

# Meperidinin İntravenöz (İ.V) İnjesiyonundan Sonra Köpeklerde Görülen Belirtilerde Mast Hücrelerinin Rolü

Alaeddin AKCASU  
D.Okan YILLAR  
A.Gökhan AKKAN

İstanbul Üni. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji Anabilim Dalı / İSTANBUL

THE HOLE OF MAST CELLS DISRUPTION IN  
THE ACUTE MANIFESTATIONS OF THE  
INTRA VENOUS INJECTION OF  
MEPERIDINE IN DOGS

Geliş Tarihi: 2 Temmuz 1987

## ÖZET

**48/80 (0.5 mg/kg) ve morfinin (10 mg/kg), anestezi edilmemiş köpeklere intravenöz yoldan uygulanmasının 30 saniyelik bir gecikmeden sonra bağırma, tırmalama, kusma, hipersalivasyon, ürinyasyon, defekasyon ve takipne gibi belirtiler oluşturduğu bilinmektedir. Bu etkilerin meydana gelmesinde histaminin rol oynadığı yine bu çalışmalarda gösterilmiştir.**

**Çalışmamada, morfin gibi narkotik bir analjezik olan meperidinin de aynı reseptörleri etkileyerek benzer bir etki oluşturup oluşturmaya-çağını araştırdık.**

**Bunun için anestezi edilmemiş köpeklere intravenöz yoldan 10 mg/kg meperidin uygulanmış ve kusma hariç yukarıda sayılan etkilerin hepsi gözlenmiştir. Burada da histaminin rol oynayacağı düşünülerek, mast hücreleri 48/80 (0.5-2 mg/kg) ile degranüle edilmiş ve ardından meperidin uygulanmıştır. Sonuçta, sedasyon dışında bütün etkilerin kaybolduğu görülmüştür.**

**Etkinin mast hücrelerinden kaynaklandığını kanıtlayabilmek için, bu defa mast hücreleri ortadan kaldırılmış olan köpeklere 10 ncü günden başlanmak üzere, meperidin, yine intravenöz yoldan (10 mg/kg) verilmiştir. 15 nci günde bütün etkiler yeniden geri gelmiştir. Bu süre mast hücrelerinin yenilenme zamanına uymaktadır.**

**Gözlemlerimiz, yukarıda sayılan etkilerin, meperidin aracılığı ile mast hücrelerinden salınan histamin tarafından oluşturulduğunu göstermektedir.**

**Anahtar kelimeler: Meperidin, mast hücreleri, histamin salınımı.**

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.6, S.3, 1988. 192 194

## SUMMARY

**Effects of intravenous administration of 48/80 (0.5 mg/kg) in unanesthetized dogs were strikingly similar to those of meperidine (10 mg/kg). Both elicited, after a latency of 3d sec, a brief period of violent struggling, vocalization, scratching, urination and defecation. In addition, meperidine treated dogs showed marked sedation. Dogs whose histamine stores were depleted by 48/80 manifested none of the above effects except sedation. Likewise an injection of meperidine prevented the effects of a subsequent injection of 48/80. Whereas sedation appeared to be independent of the histamine releasing property of meperidine, the other effects elicited by intravenous injection of meperidine were suppressed by 48/80 and thus were probably mediated via released histamine. The mast cells appear to be an important site of meperidine action.**

**Key words: Meperidine, mast cells, histamine release.**

T J Research Met) Sel V.6, N.3. 1988. 192 194

İntravenöz morfin injeksiyonunun akut etkileri, ilk olarak, anestezi edilmemiş köpek ve anesteziye

veya deserebre kedilerde dolaşım kollapsını detaylı olarak inceleyen Schmidt ve Levingstone tarafından

Çalışma, 8. Türk Farmakoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. (Kasım 1986, Antalya)

tarif edilmiştir(1). Ani tansiyon düşüşü ile injesiyonun yapılması arasında 30 saniyelik latent bir dönem gözlemişler ve daha sonra ise aynı dozun, arter basıncından bir fark oluşturmadığını izlemişlerdir. Morfinin dolaşım sistemi üzerine olan bu etkisini açıklarken, histaminin rolü üzerinde durmamışlardır (1933).

Daha sonra, Nasmyth, Stewart, Feldberg ve Paton (1950-1951). morfin ve diğer opium alkaloidlerinin histamin salınmasına sebep olduğunu bildirmişlerdir<sup>^</sup>,3,4,5). Bu şekilde, kedi, köpek ve sıçanlarda intravenöz morfin injesiyonunun dolaşım sistemi üzerindeki etkilerinin, histamin salınması ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Fakat, injesiyondan sonra oluşan bağıрма, tırmalama, kusma, hipersalivasyon, ürinasyon, defekasyon ve takipne gibi dolaşım dışı semptomlar, henüz açıklanmamıştı. Bu konuyu da Akcasu ve Unna (1970) aydınlatmışlardır(6).

Çalışmada, morfinin etkileri göz önüne alınarak, yine bir narkotik analjezik olan, morfinle aynı reseptörlere bağlanarak etkisini gösteren ve sentetik bir madde olan meperidinin aynı yönden etkili olup olmadığı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyler, her iki cinsten 6-16 kg lık Mongrel köpeklerde yapıldı. Gruplar 3'er denekten hazırlanmıştır.

Birinci gruptaki 3 köpeğe (anestezi edilmemiş), intravenöz (bacak veninden) 10 mg/kg meperidin verildi. Bu doz, bütün hayvanlarda aynı etkileri gösterdi.

Histamin depolarını boşaltmak amacıyla (Paton, 1951). 9 köpeğe 0.5 mg/kg dan başlanarak, 2 mg/kg'a çıkılmak üzere 48/80 intravenöz olarak verildi. 48/80 injesiyonu sonucu, histamin salınmasının meydana getirdiği semptomlar ortadan kalkana kadar (ortalama 4 gün), 48/80'e devam edildi. Semptomların ortadan kalkmasından 24 saat sonra, bu hayvanlara kontrol amacıyla 10 mg/kg meperidin verildi. Daha sonra, bu köpekler 13., 14. ve 15. günlerde 3'erli gruplar halinde deneye alınmışlar ve intravenöz 10 mg/kg meperidin verilerek izlenmişlerdir.

Kontrol çalışması, bir başka grupta 48/80 den sonra, köpeklere histamin difosfat (0.2 mg/kg) verilmesi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

10 mg/kg intravenöz meperidin verilmesinden sonra, hayvanlarda büyük bir ağrı ve sıkıntı çekiyormuş gibi uluma, bağıрма, tırmalama ve sağa-sola koşma gözlemlendi. Bu sırada, ürinasyon, defekasyon, hipersalivasyon ve bilhassa kulaklarda olmak üzere kaşınma görüldü. Bu belirtiler, injesiyondan 30-35 saniye kadar sonra oluştu ve 30-35 saniye sürdü. İkinci ve üçün-

cü günlerde aynı dozlar aynı belirtileri verdi. Dördüncü günde ise sadece sedasyon izlendi.

48/80 nin verilmesi, yukarıdaki meperidin etkilerinin aynısını yaptı. Akut etkiler, yine 30-35 saniye sonra ortaya çıktı ve yine 30-35 saniye sürdü. Yalnız, bu süre sonunda meperidinden farklı olarak sedasyon görüldü. 48/80 nin, tekrarlanan dozları üçüncü günden sonra, karakteristik olan bu etkileri göstermedi. Bunlara, kontrol amacıyla 24 saat sonra, 10 mg/kg meperidin verildi fakat sedasyon dışında hiçbir etki izlenmedi. Buna karşılık, histaminin 0.2 mg/kg dozunun intravenöz injesiyonu, ürinasyon, defekasyon ve kusma meydana getirdi. Fakat, bağıрма, tırmalama ve diğer aşırı hareketler gözlenmedi.

Mast hücreleri 48/80 tarafından boşaltılmış 3 köpekte 13. günde verilen 10 mg/kg intravenöz meperidin sedasyondan başka hiçbir belirti vermedi. 14.günde de belirgin değişiklikler izlenmedi. Fakat, 15.gün deneye alınan köpeklerde, bütün karakteristik etkilerin geri geldiği gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Anestezi edilmemiş köpeklerdeki intravenöz verilen meperidinin etkileri ile kuvvetli histamin liberatörü olan 48/80 nin etkileri karşılaştırıldığında, belirgin benzerlikler görülmektedir. 30-35 saniye olan latent zaman ortak bulunmuştur. Bunun yanında, meperidinin oluşturduğu sedasyon hariç, bağıрма, tırmalama, ürinasyon, defekasyon ve hipersalivasyon gibi semptomları her iki madde de aynı şekilde göstermiştir.

Meperidinin her gün tekrarlanan dozlarından sonra görülen belirtiler, 4 ncü gün meperidin verildiğinde görülmemiştir. Aynı şekilde, tekrarlanan 48/80 dozlarından sonra da 3 ncü günden itibaren semptomlar kaybolmuştur.

48/80 ile histamin depoları boşaltılmış hayvanlara, meperidin verildikten sonra karakteristik belirtiler yine izlenmemiştir. Bütün bu gözlemler, yukarıda sayılan semptomların, mast hücrelerinden salınan histamin aracılığı ile oluştuğu izlenimini vermektedir. Ayrıca, 48/80 ile mast hücreleri boşaltılmış hayvanlarda, meperidinin bu etkilerinin 15 gün sonra tekrar gelmesi, bu düşüncüyü kuvvetlendirmektedir. Çünkü bu süre, mast hücrelerinin rejenerasyon zamanına uymaktadır(7).

Bağıрма, tırmalama, sağa-sola koşma morfinde olduğu gibi (6), visceral ağrıya bağlı ise, o takdirde, karaciğer dokusu tarafından salınan histaminin suprahepatik venlerde konstriksiyon meydana getirerek, intrahepatik basınçta artma(3) oluşturması nedeniyle bir ağrı duyumu sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Bu durum 30-35 saniye sürmekte ve sonra da dolaşımında artan histamin, kan basıncını düşürmekte ve buna bağlı olarak Glisson kapsülü gerilmesi ve karaciğer büyümesi ortadan kalktığından hayvan ağrıdan kurtulmaktadır. Buna karşılık, injekte edilen histamin (0,2 mg/kg), suprahepatik venlere gelmeden önce vazodilatasyon meydana getirerek tansiyonu düşür-

mekte ve ürinyasyon, defekasyon ve kusma dışındaki diğer etkiler görülmemektedir.

#### SONUÇLAR

Meperidin de morfin gibi mast hücrelerinden histamin salınmasına sebep olarak, yukarıdaki etkileri meydana getirdiğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Schmidt CF, Ae Livingston: The action of morphine on the mammalian circulation.!. Pharmacol. Exptl. Therap. 47:416, 1933.
2. Nasmyth PA, HC Stewart: The release of histamine by opium alkaloids. J. Physiol. (London) 11: 19P, 1950.
3. Paton WDM: Compound 48/80: A potent histamine liberator. Brit. J.Pharmacol. 6: 499, 1951.
4. Feldberg W, WDM Paton: Release of histamine from skin and muscle in the cat by opium alkaloids and other histamine liberators. J. Physiol(London) 114:490,1951.
5. Mcintosh FC and Paton WDM: The liberation of histamine by certain organic bases. J. Physiol.(London). 109: 190, 1949.
6. Akcasu A and KR Unna: The role of mast cell disruption in the acute manifestations of the intravenous injection of morphine in dogs. European J. Pharmacol. 13: 103-107, 1970.
7. Riley JF: Pharmacology and functions of the mast cells. Pharmacol. Rev. 7: 267, 1955.

1 yıllık abone ücreti 10.000.-TL'dir.

Abone olmak için abone ücretini "GÜNEŞ KİTABEVİ VE KIRT. TİC. LTD. Şii'nin 165840 no.lu posta çeki hesabına yatırıp, makbuzun aslını ya da fotokopisini, açık adresinizle birlikte Güneş Kitabevi — Cemal Gürsel Cad. 12/4, Sıhhiye-ANKARA adresine göndermeniz yeterlidir. Birinci sayı derginiz hemen gönderilecektir.