümde serum fizyolojik injekte edildikten sonra sıçanlar, tek tek, dibinde darası alınmış emici bir kâğıt bulunan kafeslere yerleştirildiler. Bundan sonra 60 dakika'lık süre içinde, hayvanların gösterdikleri davranış değişiklikleri, çıkardıkları feçes'in fiziksel durumu gözlemlendi. 60 dakika'nın sonunda sıçanların ağırlıkları ve rektal temperaturleri tekrar tesbit edildi, ve ayrıca çıkardıkları feçes miktarları da kaydedilerek birbirleri ile mukayese edildiler.



Şekil:1

İstatistik değerlendirme:

Deneylerde elde edilen rakamların aritmetik ortalamaları ve standart hataları hesaplandıktan sonra, Student'in "t" testine göre birbirleri ile karşılaştırıldılar ve cetvelden farklılık ihti-

malleri bulundu (Snedecor,1956). "p" nin 0.05 den küçük olduğu değerler, tesadüf hudutları dışında farklı değerler olarak kabul edildi. Kullanılan formüller:

$$S.H.= \sqrt{\frac{Ex^2}{n(n-1)}}$$

S.H. = Standart Hata

$Ex^2$  = Ortalama'dan farkları kareleri toplamı

n = Deney sayısı

İki taraf deney sayıları eşitse "t" hesabı için kullanılan formül:

$$t= (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \sqrt{\frac{n(n-1)}{Ex^2}}$$

İki taraf deney sayıları eşit değilse "t" hesabı için kullanılan formül:

$$t= (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{(n_1 + n_2) Ex^2}}$$

$\bar{x}_1$  = Birinci gurubun aritmetik ortalama değeri

$\bar{x}_2$  = İkinci gurubun aritmetik ortalama değeri

$n_1$  = Birinci guruptaki deney sayısı

$n_2$  = İkinci guruptaki deney sayısı

$Ex^2$  = Her iki gurubun ortalamadan farkları kareleri toplamının toplamı

Kullanılan ilâçlar:

Morphine HCl (Sandoz), uygun konsantrasyonlarda fizyolojik tuzlu su içinde eritilerek kullanıldı.

Nalorphine HCl (N-Allylnormorphine HCl) (Merck Sharp and Dohme), fizyolojik tuzlu su içinde % 0.5'lik solüsyonu hazırlanarak kullanıldı.

6-Hydroxydopamine HBr: Uygun konsantrasyonlarda 0.001 N. HCl içinde eritilerek kullanıldı. (Roche)

## S O N U Ç L A R

### I. Analjezi Deneyleri

Bu deneylerde, metod kısmında tarif edildiği şekilde önceden intraventriküler 6-Hidroksidopamin verilen, intraventriküler kontrol solüsyonu verilen ve hiç bir tedaviye tabi tutulmayan sıçanların termik stimülasyona karşı reaksiyonları ve morfin'in analjezik etkisi incelendi.

Intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin verilen sıçanlar, injeksiyonu takibeden birkaç saat içinde motor aktivitede azalma ve depresyon gösterdiler. Bu periyottan sonra sıçanların aktivitele-ri yavaş yavaş normale döndü. Fakat analjezi testinin yapıldığı güne kadar ve hattâ bundan sonraki günlerde bile, eksternal stimuluslara karşı aşırı bir iritabilite gösterdiler. Sıçanlara dokunulduğu zaman, aşağı yukarı 15-20 cm. yi bulan bir sıçrama, sonra da kaçma görüldü. Bu durum kontrol solüsyonu injekte edilen sıçanlarda görülmedi.

6-Hidroksidopamin ve kontrol solüsyonu injeksiyonundan sonra kateşolamin deplesyonunun maksimum olması için 4 gün beklenildi. Dördüncü günde her üç gurubun reaksiyon eşikleri metodlarda tarif edildiği şekilde "Hot-plate" metodu ile ölçüldü. Sıçanlar sıcak zemin üzerinde bir süre dolaştıktan sonra, pençelerini yalama veya sıçrama hareketi gösteriyorlardı. Bu reaksiyonları gösteren sıçanlar, derhal sıcak zemin üzerinden alındılar.

Bu esasa göre her üç gurubun reaksiyon zamanları incelendiğinde, guruplar arasında reaksiyon eşiği bakımından istatistik olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı görüldü. Yani 6-Hidroksidopamin verilmesi, sıçanlarda ağrı eşiğini değiştirmede (Tablo:1). Bundan sonra sıçanların her üç gurubuna intraperitoneal olarak,

7.5 mg/Kg morfin injekte edildi. Morfin injeksiyonundan 30 dakika, 60 dakika ve 90 dakika sonra sıçanların termik stimülasyona cevap verme eşikleri yeniden kontrol edildi.

Morfin'den 30 dakika sonra, önceden bir tedaviye tabi tutulmamış guruptaki ve intraventriküler olarak kontrol solüsyonu injekte edilen guruptaki sıçanların termik stimülasyona reaksiyon eşiklerinin, istatistik olarak anlamlı şekilde yükseldiği görüldü ( $p < 0.0005$ ). Halbuki intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin injekte edilen guruptaki sıçanların reaksiyon sürelerinde istatistik olarak bir değişiklik husule gelmedi. Morfin injeksiyonundan 60 ve 90 dakika sonraki kontrollerde, ilâç almamış ve kontrol solüsyonu verilmiş sıçanların reaksiyon eşikleri tadrîcen azalmakla beraber, 90 dakika sonra da halâ morfin'den önceki eşik değerlerden anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.0005$ ). 6-Hidroksidopamin injekte edilen gurupta ise 90 dakikalık süre içinde reaksiyon eşğinde önemli hiçbir değişiklik görülmedi.

Her üç gurubun morfin verilmesinden önceki ve sonraki reaksiyon eşik değerleri ile morfin'le husule gelen analjezi'nin durumu Tablo:1 ve Şekil:2 de görülmektedir.

## II. "Abstinens Sendrom" deneyleri:

Bu deneylerde, morfin toleransı husule getirilen sıçanlar, günde iki defa yapılan morfin injeksiyonlarından önce dış stimuluslara karşı bir iritabilite gösteriyorlardı ve aynı zamanda bu sıçanların motor aktiviteleri çok artmıştı. Morfin injeksiyonunu takiben kısa bir süre sıçanlar, depressif halde kaldıktan sonra, motor aktivitede ileri derecede bir artma ortaya çıkıyordu. Aynı zamanda sıçanlarda stereotipik hareketler de görülüyor ve bu durum, aşağı yukarı iki saat kadar devam ediyordu.

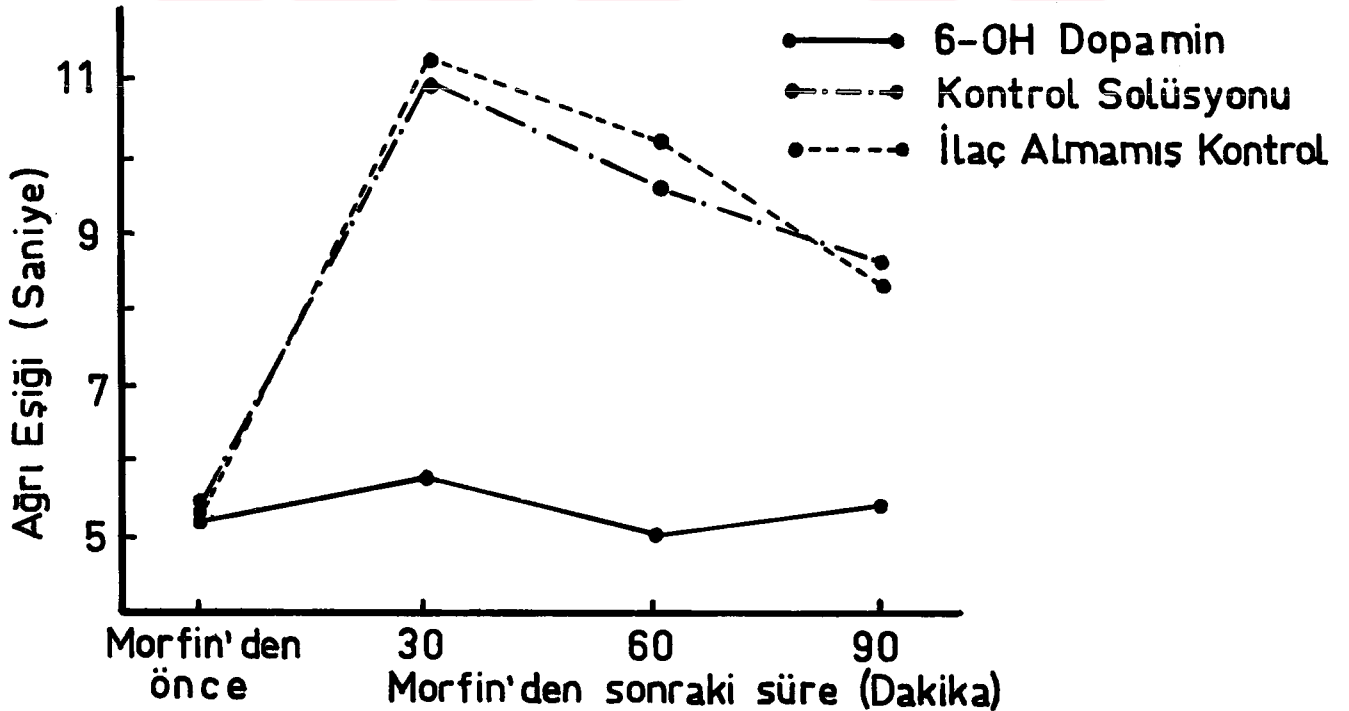
Kronik morfin tatbikatının 18.inci gününde, metodlar bölümünde tarif edildiği şekilde, morfin ve kontrol ana gruplarının iki-

Tablo : 1

	Morfin'den önce	7.5 mg/kg Morfin'den sonra		
		30 Dakika	60 Dakika	90 Dakika
İLAÇ ALMAMIŞ KONTROL	5.3 ± 0.35	11.3 ± 0.55 <sup>a</sup>	10.2 ± 0.76 <sup>a</sup>	8.3 ± 0.59 <sup>a</sup>
6-OH-DO-PAMİN	5.2 ± 0.25	5.8 ± 0.37	5.0 ± 0.33	5.4 ± 0.46
KONTROL SOLÜSYONU	5.4 ± 0.27	11.0 ± 0.56 <sup>a</sup>	9.6 ± 0.46 <sup>a</sup>	8.6 ± 0.43 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Anlamlı olarak yüksek ağrı eşiği ( $p < 0.0005$ ).  
6-OH-DA ile tedavi edilmiş ve edilmemiş gruplarda ağrı eşikleri. (Saniye ± S.H.)

Şekil : 2



6-OH-DA'ın morfin analjezisine etkisi

şer alt gurubuna intraventriküler 6-Hidroksidopamin, ikişer alt gurubuna intravenöz 6-Hidroksidopamin injekte edildi. Ayrıca ikişer alt guruba da yine aynı yollardan Kontrol solüsyonu (0.001 N. HCl) injekte edildi.

Gerek sistemik, gerekse intraventriküler 6-Hidroksidopamin alan sıçanlar, injeksiyondan hemen sonra depressif bir durum gösterdiler. Motor aktiviteleri son derece azalmıştı, fakat dış stimullara karşı aşırı iritabilite gösteriyorlardı.

6-Hidroksidopamin ve kontrol solüsyonu injeksiyonlarından sonra günlük morfin injeksiyonlarına devam ederken, enteresan bir durumla karşılaşıldı. İntraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin verilen sıçanlara aynıgün, almakta oldukları bir defalık morfin dozu (100 mg/kg) injekte edildiği zaman, sıçanlarda çok ağır bir tablo ortaya çıktı. Morfin verilışinden 5-10 dakika sonra hayvanlar, ileri derecede bir depresyona girdiler. Bundan sonraki 1-2 saat içinde, ara ana krizler şeklinde ileri derecede motor aktivite artışı ve konvülsiyonlar husule geldi. Konvülsiyonlar zaman zaman klonik, zaman zaman tonik vasıfta ve çok şiddetli idi. Sıçanlar bu devrede etraflarının farkında değildiler. Bir agresivite belirtisi görülmedi. Motor aktivitenin arttığı krizlerde dış stimullara çok hassas idiler. Ortaya çıkan tablo o derece ağırdı ki, morfin verilışinden sonraki iki saat içinde, morfin toleran gurubun "g, h" alt guruplarındaki 16 sıçan'ın 13 adedi konvülsiyonlar içinde öldüler. Kalan 3 sıçan'ın ikisi de ertesi sabahki morfin injeksiyonundan sonra aynı tabloyu gösterdi ve bunlarda aynı süre içinde öldü.

İntraventriküler olarak kontrol solüsyonu verilen sıçanlarda böyle bir durum görülmedi. Bu guruptaki sıçanlar, davranış bakımından, önceden bir tedaviye tabi tutulmayan morfin'e toleran sıçanlardan farklı değildiler. Sistemik olarak 6-Hidroksidopamin verilen sıçanlarda da depresyon, motor aktivitede azalma ve diyare

görülmesine rağmen, yukarıda anlatıldığı şekilde bir tablo husule gelmedi.

Intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin alan sıçanların ölmeleri nedeniyle, bunlar ve kontrolleri yani, "g, h, i, j" alt grupları deneyden çıkarıldılar ve bunlarda abstinens sendrom husule getirilmedi.

21 günlük morfin tatbikatını takiben , son morfin veya serum fizyolojik verilışinden 12 saat sonra sıçanlarda, metod kısmında tarif edildiği şekilde, Nalorfin'le abstinens sendrom husule getirildi.

Elde edilen değerlerin incelenmesinde abstinens sendrom'da istatistik olarak anlamlı temperatür değışiklikleri tesbit edilemedi. Feçes miktarlarının mukayesesinde ise anlamlı sonuçlar ortaya çıktı. Nalorfin injeksiyonundan sonraki 1 saat içinde, kontrol morfin toleran sıçanlarda aşikâr diyare ve yumuşak feçes görüldü. 6-Hidroksidopamin verilen sıçanlarda ise kontrollere göre daha yumuşak ve fazla feçes yapmalarına mukabil bariz bir diyare hali görülmedi ve bu sıçanların 1 saatte çıkardıkları ortalama feçes miktarı, kontrol morfin toleran guruplarına göre istatistik olarak anlamlı şekilde az idi ( $p < 0.0125$ ).

Önceden bir tedaviye tabi tutulmamış ve önceden intravenöz olarak kontrol solüsyonu verilmiş guruplar arasında, 1 saat sonra toplanan feçes miktarı bakımından istatistik olarak fark yoktu. Nalorfin'le abstinens sendromu husule getirilen guruplar içinde en az feçes çıkaran 6-Hidroksidopamin tedavi gurubunda dahi 1 saatte toplanan ortalama feçes miktarı, nalorfin verilmeyen morfin toleran guruplardan istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek idi. Morfin toleransı husule getirilmeyen kontrol guruplarında ise çıkardıkları feçes bakımından istatistik bir fark tesbit edilemedi. Sadece önceden 6-Hidroksidopamin verilen kontrol sıçanlar bu za-

manda hemen hemen hiç feçes çıkarmadılar.

Morfin'e toleran ve toleran olmayan sıçanların nalorfin'den önce ve sonraki rektal temperatürleri ve 60 dakikalık süre içinde çıkardıkları ortalama feçes miktarları Tablo:2 de görülmektedir.

Deneylerde naloffin'le husule getirilen abstinens sendromu esnasında, sıçanların davranışları da incelendi. Önceden bir tedaviye tabi tutılmamış ve önceden intravenöz kontrol solüsyonu (0.001 N. HCl) verilmiş morfin'e toleran guruplardaki sıçanların abstinens sendromu esnasında iritabl durumda olmalarına mukabil, intravenöz 6-Hidroksidopamin alan morfin'e toleran sıçanlar, abstinens sendromu esnasında ileri derecede sedasyon, halsizlik, ataksi durumu gösteriyorlardı. Bu guruptaki sıçanların çoğu, başlarını karınlarının altına sokarak anormal bir pozisyonda yatıyorlardı. Morfin'e toleran olmayan guruplarda ise bu zamanda bir davranış değişikliği tesbit edilemedi. Sadece 6-Hidroksidopamin verilen kontrol gurubundaki sıçanlar diğerlerine göre daha deprese durumda görüldüler.

T a b l o : 2

	A l t ı n g r u p l ar	Nalorfin'den Önceki Tedavi	Nalorfin veya Serum Fizyolojik	1 Saatte toplana n ortalama fe çes. gram±S.H.	Rektal Hararet (C°)	
					Nalorfin'den önce	1 Saat sonra
MORFİN TOLERAN	a <sub>1</sub>	—	Nalorfin	2.23±0.59	37.0±0.45	37.1±0.27
	b <sub>1</sub>	—	Serum Fizyolojik	0.34±0.20	37.0±0.47	36.6±0.12
	c <sub>1</sub>	6-OH Dopamin	Nalorfin	1.13±0.33	36.4±0.09	36.5±0.10
	d <sub>1</sub>	6-OH Dopamin	Serum Fizyolojik	0.36±0.14	36.5±0.06	36.7±0.20
	e <sub>1</sub>	Kontrol Solüs.	Nalorfin	2.69±0.53	37.1±0.25	36.7±0.21
	f <sub>1</sub>	Kontrol Solüs.	Serum Fizyolojik	0.53±0.14	37.0±0.20	36.6±0.10
MORFİN ALMAMIŞ KONTROL	a <sub>2</sub>	—	Nalorfin	0.28±0.10	36.8±0.28	37.4±0.29
	b <sub>2</sub>	—	Serum Fizyolojik	0.36±0.20	37.4±0.30	37.1±0.08
	c <sub>2</sub>	6-OH Dopamin	Nalorfin	0.03±0.02	37.2±0.26	38.0±0.27
	d <sub>2</sub>	6-OH Dopamin	Serum Fizyolojik	0.47±0.08	36.2±0.07	36.3±0.07
	e <sub>2</sub>	Kontrol Solüs.	Nalorfin	0.16±0.09	36.7±0.22	37.5±0.32
	f <sub>2</sub>	Kontrol Solüs.	Serum Fizyolojik	0.67±0.22	36.8±0.26	36.5±0.08

Abstinens Sendromda barsak motilitesi ve hararet değişiklikleri.

## T A R T I Ő M A

Morfin analjezisinin mekanizmalarında, beyinde bulunan neurohumoral maddelerin, özellikle monoaminlerin miktarında husule gelen değişikliklerin rolünü aydınlatabilmek amacı ile yapılan birçok çalışmaya rağmen henüz bir sonuca ulaşamadığı bilinmektedir. Yayınlanan çeşitli çalışmalar genellikle iki monoamin üzerinde toplanmaktadır. Bir kısım araştırmacılar, morfin analjezisinde kateşolaminlerdeki değişiklikleri sorumlu tutmakta (Tagaki ve ark.,1964; Munoz ve Paeile,1967; Heller ve ark.,1968; Nott,1968; Vedernikov ve Afrikanov,1969), diğer bir kısımda bu etkide önemli kolün serotonin'e ait olduğunu iddia etmektedir (Medakovic ve Banic,1964; Contreras ve Tamayo,1967; Tenen,1968; Sparkes,1969). Araştırmacılar arasındaki bu ayrılık, reserpin'in morfin analjezisini antagonize ettiğinin gösterilmesinden sonra (Schneider,1954) bu antagonizmanın ne yolla olduğunun araştırılması sonucu ortaya çıkmıştır. Antagonizmanın, reserpin'in bazı intrensek özelliklerine bağlı olduğu iddia edilmişse de (Rudzik ve Mannear,1965), bu konuda çalışan diğer birçok araştırmacı bunu kabul etmemekte ve, etkinin monoamin depleasyonu ile ilgili olduğunu iddia etmektedir. Bilindiği gibi reserpin, hem periferdeki hem de santral sinir sistemi'ndeki depolarıdan kateşolaminleri ve serotonin'i iyi bir şekilde boşaltmaktadır. Morfin analjezisinin antagonizması, reserpin'in santral sinir sistemindeki monoamin depleasyonu yapıcı etkisine bağlanmaktadır. Çünkü santral sinir sistemini etkilemeyen Rauwolfia alkaloidleri, morfin analjezisini değiştirmemektedir. Ayrıca, morfin analjezisinin Tetrabenazin'le antagonize edilebilmesi de bunu desteklemektedir. Çünkü Tetrabenazin, periferdeki depoları fazla etkilemediği halde santral monoamin depolarını, reserpin kadar iyi boşaltmaktadır (Ta-

gaki ve ark.,1964).

Yine bilindiği gibi alfa metil-m-tirozin ve alfa metil DOPA, santral sinir sisteminde serotonin depolarına dokunmaksızın kateşolaminleri deplete eder. Bu bakımdan bazı araştırmacılar, alfa metil-m-tirozin ve alfa metil DOPA'nın morfin analjezisini değiştirmemesi sebebi ile bu analjezik etkinin, beyin kateşolaminlerine bağlı olmadığını, reserpin'le husule gelen antagonizmanın da beyin serotonin depleasyonu sonucu olduğunu iddia etmektedirler (Medakovic ve Banic,1964). Bu iddia pek kabule şâyan görülmemektedir. Çünkü bilindiği gibi alfa metil-m-tirozin, vücutta alfa metil tiramin'e dekarboksile olur, müteakibende beta hidroksilasyonla metaraminol'e döner. Noradrenalin seviyelerindeki düşme, metaraminol'ün depolarındaki noradrenalinini çıkarıp, yerine kendisinin geçmesindedir. Alfa metil DOPA için de durum aynıdır. Kaybolan noradrenalin burada alfa metil noradrenalin ile replase olur. Teşekkül eden bu yalancı mediyatörler adrenerjik iletimi bozmadığına göre bu durumda, kateşolamin depleasyonu olmuş kabul edilemez. Bu sebeple bu sonuçlara bakılarak, morfin analjezisinde beyin kateşolaminlerinin rol oynamadığı iddia edilemez.

Bu tereddütlü durumları ortadan kaldırabilmek ve meseleye bir çözüm getirebilmek amacı ile yapılan deneylerde 6-Hidroksidopaminin morfin analjezisi üzerine etkisi incelenilmeye çalışıldı. Elimizdeki literatür bilgilere göre, böyle bir çalışmada 6-Hidroksidopamin, kateşolamin deplete edici etki bakımından reserpin'e üstündür, çünkü serotonin depolarına dokunmaz. Alfa metil-m-tirozin ve alfa metil DOPA'ya da üstündür, çünkü husule gelen noradrenalin depleasyonu, noradrenalin'in yalancı mediyatörler tarafından yerinden çıkarılması sonucu değil, noradrenerjik ve dopaminerjik sinir uçlarının 6-Hidroksidopamin etkisi ile dejenerasyonu sonucu olmaktadır.

Deneylerin sonuçlarında açıkça görüldü ki, intraventriküler olarak verilen 6-Hidroksidopamin, morfin'in analjezik etkisini istatistik olarak anlamlı şekilde inhibe etmektedir. Önceden bir tedaviye tâbi tutulmayan ve önceden intraventriküler olarak kontrol solüsyonu (0.001 N. HCl) verilen sıçanlarda morfin, termik stimülasyonla husule gelen ağrının eşiğini anlamlı olarak arttırdığı halde, intraventriküler olarak 6-Hidroksidopamin alan sıçanlarda, morfinden sonra ağrı eşiginde bir değişiklik görülmemektedir.

Daha önce de bahsedildiği gibi morfin analjezisinin mekanizmaları üzerinde yapılan çalışmalarda, morfin analjezisinin tetrabenzinle antagonize edildiği ve bu antagonizmanın DOPA verilmesi ile ortadan kaldırılabilirdiği gösterilmiştir (Tagaki ve Nakama, 1968). Ayrıca, noradrenalin verilmesinin morfin'in analjezik etkisini potansiye ettiği, propranolol'un da analjeziyi istatistik olarak anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür (Heller ve ark., 1968). Bir diğer çalışmada da kokain'in, morfin analjezisinde potansiyasyon husule getirdiği tesbit edilmiştir. Bilindiği gibi kokain'in sempatomimetik etkisi vardır. Kokain bu etkiyi noradrenalin'in sinire geri alınmasını bloke ederek husule getirir. Yani reseptör sahalarda noradrenalin artar. Morfin analjezisinde husule gelen potansiyasyon bu sempatomimetik etki ile ilgilidir (Nott, 1968).

Bütün bunlardan görülmüyor ki reseptör sahalarda noradrenalin konsantrasyonunu arttıran bileşikler morfin analjezisinde potansiyasyon, azaltan bileşikler ise zayıflama husule getirmektedir. 6-Hidroksidopamin ile yapılan deneylerin sonuçları da bunu desteklemektedir. Santral sinir sisteminde kateşolaminlerin 6-Hidroksidopamin'le boşaltılması, morfin analjezisinde inhibisyon husule getirmektedir. Buna göre denilebilir ki, morfin analjezisi esas olarak, santral sinir sistemindeki depolardan noradrenalin liberasyonu sonucu husule gelmektedir.

Bu durumda para-klorofenilalanin'in morfin analjezisinde husule getirdiği inhibisyonun izahı biraz güç görünmektedir. para-Klorofenilalanin'in beyinde spesifik olarak serotonin depolarını boşalttığı bildirilmiş ve morfin analjezisinin antagonizması serotonin depleksiyonuna bağlanmıştır (Koe ve Weissman,1966; Tenen, 1968). Fakat son yıllarda, para-klorofenilalanin'in serotonin depleksiyonu ile birlikte kateşolamin depleksiyonu da yaptığı bildirilmiştir (Stolk ve ark.,1969). Bu duruma göre morfin analjezisinde husule gelen antagonizma, para-klorofenilalanin'in kateşolamin deplete edici etkisi ile ilgili olabilir.

Abstinens sendrom ile ilgili deneylerde, 6-Hidroksidopamin'in intraventriküler olarak verilmesini takiben **tekrarlanan** günlük morfin injeksiyonu neticesi, sıçanların ağır bir tablo içinde ölmeleleri, bu deneylerden abstinens sendrom mekanizmaları hakkında bir sonuç çıkarılmasına engel oldu. Bu guruptaki sıçanların ölüm sebebini kesinlikle bilemiyoruz. Fakat bu durum 6-Hidroksidopamin'le sempatik sinir uçlarının dejenerasyonu sebebiyle, santral sinir sisteminde neuronal aktivitenin dengesindeki bir bozukluğun sonucu olabilir. Şöyleki; eğer santral sinir sisteminde eksitatör neuronların aracıları serotonin, inhibitör neuronların aracıları noradrenalin ve/veya dopamin ise, santral sempatetik sinir uçlarının dejenerasyonu inhibisyonu ortadan kaldıracığından, eksitatör neuron aktivitesinde nisbî bir artış ortaya çıkacaktır. Nitekim gösterilmişti ki, tavşana 5-Hidroksitriptofan injeksiyonu, eksitatör etki husule getirmekte ve önceden monoamin oksidaz inhibitörü **verilerek** 5-Hidroksitriptofan'dan husule gelen serotonin'in parçalanmaktan korunması da konvülsiyonlara sebep olmaktadır. 5-Hidroksitriptofan ile husule gelen bu konvülsiyonlar, pentilentetrazol konvülsiyonlarına benzemektedir. Ayrıca dopamin ve noradrenalin akümülyasyonu ise inhibitör etki husule getirmektedir (Bennett,1970).

6-Hidroksidopamin'le yapılan deneylerde da sıçanlarda husule gelen konvülsiyonlar, pentilentetrazol konvülsiyonlarına bir dereceye kadar benzemekte idi. Fakat buna rağmen bu spekülasyon burada açık olarak savunulamıyor. Çünkü santral sinir sisteminde eksitator ve inhibitör neuronların aracı maddeleri henüz kesinlikle bilinmemektedir.

Ayrıca bilinirki reserpin, çeşitli konvülsanların etkilerini potansiyalize etmekte ve elektrikle husule getirilen şokların eşliğini düşürmektedir. Reserpin'in bu özelliği onun beyin aminleri üzerine olan etkisine bağlanır (Lewis, 1963). Morfin'de yüksek dozlarda sıçanlarda konvülsiyon husule getirdiğine göre, belki de 6-Hidroksidopamin'le beyin kateşolaminlerinin depleasyonu morfin'in konvülsif eşliğini düşürmüş olabilir.

6-Hidroksidopamin'in beyine geçmesindeki güçlük sebebi ile intravenöz yoldan verilen 6-Hidroksidopamin'in abstinens sendrom üzerinde husule getirdiği değişikliği izah etmek biraz güçtür. Elde edilen sonuçlarda görüldüğü gibi, her ne kadar intravenöz 6-Hidroksidopamin verilen gurupta abstinens sendrom, intestinal motilite bakımından biraz hafiflemiş gibi görülüyor da, bu duruma 6-Hidroksidopamin injeksiyonunu takiben husule gelen ve nalorfin injekte edilen güne kadar devam eden diyarenin sebep olduğu düşünülebilir. 6-Hidroksidopamin'in neden diyare yaptığını bilmiyoruz. İntestinal seviyede sempatik sinir uçlarının 6-Hidroksidopamin'le dejenereasyonunun kolinerjik sistemin hakimiyet kazanmasına sebep olması ve bundan dolayı barsak motilitesinin artması mümkündür. Bu durum da sıçanların abstinens sendrom esnasında daha fazla feçes çıkarmalarını gizlemiş olabilir.

Bu grup sıçanlarda, abstinens sendrom esnasında görülen depresyon da muhtemelen 6-Hidroksidopamin etkisine bağlıdır. Sıçanlar 6-Hidroksidopamin injeksiyonunu takibeden günlerde zaten depressif halde idiler. Nalorfin'den sonra da bu durumları değişmedi.

Ö Z E T

Morfin'in analjezik etkisinde ve morfin'e toleran sıçanların abstinens sendromunda adrenerjik sistemin rolü, 6-Hidroksidopamin kullanılarak incelendi. 6-Hidroksidopamin, sistemik yolla verildiği zaman periferel organlarda, santral yolla verildiği zaman da santral sinir sisteminde uzun süren kateşolamin deplesyonu yapan bir bileşiktir.

Sıçanlarda yapılan deneylerde görüldüki, intraventriküler yoldan 6-Hidroksidopamin verilen gurupta termik stimülasyonla husule getirilen ağrının eşigi, morfin verilmesinden sonra değişmedi. Kontrol guruplarında ise istatistik olarak anlamlı şekilde arttı. Diğer bir ifadeyle, 6-Hidroksidopamin morfin'in analjezik etkisini tamamen antagonize etti. Bu sonuçlar, morfin'in analjezik etkisinde kateşolaminlerin önemli rol oynadığı hakkındaki hipotezi desteklemektedir.

Abstinens sendrom deneylerinde ise, hem intraventriküler hem intravenöz yoldan 6-Hidroksidopamin verilen guruplarda abstinens sendrom'un durumunun incelenmesi plânlandı. Fakat intraventriküler 6-Hidroksidopamin verilen morfin'e toleran sıçanlarda tekrarlanan morfin injeksiyonundan sonra ağır bir tablo ve konvülsiyonlarla ölüm husule geldiğinden abstinens sendrom incelenemedi. Intravenöz yoldan verilen 6-Hidroksidopamin ise abstinens sendrom'u büyük ölçüde değiştirmedir.

R E F E R A N S L A R

- AKERA, T. ve BRODY, T. M. (1968). The addiction cycle to Narcotics in the Rat and its Relation to Catecholamines. *Biochem. Pharmacol.*, 17, 675-688.
- BARTHOLINI, G., RICHARDS, J.G. ve PLETSCHER, A. (1970). Dissociation Between Biochemical and Ultrastructural Effects of 6-Hydroxydopamine in Rat Brain. *Experientia*, 26, 142-144.
- BENNETT, J.M. (1970). Relation of DOPA and 5-HTP to convulsions induced by Strychnine and Leptazol. *Europ. J. Pharmacol.*, 9, 27-30.
- BLOOM, F.E., ALGERI, S., GROPPETTI, A., REVUELTA, A. ve COSTA, E. (1969). Lesions of Central Norepinephrine Terminals with 6-OH-Dopamine: Biochemistry and Fine Structure. *Science*, 166, 1284-1286
- BOWMAN, W.C., RAND, M.S. ve WEST, G.B. (1969). *Textbook of Pharmacology*. Revised 2nd. printing, Blackwell, 631-636.
- BURKARD, W.P., JALFRE, M. ve BLUM, J. (1969). Effect of 6-Hydroxydopamine on Behaviour and Cerebral Amine Content in Rats. *Experientia*, 25, 1295.
- COHEN, M., KEATS, A.S., KRIVORY, W. ve UNGAR, G. (1965). Effect of Actinomycin D on morphine tolerance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 119, 381.
- COLLIER, H.O.J. (1966). Tolerance, Physical Dependence and Receptors. *Advances in Drug Research*, 3, 171-188.
- COLLIER, H.O.J. (1969). Humoral transmitters, Supersensitivity, Receptors and Dependence. *Scientific Basis of Drug Dependence*, Churchill Ltd. 49-66.
- CONTRERAS, E. ve TAMAYO, L. (1967). Influence of changes on brain 5-Hydroxytryptamine on morphine analgesia. *Arch. Biol. Med. Exper.* 4, 69-71

- COX, B.M. ve GINSBURG, M. (1969). Is there<sup>a</sup> relationship between protein synthesis and tolerance to analgesic drug. Scientific Basis of Drug Dependence, Churchill Ltd., 77-86
- DIPALMA, J.R. (1965). Drill's Pharmacology in Medicine, 3rd ed., Mc Graw-Hill, 246-255.
- EISENMAN, A.J., SLOAN, J.W., MARTIN, W.R., JASINSKI, D.R. ve BROOKS, J.W. (1968). Catecholamines and 17-hydroxycorticosteroid excretion during a cycle of Morphine Dependence in man. Nat. Res. Coun. Rep. 5412-5422.
- ELLIOT, T.R. (1912). The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves, J. Physiol (Lond.), 44, 374. Zikreden: GUNNE, L.M. (1963). Catecholamines and 5-Hydroxytryptamine in morphine tolerance and withdrawal. Acta Physiol. Scand., 58, Suppl: 204.
- GOODMAN, L.S. ve GILMAN, A. (1965). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 3rd. ed., Mac Millan, 247-266.
- GUNNE, L.M. (1961). The Excretion of Noradrenaline and Adrenaline in the Urine of Rats during Chronic Morphine Administration and during Abstinence, Psychopharmacologia, 2, 214-220.
- GUNNE, L.M. (1963). Catecholamines and 5-Hydroxytryptamine in morphine tolerance and withdrawal, Acta Physiol. Scand., 58, Suppl: 204.
- GUNNE, L.M. (1965). Some pharmacological agents modifying the Morphine Abstinence Syndrome in Dogs. Arch. Int. Pharmacodyn. 157, 293-298
- GUNNE, L.M., JONSSON, J. ve FUXE, K. (1969). Effects of Morphine intoxication on brain catecholamine neurons, Europ. J. Pharmacol., 5, 388.
- HAEUSLER, G., HAEFELY, W. ve THOENEN, H. (1969). Chemical Sympathectomy of the Cat with 6-Hydroxydopamine, j. Pharm. Exp. Ther., 170, 50-61.

- HELLER, B., SAAVEDRA, J.M. ve FISCHER, E. (1968). Influence of adrenergic blocking agents upon Morphine and Catecholamine analgesic effect. *Experientia*, 24, 804.
- HUIDOBRO, F., CONTRERAS, E. ve CROXATIO, R. (1963). Studies on Morphine: Action of metabolic precursors to Serotonin and Noradrenaline and related substances on the "Abstinence Syndrome" to morphine on white mice. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 146, 444-454.
- JACOB, J., LOISEAU, G., GARIN, P.E., BARTHELEMY, C. ve LAFILLE, G. (1964). Antagonismes vis-a-vis de la Morphine Chez la souris. *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 148, 14.
- JOHANNESON, T. ve WOODS, L.A. (1964). Analgesic action and brain and plasma levels of morphine and codeine in morphine tolerant codeine tolerant and non-tolerant rats., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 21, 381.
- KAYMAKÇALAN, Ş. ve WOODS, L.A. (1956). Nalorphine-induced "Abstinence Syndrome" in morphine-tolerant albino rats., *J.Pharm. Exp. Ther.*, 117, 112-116.
- KAYMAKÇALAN, Ş. ve KAYAN, S. (1967). The effect of morphine on the heart rate in normal and morphine-tolerant rats. *New Ist.Cont. Clin. Sci.*, 9, 99-107.
- KAYMAKÇALAN, Ş., KAYAN, S. ve AYHAN, İ.H.(1970). Morfin abstinens sendromunda Serotonin'in rolü hakkında sıçan ve köpeklerde yapılan araştırmalar. *A.Ü.Tıp Fak. Mec.* (Baskıda).
- KOE, K.B. ve WEISSMAN, A. (1966). p-Chlorophenylalanine: A spesific depletor of brain serotonin., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 154, 499.
- KRANTZ, J.C. Jr. ve CARR, C.J. (1969). The Pharmacological principles of medical practice. 7th ed. Williams ve Wilkins, 128-137.
- LAVERTY, R., SHARMAN, D.F. ve VOGT, M. (1965). Action of 2,4,5-Trihydroxyphenylethylamine on the storage and release of Noradrenaline., *Brit. J. Pharmacol.*, 24, 549-560.

- LEWIS, J.J. (1963). Physiological Pharmacology, Ed: Root and Hofmann New York, Vol:1, 479.
- MAGGIOLO, C. ve HUIDOBRO, F. (1962). The influence of some drugs on the Abstinence Syndrome to Morphine in mice., Arch. Int. Pharmacodyn., 138, 157.
- MATILIA, M.J., ALHAVA, E. ve MANSNER, R. (1968). Modification by Disulfiram or Methyl tyrosine Methylester (H 44/68) of Abstinence Symptoms in Morphine Tolerant Rat., Arzn. Forsch, 18, 1163
- MAYNERT, E.W. ve KLINGMAN, G.I. (1962). Tolerance to morphine: Effect on catecholamines in brain and adrenal gland., J. Pharm. Exp. Ther., 135, 285.
- MEDAKOVIC, M. ve BANIC, B. (1964). The action of reserpine and alpha methyl-m-tyrosine on the analgesic effect of morphine in rats and mice., J. Pharm. Pharmacol., 16, 198-206.
- MUHTAR ÖZDEN, A. (1940). Farmakodinami ve Tedavi dersleri., 4.üncü baskı, 307-308
- MUNOZ, C. ve PAEILE, C. (1967). Changes in Morphine Analgesia induced by drugs which modify catecholamine content of the brain. Arch. Biol. Med. Exper., 4, 63.
- NOBLE, E.P., WURTMAN, R.I. ve AXELROD, J. (1967). A simple and rapid method for injecting H<sup>3</sup>-Norepinephrine into the lateral ventricle of the rat brain., Life Sciences, 6, 281.
- NOTT, M.W. (1968). Potentiation of Morphine analgesia by Cocaine in mice., Europ. J. Pharmacol., 5, 93.
- PORTER, C.C. ve STONE, C.A. (1963). Effect of 6-Hydroxydopamine and some other compounds on the concentration of Norepinephrine in the hearts of mice. J.Pharm. Exp. Ther., 140, 308.
- PORTER, C.C., TOTARO, I.A. ve BURCIN, A. (1965). The relationship between radioactivity and norepinephrine concentrations in the brains and hearts of mice following administration of labelled methyl dopa or 6-Hydroxydopamine. J. Pharm. Exp. Ther. 150, 17.

- REYNOLDS, A.K. ve RANDALL, L.O. (1957). Morphine and Allied Drugs. U. Toranto press, 1-127
- RUDZIK, A.D. ve MANNEAR, J.H. (1965). Antagonism of analgesics by amine-depleting agents. J. Pharm. Pharmac., 17, 326.
- SCHAUMANN, W. (1959). Beeinflussung der analgetischen Wirkung des Morphins durch Reserpin. (İngilizce özet), Arch. Exp. Path. Pharmac., 235, 1.
- SCHNEIDER, J.A. (1954). Reserpine antagonism of morphine analgesia in mice. Proc. Soc. Exp. Biol., 87, 614-615.
- SHEN, F., LOH, H.H. ve WAY, E.L. (1968). Brain serotonin turnover and tolerance development to morphine. The Pharmacologist, 10, 323.
- SIGG, E.B., CAPRIO, G. ve SCHNEIDER, J.A. (1958). Synergism of amines and antagonism of reserpine to morphine analgesia., Proc. Soc. Exp. Biol., 97, 97.
- SNEDECOR, G.W. (1956). Statistical Methods. 5th ed. The Iowa State Univ. press. Ames, Iowa., sayfa:73, 88, 91.
- SPARKES, G.B. (1969). Modification of morphine analgesia in the rat by biogenic amines administered intraventricularly., Brit. J. Pharmacol., 35, 362P.
- STOLK, J., BARCHAS, J., DEMENT, W. ve SCHANBERG, S. (1969). Brain catecholamine metabolism following para-Chlorophenylalanine (p-CP) treatment., The Pharmacologist, 11, 258.
- STONE, C.A., PORTER, C.C., STAVROSKI, J.M., LUDDEN, C.T. ve TOTARO, J.A. (1964). Antagonisms of certain effect of catecholamine-depleting agents by antidepressants and related drugs., J. Pharm. Exp. Ther., 144, 196-204.
- TAGAKI, H., TAKASHIMA, T. ve KIMURA, K. (1964). Antagonism of the analgetic effect of morphine in mice Tetrabenazine and Reserpine., Arch. Int. Pharmacodyn., 149, 484.

- TAGAKI, H. ve NAKAMA, M. (1968). Studies on the mechanism of action of tetrabenazine as a morphine antagonist. II. A participation of catecholamine in the antagonism. *Jap. J. Pharmacol.* 18, 54-58.
- TAGAKI, H. ve KURIKI, H. (1969). Supressive effect of Tetrabenazine on the development of tolerance to morphine and its reversal by DOPA. *Int. J. Neuropharmac.* 8, 195-196.
- TAVAT, S., GARAN, R., ARTUNKAL, S. ve AKÇASU, A. (1961). Farmakoloji ve Tedavide tatbiki. Millî Eğitim Basımevi, Sayfa:90-91
- TENEN, S.S. (1968). Antagonism of the analgesic effect of morphine and other drugs by p-Chlorophenylalanine a serotonin depletor *Psychopharmacologia*, 12, 278-285.
- THOENEN, H. ve TRANZER, J.P. (1968). Chemical Sympathectomy by Selective Destruction of Adrenergic Nerve Ending with 6-Hydroxydopamine. *Arch. Pharm. Exp. Path.* 261, 271-288.
- TIRRI, R. (1967). Transfer of induced tolerance to Morphine and Promazine by brain homogenate. *Experientia*, 23, 278.
- TRANZER, J.P. ve THOENEN, H. (1968). An electron microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-Hydroxydopamine. *Experientia*, 24, 155-156.
- UNGAR, G. ve COHEN, M. (1966). Induction of morphine tolerance by material extracted from brain of tolerant animals. *Int. J. Neuropharmacol.*, 5, 183.
- UNGERSTEDT, U. (1968). 6-Hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Europ. J. Pharmacol.* 5, 107-110.
- VEDERNIKOV, Y.P. ve AFRIKANOV, I.I. (1969). On the role of central adrenergic mechanism in morphine analgesic action. *J. Pharm. Pharmac.* 21, 845.
- VERRI, R.A., GRAEFF, F.G. ve CORRADO, A.P. (1967). Antagonism of

morphine analgesia by reserpine and alpha-methyltyrosine and the role played by catecholamines in morphine analgesic action. J.Pharm. Pharmac. 19, 264.

VERRI, R.A., GRAEFF, F.G. ve CORRADO, A.P. (1969). Effect of reserpine and alpha-methyltyrosine on morphine analgesia. Int. J. Neuropharmacol. 7, 283.

VOGT, M. (1954). The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. J. Physiol. (Lond.), 123, 451-481.

WAY, E.L., LOH, H.H. ve SHEN, F.H. (1969). Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence. J. Pharm. Exp. Ther. 167, 1.

-----

#### TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında teşvik ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarıma, müşterek imkânlardan faydalanmada bana öncelik tanıyan çalışma arkadaşlarıma ve deneylerde yardımları dokunan bütün enstitü personeline teşekkür ederim.