

Fluoksetinin Artı Labirent Testinde Anksiyete Üzerine Etkileri

Dr. Mehmet KURT¹, Dr. Ali Cezmi ARIK², Dr. Gülay ÖZDEMİR², Prof. Dr. Süleyman ÇELİK¹

ÖZET

Bu çalışmada selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) olan fluoksetinin farelerde anksiyete üzerine etkileri, yükseltilmiş artı labirent yöntemi ile araştırılmıştır. Akut olarak intraperitoneal yolla verilen fluoksetin (20 mg/kg) farelerin açık kollarda geçirdikleri süreyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0.05$). Yedi gün süreyle fluoksetin (10 mg/kg/gün) verilen grupta herhangi bir etki saptanmamış. İki hafta süreyle fluoksetin (10 mg/kg) verilen grupta farelerin açık kollarda geçirdikleri süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$). Akut fluoksetin (20 mg/kg) verilen grupta farelerin kapalı kollarda geçirdikleri süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$). Bu bulgular fluoksetinin akut uygulandığında anksiyojenik etki, kronik uygulandığında ise anksiyolitik etki oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fluoksetin, Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü, Anksiyete, Artı Labirent Testi.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:3 (156-159), 1998

SUMMARY

THE EFFECTS OF FLUOXETINE IN THE ELEVATED PLUS MAZE TEST

We have studied the effects of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on anxiety by using elevated plus maze test in mice. Acute intraperitoneal administration of fluoxetine (20 mg/kg) decreased the time spent in the open arms ($p<0.05$). After daily fluoxetine (10 mg/kg/day) treatment for 14 days but not 7 days, the time spent in the open arms increased according to the control group ($p<0.05$). Acute fluoxetine (20 mg/kg) significantly decreased the number of entries into enclosed arms ($p<0.05$). These results suggest that, fluoxetine has produced anxiogenic effect when administered acutely, by contrast has produced anxiolytic effect when administered chronically.

Key Words: Fluoxetine, Anxiety, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Plus Maze Test.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:3 (156-159), 1998

Günümüzde anksiyete bozukluklarının oluşumunda çeşitli nöromediyatörlerin olası rolleri ve bu nöromediyatörler arasındaki etkileşimler üzerinde durulmaktadır. Serotonin (5-HT), noradrenalin ve GABA bu konuda üzerinde en çok üzerinde durulan nöromediyatörlerdir (1,2). Nöronlar arasındaki karmaşık etkileşimler nedeniyle anksiyete oluşumundan tek bir nöromediyatörün sorumlu olması olası değildir. Öte yandan serotonin reseptörlerinin değişik alt tipleri vardır. Bunlar, beynin farklı bölgelerinde lokalize olmuşlardır ve birbirlerinden farklı fizyolojik ve farmakolojik etkiler gösterirler (3). Hayvan modellerinde serotonin nöronlarının toksik maddelerle tahrip edilmesi, veya serotonin antagonistlerinin verilmesi ile anksiyolitik etki oluşturduğu bildirilmiştir (4-6). Buna karşılık hayvanlarda m-klororofenilpiperazin (m-CPP) gibi serotonin agonistleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, serotonin etkinliğinin artması anksiyojenik etki oluşturmuştur (7,8). Bu bilgilerin ışığında serotonin ile anksiyete arasında karmaşık bir ilişki söz konusudur.

Serotonin geri alımını aktif taşıma sistemini etkileyerek inhibe eden selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)'nin herhangi bir reseptöre bağlanmaksızın sinaptik aralıkta 5-HT konsantrasyonu artırarak etkili oldukları kabul edilmektedir (9). Sıklıkla bir bileşik olan fluoksetin güçlü bir SSRI olarak komorbid anksiyete ve depresyon (10) ile anksiyeteli majör depresyon tedavisinde (11) etkinliği karlanmıştır. Bununla birlikte tedavinin erken döneminde anksiyete belirtileri görüldüğü bildirilmiştir (12). Bu çalışmamızın amacı deneysel anksiyete modellerinde sıklıkla kullanılan yükseltilmiş artı labirent yöntemi ile fluoksetinin anksiyete üzerine etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, ağırlıkları 25-40 g arasında değişen iki cinsten beyaz fareler ile yapılmıştır. Çalışma

1 OMÜ Tıp Fakültesi, Farmakoloji ABD-Samsun

2 OMÜ Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD-Samsun

resince su ve yem kısıtlaması yapılmamış ve her hayvan bir kez kullanılmıştır. Artı labirent testi, 21 x 8 cm ölçülerinde iki adet açık kol ile 21 x 8 x 12 cm ölçülerinde iki adet kapalı koldan oluşan ve yerden yüksekliği 15 cm olan gereç ile yapılmıştır.

Çalışma için herbirinde en az 8 adet fare bulunan 8 grup oluşturulmuştur. Fluoksetin, akut 10 ve 20 mg/kg dozlarında, kronik (7 ve 14 gün sürelerle) 10 mg/kg/gün dozunda verilmiştir. Diazepam ise 2 mg/kg dozunda verilmiştir. Akut, 7 günlük ve 14 günlük ilaç uygulamaları için üç ayrı kontrol grupları oluşturulmuş ve bu gruplara serum fizyolojik verilmiştir. Fluoksetin serum fizyolojik ile çözülerek günlük olarak hazırlanmıştır. İlaçlar 10 ml/kg hacminde ve intraperitoneal yolla verilmiştir. İlaçların verilmesinden 30 dakika sonra fareler labirentin merkezi bölümüne bırakılıp 5 dakika süreyle izlenmiştir. Bu süre içinde anksiyeteyi değerlendirmek için açık kollarda geçirdikleri süreler, lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için de kapalı kollara girme sayıları ölçülmüştür. Her grup için bulunan değerler ortalama \pm ortalamanın standart hatası şeklindeki verilere dönüştürülüp istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri esas alınmıştır.

BULGULAR

Fluoksetin, akut 10 mg/kg dozunda verildiğinde farelerin açık kollarda geçirdiği sürede anlamlı bir değişiklik oluşturmamış, 20 mg/kg dozunda verildiğinde ise bu süreyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır ($p < 0.05$). Yedi gün süreyle fluoksetin (100 mg/kg/gün) verilen grupta açık kollarda geçirilen sürenin kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik göstermediği, 14 gün süreyle fluoksetin (10 mg/kg/gün) verilen grupta ise söz konusu sürenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$). Diazepam (2 mg/kg) verilen grupta da farelerin açık kollarda ge-

çirdikleri süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Farelerin kapalı kollara girme sayısı, 20 mg/kg dozunda akut fluoksetin verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$). Akut veya kronik fluoksetin verilen diğer gruplar ile diazepam verilen grupta ise farelerin kapalı kollara girme sayısında kontrol gruplarına göre anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Tablo I).

TARTIŞMA

Bulgular, akut verilen fluoksetinin farelerin açık kollarda geçirdikleri süreyi belirgin bir şekilde azalttığını, kronik verildiğinde ise bu süreyi artırdığını göstermektedir. Bu yöntemde belirli bir gözlem süresi içinde fare veya sıçanların açık kollarda geçirdikleri sürenin azalması anksiyojenik etkiyi, artması ise anksiyolitik etkiyi göstermektedir (13,14). Artı labirent yöntemi ile daha önce yapılan çalışmalarda kafein ve m-CPP gibi maddelerin anksiyojenik etki, buspiron ve diazepam gibi ilaçların da anksiyolitik etki oluşturduğu bildirilmiştir (15,16).

Deneyisel anksiyete çalışmalarında genellikle test edilen ilaç veya maddelerin motor aktivite üzerine olan etkileri de araştırılmaktadır. Artı labirent yönteminde motor aktivitenin değerlendirilmesi hayvanların kapalı kollara girme sayıları ile yapılmaktadır (13). Bu çalışmada, akut uygulanan fluoksetinin farelerin kapalı kollara girme sayısını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltması, fluoksetinin anksiyojenik etki ile birlikte motor aktivitede azalma oluşturduğunu göstermektedir. Hayvan modellerinde serotonerjik aktiviteyi azaltan 5-HT sentez inhibitörü p-klorofenilalanın ile davranış baskılanmasının ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (1). Doğal davranışların izlenmesi esasına dayalı artı labirent testinde fluoksetine bağlı motor aktivite azalmasında, sinaptik aralıkta artmış olan 5-HT'nin

Tablo 1. Fluoksetin ve Diazepamın Artı Labirent Testinde Farelerin Açık Kollarda Geçirdikleri Süreler ve Kapalı Kollara Girme Sayıları Üzerine Etkileri

İlaç verilmiş şekli	İlaç/Doz	n	Açık kollarda geçirilen süre (sn)	Kapalı kollara girme sayısı
Akut	Serum fizyolojik	8	113.3 \pm 14.3	6.5 \pm 0.6
	Fluoksetin (10 mg/kg)	8	87.2 \pm 10.5	6.1 \pm 0.9
	Fluoksetin (20 mg/kg)	10	79.6 \pm 9.2*	1.7 \pm 1.1*
	Diazepam	10	166.2 \pm 12.5*	6.3 \pm 0.4
7 gün	Serum fizyolojik	8	91.8 \pm 17.2	6.1 \pm 1.6
	Fluoksetin (10 mg/kg/gün)	8	122.3 \pm 22.	7 \pm 0.7
14 gün	Serum fizyolojik	8	54.2 \pm 16.7	4.4 \pm 1.3
	Fluoksetin (10 mg/kg/gün)	8	102.3 \pm 20.5*	4.5 \pm 0.9

* $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

yeni bir ortama bırakılan farelerde oluşturduğu davranış baskılanmasının rolü olabileceği düşünülebilir.

Fluoksetinin 5-HT dışındaki monoaminlerin geri alımı üzerine etkili olmadığı gibi adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik ve GABA'erjik reseptörlere de afinitesinin olmaması (17) nedeniyle akut olarak verildiğinde seçici olmayan serotonin agonistleri gibi etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. Diğer bir SSRI olan sertralinin, hayvanlara akut verildiğinde otreseptörleri aktive ederek locus ceruleus aktivitesini azalttığı (18), postsinaptik reseptörleri aktive ederek de 5-Hidroksitriptofanın etkilerini potansiyalize ettiği bildirilmiştir (19). Ayrıca sağlıklı gönüllülerde akut olarak verilen fluoksetinin panik semptomları ortaya çıkardığı da ileri sürülmüştür (20). Bu çalışmada da akut verilen fluoksetinin m-CPP gibi anksiyojenik etki oluşturması, sinaptik aralıkta 5-HT düzeyini artırarak postsinaptik reseptörler üzerinden etki oluşturduğu görüşünü desteklemektedir.

Fluoksetin ve diğer SSRI'ler ile yapılan deneysel anksiyete çalışmalarında yöntemsel farklılıkların da etkisiyle çelişkili sonuçların alındığı dikkat çekmektedir. Kshama ve ark. (21) iki ayrı anksiyete modeli (Artı labirent, aydınlık ve karanlık tercih yöntemi) ile yaptıkları çalışmada akut verilen fluoksetinin sıçanlarda anksiyojenik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. Durcan ve ark. (22) ise 20 mg/kg dozunda akut uygulanan fluoksetinin lokomotor aktiviteyi değiştirmeden etanolün anksiyolitik etkisini azalttığını bildirmişlerdir. Aydınlık karanlık tercih yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada da fluoksetinin anksiyojenik etki oluşturduğu bildirilmiştir (23). Buna karşılık aydınlık ve karanlık tercih yönteminde, deAngelis ve ark. (24), 10-20 mg/kg dozlarında akut verilen fluoksetinin farelerde anksiyolitik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. Fluoksetin ile alınan sonuçların çelişkili olmasında kullanılan modellerin farklı olması kadar, ilaç uygulama süresinin de rolünün olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada fluoksetin akut, 7 ve 14 gün sürelerle olmak üzere üç ayrı şekilde verilmiştir. Akut verilen fluoksetin anksiyojenik etki oluşturmuş, bir hafta süreyle verildiğinde bu etki kaybolmuş, iki hafta süreyle verildiğinde ise anksiyolitik etki oluşmuştur. Fluoksetin tedavisinin başlangıcında hastaların büyük bir kesiminde "aşırı uyarılma" oluşması nedeniyle, farelerde akut uygulamaya bağlı anksiyojenik etkinin oluşması kliniğe uyumlu bir bulgu olarak kabul edilebilir. Kronik uygulama sonucu anksiyojenik etkinin kaybolup anksiyolitik etkinin görülmesi nedeniyle, kronik uygulamaya bağlı olarak serotonin reseptörlerinde nöroadaptif değişiklikler oluşabileceği, bunun da postsinaptik yanıtları değiştirebileceği öne sürülebilir. Seçici olmayan serotonin agonisti m-CPP'nin, sıçanlarda

oluşturduğu motor aktivite azalmasının, akut verilen fluoksetin ile değişmeyip, 21 gün süreyle verilen fluoksetin ile düzelmesi (25), kronik verilen fluoksetin postsinaptik reseptör yanıtları değiştirmesiyle ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, fluoksetin akut verildiğinde anksiyojenik etki ve motor aktivitede azalma oluştuğunda, bir hafta süreyle verildiğinde herhangi bir etki görülmemekte, 14 gün süreyle verildiğinde ise motor aktiviteyi etkilemeksizin belirgin anksiyolitik etki oluşturmaktadır. Bu nedenle fluoksetin ile yapılacak tedaviye daha düşük dozlar (2-5 mg/gün) ile başlanmasının tedavinin başlangıcında görülen yan etkileri azaltacağı öne sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Kırpınar İ. Anksiyete bozukluğunun etiyolojisi, Anksiyete monografileri: 1995, 2:55-96.
2. Alkin T, Alptekin K. Yaygın anksiyete bozukluğu. Anksiyete Monografileri. 1995, 4:149-188.
3. Luckyil. Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. J Clin. Psychiatry 1996, 57:5-10.
4. Beiley M, Chopin P, Monet C. Effect of serotonergic lesion on "anxious" behavior measured in the elevated plus-maze test in the rat. Psychopharmacology 1990, 101: 181-188.
5. Critchley MA, Handley SL, Effects in the X-maze anxiety model of agents acting of the 5-HT1 and 5-HT2 receptors. Psychopharmacology 1987, 93:502-506.
6. Jones BJ, Oakley UR, Tyers MB. The anxiolytic activity of GR38032F, a 5-HT3 antagonist, in the rat and cynomolgus monkey. B. J. Pharm. 1987, 90: 88P.
7. Nut D, Gerge DT. Serotonin and anxiety. Burrous G, Roth M, Mojes RJ(eds): Handbook of anxiety. Vol.3 Elsevier Science Publishers. Amsterdam, 1990, p: 189-221.
8. Atalay MP, Bayraktar E. Panik atağı ve panik bozukluğu. Anksiyete monografileri, 1995, 6:225-254,
9. Byerley WF, Reimfer FW, Wood RD, Grosser BI. Fluoxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, for the treatment of outpatients with major depression. J. Clin. Psychopharmacology 1988, 8:112-115.
10. Tollefson GD, Holman S, Saylor ME, Potvin JH. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. J Clin. Psychiatry Monograph. 1994, 55:50-59.
11. Schatzbang AF. Fluoxetine in the treatment of comorbid anxiety and depression. J Clin. Psychiatry Monograph. 1995, 13:2-12.
12. Nutt D. Management of patient with depression associated with anxiety symptoms. J Clin. J Clin. Psychiatry 1990, 51 (supp B):13-17.
13. Lister RG. The use of plus-maze to measure anxiety in the mouse. Psychopharmacology. 1987; 92:180-185.
14. Pellow S, File S. Anxiolytic and anxiogenic drug effects: exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. Pharmacol. Biochem. and Behav. 1986. 24:524-529.
15. Baldwin H, File S. Caffeine-induced anxiogenesis: the role of adenosine, benzodiazepine and noradrenergic receptors. Pharm. Biochem. and Behav. 1989; 32:181-186.
16. Griebel G, Moreau JL, Jenck F. Evidence that tolerance to the anxiogenic-like effects of m-CPP does not involve desensitization in the function of 5-HT2c receptors in the rat

- roid plexus. Behavioural Pharmacology. 1994; 5: 642-645.
17. Hollister LE. New antidepressants. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 1993; 32:165-177.
18. Koe BK. Preclinical pharmacology of sertraline: a potent and spesific inhibitor of serotonin reuptake. J.Clinical psychiatry. 1990; 51(Suppl B):13-17.
19. Heym J, Koe BK. Pharmacology of sertraline: a review. J Clin. Psychiatry 1988; 49 (supp):40-45
20. Rodgers RJ. Animal models of anxiety: Where next ?. Behavioural Pharmacology. 1996; 8:477-496.
21. Kshama D, Hrishikeshavan HJ, Shanbhogue R. Modulation of baseline behavior in rats by putative serotonergic agents in three ethoexperimental paradigms. Behavioral and Neural Biology. 1990; 54 (3):234-53.
22. Durcan MJ, Lister RG, Eckardt MJ. Behavioral interactions of fluoxetine and other 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors with ethanol in test of anxiety, locomotion and exploration. Psychopharmacology. 1988; 96(4):528-533.
23. Artaiz I, Zazpe A, Rio DJ. Characterization of serotonergic mechanism involved in the behavioural inhibition induced by 5-hydroxytryppohan in a modified ligh-dark test in mice. Behavioural Pharmacology. 1998; 9:103-112.
24. de Angelis L. Experimental anxiety and antidepressant drugs: the effect of moclobemide, a selective reversible MAO-inhibitor, fluoxetine and imipramine in mice. Nannyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology.1996; 34(3):379-83.
25. Kennett GA, Lightowler S, de Biasi V. Effect of chronic administration of selective 5-hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibitors on a putative index of 5-HT_{2c}/2B receptor function. Neuropharmacology. 1994; 33(12): 1581-8.