

48/80 MADDESİNİN PROKONVÜLSAN ETKİSİ VE MORFİN İLE ETKİLEŞİMİ*

D. Okan YILLAR, Alaeddin AKCASU, Coşkun SILAN

Background and Design.- Some compound 48/80 administered mice respond to voiced and tactile stimulation by a convulsion-like contraction and this effect is decreased by morphine. After these two observations; it was thought that compound 48/ 80 passes somehow to the central nervous system. For this reason, we aimed to determine the effect of these two substances on maximal electroshock seizure (MES). (1) In the first part of study, convulsive current 50 (CC50) was determined as 46 mA. In all electroshocks this level was used during whole study. (2) 5 mg/kg compound 48/80 was administered subcutaneously (s.c.) to mice and electroshock was given in different time intervals (15, 30, 60, 120, 240 min). (3) Mice's mast cells were depleted and electroshock was administered to both groups (control and 5 mg/kg 48/80 given group) at the 60th minute. (4) In this part of the study the MES response of control and morphine administered group (100 mg/kg) was determined at the 30th and 60th minutes. (5) In the last section, electroshock was given to morphine and compound 48/80 administered mice groups.

Results.- (1) Convulsive current (CC50) was 46 mA. (2) Compound 48/80 decreased the maximal electroshock seizure threshold at the 60th minute significantly ($p<0.0001$). (3) It also decreased MES threshold in mast cell depleted mices. (4) When morphine and compound 48/80 were administered, anticonvulsant effect of morphine was increased. (5) Death mice is changed in every step of our study by an unknown mechanism.

Conclusion.- Compound 48/80 decreased maximal electroshock seizure threshold by an unknown mechanism. Combination of morphine and compound 48/80 increased the anticonvulsant effect of morphine. This effect probably raised from the ability of compound 48/80 to increase the permeability of blood-brain barrier.

Yıllar DO, Akcasu A, Silan C. Proconvulsant effect of compound 48/80 and its interaction with morphine. *Cerrahpaşa J Med* 2000; 31 (1): 32-37.

GİRİŞ ▲

48/80 maddesi (*compound 48/80*, 48/80), p- metoksifenetilmetilamin ile formaldehid'in bir kondansasyon ürünüdür ve bu maddenin, mast hücrelerinden histamin salınımına sebep olduğu çok uzun bir süredir bilinmektedir.¹ Bunun yanında, histamin salınımından bağımsız olarak meydana getirdiği birçok etkileri bildirilmiştir. Dokularda cAMP akümüasyonu,² kobay ileumu intramural kolinerjik sinirlerinde lokalize opiat reseptörlerinin selektif ve kompetitif antagonizması,³ GTP-bağlayan düzenleyici proteinlerin direkt aktivasyonu,⁴ fosfolipaz C'nin inhibisyonu,⁵ faktör VII nin monositik doku faktörüne bağlanmasının direkt blokajı⁶ bunlardan bazılarıdır.

Morfin ve 48/80 maddesi ile yapılan preliminer bir çalışma sırasında 48/80 maddesi verilen bazı farelerin sesli ve taktıl uyarılara konvülsiyon-benzeri kasılmalarla cevap vermesi, morfinin kullandığımız dozlarda böyle bir etkiye sahip olmaması; ancak, morfin ile 48/80 maddesi birlikte verildiklerinde, sesli ve taktıl uyarılara cevabın azalmış gibi görülmesi, 48/80 maddesinin merkez sinir sistemi üzerinde herhangi bir şekilde etkili olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmada, gözlenen olayların mekanizmasını aydınlatılabilmek için, sözü edilen maddelerin tek tek ve birlikte verilmesinin maksimal elektroşok nöbet (MEN) eşliğini ne yönde etkileyeceğini araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER ▲

Çalışmada deney hayvanı olarak anabilim dalımızda üretilen Swiss albino türü her iki cinsten 20-30 gr lık fındık fareleri kullanılmıştır. Elektrik şoku elde etmek için 60 Hz. kare dalga üreten bir elektroşok aletinden yararlanılmıştır (Ugo Basile, ECT unit). Elektroşok (EŞ) uygulamalarında, akımın geçiş süresi 0,2 saniye ve her bir kare dalganın süresi 0,4 milisaniye olmak üzere sabit tutulmuştur.^{7,8} Uygulamalar, öğleden sonra 13.00-17.00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Elektroşok uygulanan denekler, bir daha kullanılmamışlardır.

Şok sırasında akım bağlantısını sağlayan elektrodlar, farelerin kulaklarına takılmakta ve denekler sırtüstü yatırılacak biçimde kuyrukları ile sabitleştirilmektedir. Bu şekilde, ön ve arka bacaklarında nöbet sırasında ortaya çıkan tonik ve klonik kasılmalar kolaylıkla izlenebilmektedir.⁹ Farelerde maksimal elektroşok nöbet (MEN) tablosu, şokun verilmesini izleyen ortalama 1,6 saniyelik bir aradan sonra, ekstremitelerin kısa bir başlangıç fleksiyonu, ardından ortalama 13,2 saniye süreli arka bacakların tonik ekstansiyonu ve 7,6 saniye terminal klonustan oluşmaktadır.⁸

1. Konvulsif akım 50 (KA50)'nin saptanması: Çalışmanın başlangıcında, daha önceki çalışmalarımızda da saptadığımız gibi 46mA olan konvulsif akım 50 değeri¹⁰⁻¹³ ve bunun güvenilirlik sınırları Litchfield ve Wilcoxon yöntemine göre bulunmuştur.¹⁴ Araştırmanın bütün aşamalarında, deneklere elektroşok uygulamak için bu akım şiddeti kullanılmıştır.

2. 5 mg/kg 48/80 maddesinin cilt altı yoldan (s.c.) verilmesinden sonra MEN: Bu bölümde, deneklere cilt altı yoldan 5 mg/kg 48/80 maddesi verildikten sonra 15, 30, 60, 120 ve 240. dakikalarda KA50 değeri olan 46 mA ile elektroşok uygulanmış ve MEN ile ölüm yüzdeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (Tablo I, Şekil 1-2). Her grup 50 denekten oluşmaktadır.

3. Mast hücreleri boşaltılmış farelere elektroşok uygulaması: Mast hücreleri boşaltılmış kontrol grubu (n=50) ile mast hücreleri boşaltılmış ve 5 mg/kg 48/80 maddesi verilmiş (s.c.) gruba (n=50) 60. dakikada 46 mA ile elektroşok uygulanmıştır. 60. dakika, 48/80 maddesinin nöbet eşliğini düşürmede en etkili görüldüğü zaman aralığı olduğu için seçilmiştir. Sonuçlar, Tablo II'de karşılaştırılmıştır.

Mast hücrelerinin boşaltılması: Farelerin mast hücreleri, Di Rosa ve ark.'nın¹⁵ metodundan modifiye edilerek, 48/80 maddesi uygulaması (s.c.) ile deplezyona uğratılmıştır. Bu işlem aşağıdaki tabloya göre gerçekleştirilmiştir (n=100).

	10:00	16:00
Birinci gün	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg
İkinci gün	1,0 mg/kg	1,0 mg/kg
Üçüncü gün	1,5 mg/kg	2,0 mg/kg
Dördüncü gün	2,5 mg/kg	3,0 mg/kg
Beşinci gün	3,5 mg/kg	4,0 mg/kg
Altıncı gün	5,0 mg/kg	5,0 mg/kg

4. 100 mg/kg morfin HCl s.c. verildikten sonra elektroşok uygulaması: Deneklere (n=100) 100 mg/kg morfin verildikten sonra 30 ve 60. dakikalarda 46 mA ile elektroşok uygulanmış ve MEN ile ölüm değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (Tablo III, Şekil 2-3). Ayrıca bu grup, bir sonraki uygulama için kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

5. Deneklere 100 mg/kg morfin HCl ve 5 mg/kg 48/80'nin s.c. verilmesinden sonra elektroşok uygulaması: Bu bölümde deneklere (n=100) ilaçlar verildikten sonra 30 ve 60. dakikalarda 46 mA ile elektroşok uygulanmış ve MEN ile ölüm yüzdeleri kontrol değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo III, Şekil 2-3).

Verilerin değerlendirilmesi, χ^2 ve Fisher testleri ile yapılmıştır.

BULGULAR ▲

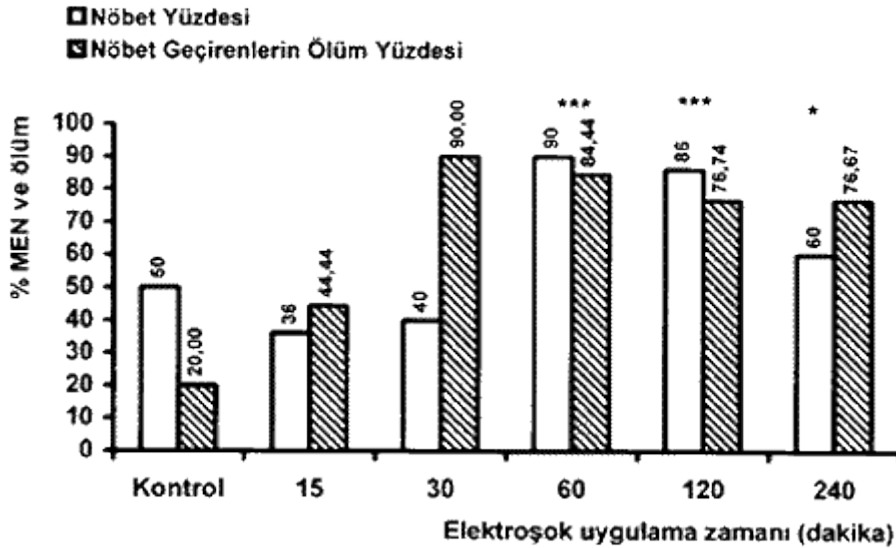
1. *KA50 değeri*: Bu değer, laboratuvarımızda üretilen fındık farelerinde 46mA olarak bulunmuştur.¹⁰⁻¹⁴ Ayrıca, belli zaman periyodları içinde bu değer değişip değişmediği kontrol edilmektedir.

2. *5 mg/kg 48/80'nin s.c. uygulanmasından sonra MEN*: Burada, özellikle 60 ve 120. dakikalarda yapılan elektroşoklarda, maksimal elektroşok nöbet (MEN) eşliğinin düştüğü ve buna paralel olarak ölümlerin de arttığı gözlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuşlardır (Tablo I, Şekil 1). 60. dakika, ilacın en etkili olduğu zaman olarak görünmektedir.

Tablo I. 48/80 Maddesinin Cilt Altı (s.c.) Yoldan Verilmesinden Sonra Uygulanan Elektroşok (EŞ) Sonuçları

5 mg/kg 48/80	n	nöbet sayısı	% nöbet	ölüm sayısı	nöbet geçirenlerin ölüm %si
Kontrol	100	50	50	10	20,00
15. dakika	50	18	36	8	44,44
30. dakika	50	20	40	18	90,00***
60. dakika	50	45	90***	38	84,44***
120. dakika	50	43	86***	33	76,74***
240. dakika	50	30	60	23	76,67***

***p<0,0001



Şekil 1. 48/80 maddesinin verilmesinden sonra uygulanan elektroşok (EŞ) sonuçları. Her bir histogram 50-100 denekte elde edilen değerleri temsil etmektedir. ***: p < 0.001

3. *Mast hücreleri boşaltılmış farelerde MEN*: 48/80, güçlü bir histamin liberatörü olduğu için, MEN eşliğinde yaptığı anlamlı değişikliğin, mast hücrelerinden salınan bazı maddeler aracılığı ile mi yoksa başka bir mekanizma ile mi meydana geldiğini anlamak için bu yöntem kullanılmıştır. Yalnızca s.c. serum fizyolojik verilen ve 60. dakikada 46 mA akım uygulanan mast hücresiz grupta % MEN değeri, kontrole yakın, hatta biraz da düşük (%34) bulunmuştur. Ancak, 5 mg/kg 48/80 verilen ve 60. dakikada elektroşok yapılan mast hücresiz grupta % MEN değeri, kendi kontrolüne göre anlamlı olarak artmıştır (%70) (Tablo II). Diğer bir deyişle, 48/80, maksimal elektroşok nöbet eşliğini anlamlı olarak düşürmüştü ve ölüm değerleri ise MEN'e bağlı olarak artmıştır.

Tablo II. Mast Hücreleri Boşaltılmış Kontrol Grubu ile Yine Mast Hücreleri Boşaltılmış ve 48/80 Verilmiş Grubun Elektroşok Sonuçlarının Karşılaştırılması (60. dakika)

Mast hücreleri grup (60. dak)	n	nöbet sayısı	% nöbet	ölüm sayısı	nöbet geçirenlerin ölüm %si
Kontrol	100	50	50	10	20,00
Mast hücreleri kontrol	50	17	34	7	41,18
Mast hücreleri +48/80	50	35	70***	30	85,71***

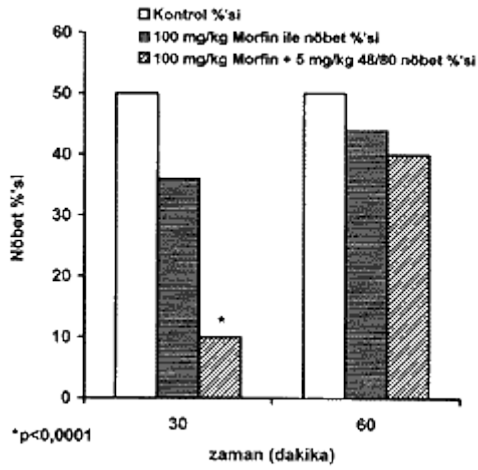
***p<0,001

4. 100 mg/kg morfin HCl'in s.c. uygulanmasından sonra MEN: Morfin verilmesinden sonra 30. ve 60. dakikalarda yapılan elektroşoklar sonucunda %50 olan kontrol nöbet değeri, 30. dakikada %36'ya 60.dakikada %44'e düşmüştür. Ölümler ise ilginç olarak, her iki grupta da %100 dür (Tablo III, Şekil 2).

Tablo III. Morfin Verilmiş Grup ile Morfin ve 48/80 Verilen Grubun Elektroşok Sonuçlarının Karşılaştırılması (30. ve 60. dak.)

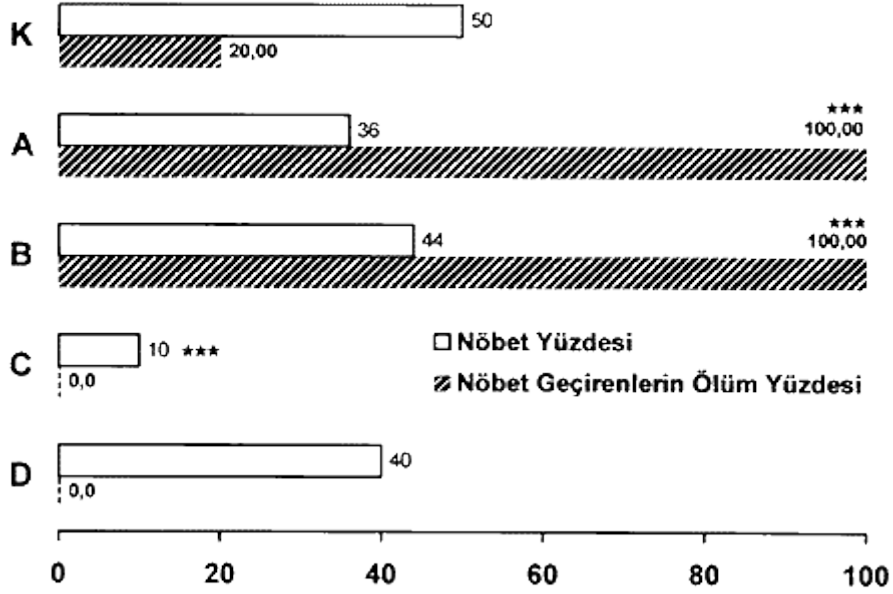
100 mg/kg morfin + 5 mg/kg 48/80	n	nöbet sayısı	% nöbet	ölüm sayısı	nöbet geçirenlerin ölüm %si
Kontrol	100	50	50	10	20,00
100 mg/kg morfin (30. Dak)	50	18	36	18	100,00***
100 mg/kg morfin (60. Dak)	50	22	44	22	100,00***
100 mg/kg morfin + 48/80 (30. Dak)	50	5	10***	0	0,00
100 mg/kg morfin + 48/80 (60. Dak)	50	20	40	0	0,00

***p<0,001



Şekil 2. Morfin (100 mg/kg, s.c.) ve morfin+48/80 (mg/kg, s.c.)'nin MEN üzerine etkisi

5. 100 mg/kg morfin HCl ve 5 mg/kg 48/80'nin s.c. birlikte uygulanmasından sonra MEN: Bu bölümde MEN, 30. dakikada %10, 60. dakikada %40'a düşmüştür. Yine ilginç olarak, bu defa nöbet geçirenlerden hiçbiri ölmemiştir (Tablo III, Şekil 2-3).



Şekil 3. Morfin (100 mg/kg) ve 48/80 (5 mg/kg)'nin maksimal elektroşok nöbet (MEN) % leri ve ölüm % leri. K: Kontrol 46 mA EŞ; A: 100 mg/kg morfin 30' sonra 46 mA EŞ; B: 100 mg/kg morfin 60' sonra 46 mA EŞ; C: 100 mg/kg morfin + 5 mg/kg 48/80 30' sonra 46 mA ile EŞ; D: 100 mg/kg morfin + 5 mg/kg 48/80 60' sonra 46 mA ile EŞ; ***: $p < 0.0001$

TARTIŞMA ▲

Çalışmamızın birinci bölümünde, konvülsif akım 50 (KA50) değeri bulunmuştur. Bu değer 46 mA dir. Araştırmanın elektroşok uygulanan bütün basamaklarında, bu akım şiddeti kullanılmıştır. İkinci bölümde denekler, 5 mg/kg 48/80 maddesi s.c. verildikten sonra, çeşitli zaman aralıklarında uygulanan 46 mA değerindeki akımla elektroşoka tabi tutulmuşlardır. 15. ve 30. dakikalarda oluşan maksimal elektroşok nöbet (MEN) oranları, kontrol değerlerin biraz altına düşmüştür. Bu etkinin, 48/80'nin mast hücrelerinden salınımına neden olduğu histamin ve benzerlerinin damar sistemine etkisi sonucu, ilk dakikalarda meydana gelen hipotansiyon nedeniyle, merkez sinir sisteminin ilgili faktörlerden daha az etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. 60 ve 120. dakikalarda ise, MEN oranları kontrol değerlere göre anlamlı ($p < 0,0001$) olarak yükselmiştir (sırasıyla %90 ve %86). Ölümünün de 30. dakikadan sonra, MEN artışına paralel olarak kontrole göre anlamlı ($p < 0,0001$) şekilde yükseldiği gözlenmiştir..

Eldeki verilere göre, MEN oranlarındaki artışın; iki olası nedeni olabilir: Birincisi, 48/80 merkez sinir sistemine geçip, doğrudan kendisi prokonvülsan olarak etki edebilir, ikincisi de mast hücrelerinden salınmasına neden olduğu maddelerden biri veya birkaçı bu etkiyi meydana getirebilir. Bu olası nedeni ortaya çıkarabilmek için, mast hücrelerinin olaydaki rolünü ortadan kaldırmak amacıyla Di Rosa ve ark.nın¹⁵ metodu modifiye edilerek kullanılmıştır. Tablo II'de görüldüğü gibi, mast hücreleri boşaltılmış, serum fizyolojik verilmiş ve 60. dakikada 46mA ile elektroşok (EŞ) uygulanmış kontrol grubu ile yine mast hücreleri boşaltılmış ve 5 mg/kg 48/80 verilmiş ve 60.dakikada elektroşok uygulanmış grup karşılaştırıldığında, 48/80'nin MEN oranlarını anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür ($p < 0,001$); aynı durum, ölüm oranları için de söz konusudur ($p < 0,001$). Bu veriler ışığında, 48/80 maddesinin muhtemelen merkez sinir sistemine geçip, bilmediğimiz bir mekanizma ile prokonvülsan olarak etki gösterdiği düşünülmektedir.

Çalışmanın bir bölümünü de, morfin (100 mg/kg) ve 48/80'nin (5 mg/kg) birlikte verildikten sonra yapılan elektroşok işlemi (46 mA) ve sonuçlarının analizi oluşturmaktadır (Tablo III, Şekil 2-3). Morfinin doza, türe ve veriliş yoluna göre antikonvülsan veya prokonvülsan olarak etki ettiği bilinmektedir.^{16,17} Bunun için, önce, yalnızca morfin verilen deneklerde (n=100) 30 ve 60. dakikalarda uygulanan elektroşoklardan elde edilen MEN oranları kontrol olarak değerlendirilmiş ve sonra başka bir denek grubuna da (n=100) morfin ile birlikte 48/80 verilerek şok işlemi tekrar edilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, morfin tek başına bizim kullandığımız dozda verildiğinde antikonvülsan olarak davranmış ve konvülsiyon eşiğini kontrole göre yükseltmiştir. Bu etkisi literür verileri ile uyumludur ve olaydan sorumlu olan reseptör, (mü) tipi morfin reseptörüdür; fentanil gibi diğer mü agonistlerin de aynı sonuçları verdiği bilinmektedir.^{18,19} Burada ilginç olan nokta, konvülsiyonların azalmasına rağmen, ölümlerin %100'e ulaşmasıdır (p<0,0001). Bu bulgunun aydınlatılması için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğine inanılmaktadır. Ancak, morfin ile 48/80 birlikte verildiğinde karşımıza yine ilginç bir tablo çıkmıştır: MEN, 30. dakikada %10'a, 60. dakikada da % 40'a düşmüştür; 30. dakikadaki etki anlamlıdır (p<0,0001). Diğer bir deyişle, morfin, 48/80'nin prokonvülsan etkisini neredeyse ortadan kaldırmış görünmektedir. Kanımızca, bu sonuç, kullandığımız dozda antikonvülsan olarak davranan morfinin etkisinin artmasından kaynaklanmaktadır ve bunun da sebebi, 48/80 maddesinin kendisidir. Çünkü 48/80, beyinin çeşitli bölgelerinde bulunan mast hücrelerinin içeriklerinin salınmasına neden olabilir ve bu yolla kan-beyin engelini geçirgenliği artırabilir.²⁰ Sonuç olarak, morfinin olasılıkla merkezi sinir sistemine daha fazla oranda geçtiği ve böylece antikonvülsan etkisinin daha güçlü bir şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunun yanında, yalnız morfin ile 30 ve 60. dakikalarda %100 olan ölüm değerleri, 48/80 ile birlikte verildiğinde %0 olmuştur (p<0,0001). Bu sonucun aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Neticede, 48/80 maddesi tek başına uygulandığında (5 mg/kg), maksimal elektroşok nöbet eşiğini, merkez sinir sistemine geçerek düşürmekte ve buna paralel olarak, ölüm oranlarını da arttırmaktadır; bu olay henüz açıklayamadığımız bir mekanizma ile meydana gelmektedir. Bununla birlikte, morfin (100 mg/kg) ile birlikte verildiklerinde, hem maksimal elektroşok nöbet eşiği yükselmekte, hem de ölümler önlenmektedir. Antikonvülsan etkinin oluşmasında, muhtemelen, 48/80'nin kan-beyin engelini geçirgenliğini değiştirerek morfinin ilgili bölgelere daha fazla geçebilmesini sağlaması rol oynamaktadır.

ÖZET ▲

Morfin ve 48/80 maddesi ile yapılan bir ön çalışma sırasında, 48/80 maddesi verilen bazı farelerin sesli ve taktil uyarılara konvülsiyon-benzeri kasılmalarla cevap vermesi, morfinin kullandığımız dozlarda böyle bir etkiye sahip olmaması; ancak, morfin ile 48/80 maddesi birlikte verildiklerinde, sesli ve taktil uyarılara cevabın azalmış görünmesi, 48/80 maddesinin merkez sinir sistemi üzerinde bir şekilde etkili olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada, sözü edilen maddelerin tek tek ve birlikte verilmesinin maksimal elektroşok nöbet (MEN) eşiğini ne yönde etkileyeceğini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışma da, Swiss albino türü fareler kullanılmıştır. Birinci bölümde, farelerin %50'sinde maksimal elektroşok nöbet (MEN) yanıtını oluşturabilecek akım şiddeti olan, konvülsif akım 50 (KA50) değeri bulunmuştur (46 mA). Bundan sonraki bölümde, deneklere 48/80 maddesi (5 mg/kg) deri-altı yoldan verilmiş ve bu farelere çeşitli zaman aralıklarında (15., 30., 60., 120. ve 240. dakikalarda) 46 mA ile elektroşok uygulanmıştır. 48/80, özellikle 60 ve 120. dakikalarda prokonvülsan bir etki ve buna paralel olarak ölümlerde artma yapmıştır. Bu

maddenin, merkez sinir sistemine geçerek mi yoksa mast hücrelerinden çıkardığı maddeler aracılığıyla mı bu etkiyi oluşturduğunu anlamak için, mast hücreleri boşaltılmış farelere elektroşok uygulanmıştır. Sonuçta, 48/80 nin merkez sinir sistemine ulaşarak bu etkiyi oluşturduğu yönünde veriler elde edilmiştir. Araştırmanın morfinle olan bölümünde, önce morfin tek başına (s.c.) verilerek (100 mg/kg), 30 ve 60. dakikalarda deneklere elektroşok uygulanmıştır (46 mA). Burada morfin, antikonvülsan özelliğini göstermiş fakat, ölüm oranını da her iki zaman aralığında %100'e çıkarmıştır. Morfin, 48/80 ile birlikte verildiğinde aynı zaman aralıklarında MEN değerlerinin düştüğü ve ölümlerin tümüyle engellendiği görülmüştür. Bu verilere dayanarak 48/80'nin prokonvülsan etki yaptığı ve bu etkinin morfin ile büyük oranda engellendiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR ▲

1. Paton WD. Compound 48/80, a potent histamine liberator. *Br J Pharmac* 1951; 6: 499.
2. Lindl T, Heintz-Sawaya MC, Cramer H. Effects of compound 48/80, a histamine-releasing agent, on accumulation and release of cyclic AMP in various regions of rat brain in vitro. *Res Commun Chem Pathol Pharmac* 1976; 13: 65-74.
3. Kamikawa Y, Shimo Y. Antagonistic effect of compound 48/80 on the inhibitory actions of morphine and methionine-enkephalin on electrically-induced contractions of guinea-pig ileum. *Br J Pharmac* 1978; 64: 511-518.
4. Mousli M, Beub JL, Rouot B, Landry Y, Bronner C. G proteins as targets for non-immunological histamine releasers. *Agents and Actions* 1991; 33: 81-83.
5. Shibanaka Y, Hayashi H, Umemura I, Fujisawa Y, Okamoto M, Tkai M, Fujita N. Eclosion hormone-mediated signal transduction in the silkworm abdominal ganglia: involvement of a cascade from inositol (1,4,5) triphosphate to cyclic GMP. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198: 613-618.
6. Chu AJ, Walton MA, Seto A, Fox MJ, Prasad JK, Wang ZG. I. Suppression by compound 48/80 of bacterial endotoxin-inducible monocytic tissue factor activity: direct blockade of factor VII binding to THP-1 monocytes. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1472: 385-394.
7. Swinyard EA, Brown WC, Goodman LS. Comparative assays of epileptic drugs in mice and rats. *J Pharmac Exp Ther* 1952; 106: 319-330.
8. Swinyard EA, Castellion AN, Fink GB, Goodman LS. Some neurophysiological and neuropharmacological characteristics of audiogenic-seizure susceptible mice. *J Pharmac Exp Ther* 1963; 140: 375-384.
9. Ewart AS. Electrically-induced convulsions. In *Experimental Models of Epilepsy. A manual for Laboratory Workers*. New York, Raven Press, 1972; 433.
10. Yıllar DO, Akkan AG, Akcasu A, Özüner Z, Eşkazan E. Deri-altı uygulanan meperidinin farelerde maksimal elektroşok nöbetine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1989; 20: 385-390.
11. Akkan AG, Yıllar DO, Eşkazan E, Akcasu A, Özüner Z. The effect of propranolol on maximal electroshock seizures in mice. *Int J Clin Pharmac Ther Toxicol* 1989; 27: 255-257.
12. Eşkazan E, Yıllar DO, Akcasu A, Akkan AG. Nalokson'un fındık farelerinde maksimal elektroşok nöbetine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1990; 21: 179-186.
13. Özyazgan S, Şenses V, Utkan T, Yıldırım G, Ulak G, Gacar N, Özüner Z, Akkan AG. The effect of isradipin on maximal electroshock seizures in mice. *Gen Pharmac* 1998; 31: 133-135.
14. Litchfield JT, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose effect experiments. *J Pharmac Exp Ther* 1949; 96: 99.
15. Di Rosa M, Giroud JP, Willoughby DA. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine. *J Pathol* 1971; 104: 15-29.
16. Frenk H. Pro-and anticonvulsant action of morphine and the endogenous opioids: involvement and interactions multiple opiate and non-opiate systems. *Brain Res Rev* 1983; 6: 197-210.
17. Khanna N, Khosla R, Kohli J. Opioid receptor mediated anticonvulsant effect of pentazocine. *Indian J Med Sci* 1998; 52: 1-7.
18. Koide S, Onishi H, Yamagami S, Kawakita Y. Effects of morphine and D-Ala²-D-Leu⁵-enkephaline in the seizure-susceptible El mouse. *Neurochem Res* 1992; 17: 779-83.
19. Frey HH. Effect of mu-and kappa-opioid agonists on the electroconvulsive seizure threshold in mice and antagonism by naloxone and MR 2266. *Pharmacol Toxicol* 1988; 62: 150-154.
20. Zhuang X, Silverman AJ, Silver R. Brain mast cell degranulation regulates blood-brain barrier. *J Neurobiol* 1996; 31: 393-403.

-
- *Anahtar Kelimeler:* 48/80 maddesi, Morfin, Maksimal elektroşok nöbet; *Key Words:* Compound 48/80, Morphine, Maximal electroshock seizure; *Alındığı Tarih:* 30 Aralık 1999; Doç. Dr. D. Okan Yıllar, Prof. Dr. Alaeddin Akcasu, Uzm. Dr. Coşkun Silan: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. DO Yıllar, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.