

Tail flick yöntemi ile buspironun analjezik etkinliğinin araştırılması

Ecz. Gönen DENİZ

GATA T. Farmakoloji Anabilim Dalı

✓ 5-HT_{1A} reseptör agonisti yeni bir anksiyolitik ajan olan buspironun antinosiseptif etkinliği tail flick testi kullanılmak suretiyle farelerde araştırılmıştır. Buspiron (0.1-20.0 mg/kg) farelerde i.p olarak injekte edilmiş ve injeksiyonu izleyen 15-120. dakikalar arasında tail flick süreleri ölçülmüştür. İlaç verilen gruplarda anlamlı bir analjezik aktivite saptanamamıştır. Farklı mekanik, kimyasal ve termal yöntemler kullanılan bazı çalışmalarda buspironun analjezik etkisi gözlenmiş olmakla beraber bu çalışmadaki bulgulara göre tail flick yönteminin buspironun analjezik etkinliğinin saptanmasında etkili bir yöntem olmadığı anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: buspiron, 5-HT_{1A}, tail-flick, analjezi.

Investigation of analgesic effect of buspirone with tail flick method

✓ Antinociceptive properties of buspirone, 5-HT_{1A} agonist was studied by tail flick test in mice. Buspirone (0.1-20.0 mg/kg) was applied i.p. and tail flick latencies were measured 15-120 min. after drug administration. No significant analgesic activity was found. Other studies which employed different mechanical, chemical and thermal methods revealed analgesic activity however tail flick method did not reveal analgesic activity of buspirone..

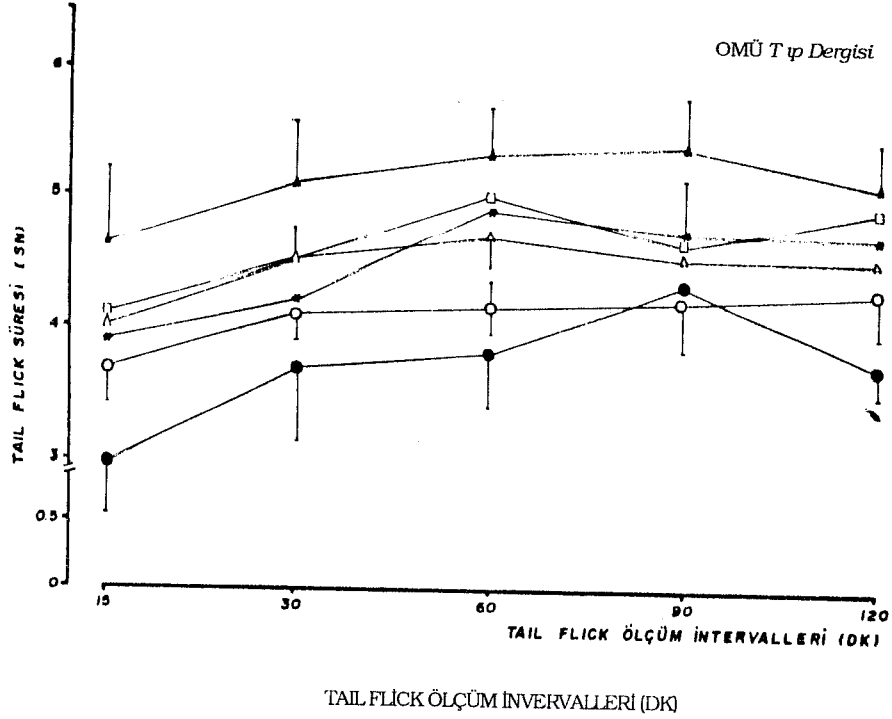
Key Words: buspirone, 5-HT_{1A}, tail-flick, analgesia

Azospirodekandion türevi yeni bir anksiyolitik ajan olan Buspiron (BSP) santral serotonin sisteminde serotonin 5-HT_{1A} reseptörlerinin direkt etkili bir agonistidir (1,2,3). 5-HT_{1A} reseptörleri serotonin salıverilmesini regüle eden otreseptörler olarak görev yaparlar (4) ve bunların nükleus raphe magnus gibi ağrı inhibisyonu ile ilgili beyin bölgelerinde yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (4,5,6). Son zamanlarda deney hayvanlarında mekanik, kimyasal ve termal analjezi testleri kullanılarak yapılan çalışmalarda gerek BSP'nin gerekse başka bir 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan 8-Hidroksi-(di-n-propylamino)- tetralinin güçlü antinosiseptif etkinliğinde olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir (7,8,9). Bu çalışmada termal bir analjezi testi olan tail

flick ile farelerde BSP'nin analjezik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Deneylerde ağırlıkları 20-28 g. arasında değişen erkek fareler kullanılmıştır. Denekler, sekizi birarada olacak şekilde sıcaklığı (22±2) ve bağıl nemi (%55±5) kontrollü, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyoda sahip laboratuvarında tutulmuş ve deneyler süresince yem ve suları kısıtlanmamıştır. Deney hayvanlarında analjezik etkiler termal bir analjezi testi olan tail flick yöntemi kullanılarak (10), tail flick analjezi test cihazı (Analgesia Test Tail Flick Type 812 Columbus Inst. Ohio, USA) ile ölçülmüştür. Analjezi seviyesi, farenin kuyruğu üzerine bir demet ışık verildiğinde görülen acıma eşittir. Bu alette ışık şiddeti ayarlanabilir. Aynı zamanda ışık,



ŞEKİL-1 : 0.1-0.2 mg/kg BSP'nin farelerin Tail Flick süreleri üzerine etkisi (o—o kontrol, o—o 0.1 mg/kg, o—o 5.0mg/kg, o—o 15.0mg/kg, o—o 20mg/kg o—o 2.0mg/kg)

kaynak yaklaştırılıp uzaklaştırılarak odaklanabilir. Lamba ile senkronize üç-diğitli zaman sayıcı (timer), lamba yandığında çalışmaya başlar ve ışık hayvanın kuyruğu üzerinde olduğu sürece sayar (Tail flick süresi). Hayvan kuyruğunu çektiği anda ışık (elle kumanda ile) kesilir ve zaman sayıcısındaki süre okunur. Hayvanın yerleştirileceği kafes, kuyruğu uygun şekilde yerleştirmek için kayar şekildedir. Uygun pozisyon sağlandığında tespit vidaları sıkılarak sabit hale getirilir.

Her deney hayvanı, tail flick süreleri ölçülmeden önce özel test kafesinde 30 dakika bekletilerek uyumu sağlanmıştır. Uyum süresi sonundaki ölçümlerden sonra kafesten çıkarılan deneklere BSP HCl'ün (Doğu İlaç Fabrikası, İstanbul) distile sudaki çözeltisi sırasıyla 0,2,5,15 ve 20mg/kg dozlarında (Her bir doz grubunda n=8) ve 0.3 ml hacim içinde olacak şekilde i.p olarak injekte edilmiştir. Kontrol grubuna (n=8) ise aynı hacimde i.p distile su injeksiyonu yapılmıştır. Uyum süresi sonundaki ölçümlerde tail flick süresi 6 sn. den büyük olan denekler çalışma dışı bırakılmışlardır. İnjesiyonlardan sonra denekler tekrar özel analjezi test kafesine alınarak injeksiyonu izleyen 15,30,60,90 ve 120. dakikalarda tail flick süreleri ölçülmüştür.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde student'in t testi kullanılmıştır. Her gruptaki denek sayısı 8 dir. Gruplandırma i.p. BSP dozuna göre yapılmıştır. P değerinin 0,05'den küçük bulunması durumunda ortalamalar arasındaki fark anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Farelerin injeksiyon öncesi ve injeksiyonları izleyen 15,30,60,90 ve 120. dakikalardaki tail flick süreleri ve bunların kontrol grubu ile karşılaştırılması Şekil 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Elde edilen bulgulara göre BSP grupları ile kontrol grubu arasında tail flick süreleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hot plate yöntemini kullanan Bragin ve arkadaşları sıçanlarda 2mg/kg BSP'un injeksiyonu izleyen 30. dakikada anlamlı düzeyde analjezi oluşturduğunu ve aynı dozun 2.5 ve 5.0mg/kg morfinin yaptığı analjeziyi potansiyelize ettiğini gözlemişlerdir (7). Aynı çalışmada tail flick yöntemi ile ilağın 25mg/kg'a kadar dozlarında analjezik etkisi saptanmamıştır ve bu çalışmadaki bulgular bu sonucu destekler niteliktedir. Bragin ve ark. 25mg/kg'a kadar kullanılan ara dozları belirtilmemiştir. Giardino ve Rogers'da 1,3 ve 5mg/kg BSP'un sıçanlarda doza ve zamana bağlı olarak mekanik, kimyasal ve daha zayıf olarak termal analjezi oluşturduğunu

ileri sürmüşler ancak bu çalışmada tail flick yöntemi kullanılmamıştır (8). Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada da 5HT_{1A} agonisti başka bir madde olan 8-hidroksi-(di-n-propylamino) tetralin'in hot plate ve formalin testi ile analjezik etkinlikte olduğu saptanırken, tail flick testi ile anlamlı bir etki gözlenememiştir (9). Diğer çalışmalarda BSP'un analjezik etkisi genellikle injeksiyonu izleyen 30. dakikadan itibaren izlenmiştir (7,8). Bu çalışmada injeksiyonları izleyen 15. dakikada da tail flick süresi ölçülmüş, ancak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil-1). BSP'ye ait güçlü analjezik etkilerin gözlemlendiği dozlar olan 2 ve 5mg/kg'lık dozların yanısıra 0.1, 1.5 ve 20mg/kg'lık dozları da kullanılmış ancak denenen hiçbir dozda farelerin tail flick sürelerinde 120 dakika boyunca anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (Şekil1). BSP'nun analjezik etkinliğinin saptanmasına yönelik çalışmalarda değişik analjezi testlerine değişik cevaplar alınması, ağrının spesifik tiplerine karşı BSP'nun analjezik etkinliğinin farklı olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nontermal ağrı modülasyonunda bulbospinal noradrenerjik sistemin selektif bir ilgisi olabileceği şeklinde bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmalar BSP'un, raphe sisteminde 5-HT_{1A} reseptörleri üzerine agonistik etkisi ile beyin sapı noradrenerjik sistemlerinin disinhibisyonuna neden olduğuna ve bulbospinal noradrenalin aktivitesini artırdığına dikkat çekmektedir (11,12,13). Ayrıca Locus Coeruleus ve nükleus raphe magnusdan medulla spinalis dorsal boynuzuna projeksiyon yapan inisi yolaklarda da noradrenalin bulunur ve BSP'un yüksek dozlarının buraları uyarması güçlü bir antinosiseptif etki oluşturur (15). Spekülatif olarak, bulbospinal sistemde noradrenalin saliverilmesindeki artışın BSP'un özellikle nontermal testlerde gözlenen, analjezik etkisinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (8). Hot plate testi de termal bir analjezi testidir ve bu yöntemle de BSP ve 8-hidroksi-(di-n, propylamino) tetralinin güçlü antinosiseptif etkisi saptanmıştır (7,9). Ancak bu testte analjezi üzerinde önemli etkileri olan emosyonel ve motivasyonel komponentler tail flick testine göre daha önemli bir role sahiptir (7).

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre tail flick testinin BSP'un analjezik etkisinin

saptanmasında etkin bir yöntem olmadığı söylenebilir.

Geliş Tarihi: 24.10.1990

Yayına Kabul Tarihi: 18.2.1992

KAYNAKLAR

1. Jann MW, buspinore: Anupdate on a unique anxiolytic agent. *Pharmacotherapy* 8:100-116, 1988.
2. Peroutka SV. Selective labelling of 5HT_{1A} and 5HT_{1B} binding sites in bovine brain. *Brain Res* 344:167-171, 1985.
3. Glaser T, Traber J, Buspirone: Action on serotonin receptors in calf hippocampus. *Eur J Pharmacol* 88: 137-138, 1983.
4. Weissmann-Nanopulos D, Mach E, Marge J, et al. Evidence for the localization of 5HT_{1A} binding sites on 5HT containing neurons in the raphe dorsalis and raphe centralis nuclei of the rat brain. *Neurochem Int.* 7:1061-1072, 1985.
5. Verge D, Davel G, Marcinkiewicz M, et al. Quantitative autoradiography of Multiple 5-HT₁ receptor subtypes in the brain of control or 5-7 dihydroxytryptamine treated rats. *J Neurosci* 6: 3474-3482, 1986.
6. Desmukh PP, Yamamura HI, Wood SL, et al. Computer assisted autoradiographic localization of subtypes of serotonin-1-receptors in rat brain. *Brain Res* 288:338-343, 1983.
7. Bragain EO, Korneev AY, Vasilenko GF, Buspirone effect on the development of antinociceptive reactions. *Pain* 36:257-261, 1989.
8. Giardano J, Rogers L, Antinociceptive effects of the novel anxiolytic buspirone in three pain tests in rats, *Pain* 39:109-113, 1989.
9. Fasmer OB, Berge OG, Post C, et al. Effects of the putative 5-HT_{1A} Receptor Agonist 8-OH-2-(di-n-propylamino) tetralin on nociceptive sensitivity in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 25: 883-888, 1986.
10. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 72: 74-79, 1941.
11. Giardano J, Barr GA. Effects of neonatal spinal cort 5HT depletion on opiate-induced analgesia in tests of thermal and mechanical pain. *Dev Brain Res* 41: 121-127, 1988.
12. Kuraishi Y, Harada Y, Aratani S, et al. Separate involvement of the spinal noradrenergic and serotonergic systems in morphine analgesia: The differences in mechanical and thermal allisic test. *Brain Res* 273% 245-252, 1983.
13. Reddy SVR, Yaksh TL, Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. *Brain Res* 189: 391-401, 1980.
14. Sanghera M, McMillen B, German D. Buspirone a non benzodiazepine anxiolytic increases locus coeruleus noradrenergic neuronal

