

Subkronik Digoksin Uygulanmasının Anksiyete Üzerine Etkilerinin Artı Labirent Testinde İncelenmesi*

Dr. Mehmet KURT, Dr. Yüksel KESİM, Dr. Süleyman ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Bu çalışmada farelerde subkronik digoksin uygulanmasının anksiyete üzerine olan etkileri, artı labirent yöntemi ile incelenmiştir. Digoksin (1 ve 2.5 mg/kg/gün) uygulanan gruplarda, açık kollarda geçirilen süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Anksiyolitik bir ilaç olan diazepam (2 mg/kg) ise açık kollarda geçirilen süreyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırmıştır ($p<0.05$). Digoksin ile oluşan açık kollarda geçirilen süredeki azalma, diazepam ile önlenmiştir. Hiçbir grupta farelerin kapalı kollara girme sayılarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Bu bulgular farelere subkronik olarak verilen digoksinin anksiyojenik etki oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Digoksin, yükseltilmiş artı labirent testi, anksiyete, fare

- ✓ **The Effects of Subchronic Digoxin Treatment on Anxiety in The Plus Maze Test**
In this study, the effects of digoxin on anxiety were investigated by using elevated plus maze test. Subchronic digoxin treatment for 6 days (1 and 2.5 mg/kg/day) significantly decreased the time spent in the open arms ($p<0.05$). Diazepam, an anxiolytic drug, significantly increased the time spent in the open arms compared with control groups. Diazepam antagonised the effects of digoxin on time spent in the open arms. The number of entries into closed arms was not affected by any of the drugs. These results suggest that subchronic digoxin treatment has shown anxiogenic activity in the elevated plus maze test.

Key words: Digoxin, elevated plus maze test, anxiety, mouse

GİRİŞ

Kardiyotonik glikozidler (KG), konjestif kalp yetmezliği tedavisinde uzun süre kullanılan ilaçlardır. Terapötik indeksleri dar olan bu ilaçlarla tedavi sırasında kalp ile ilgili yan tesirlerin yanısıra santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili yan tesirlere de rastlanmaktadır^(1,2). Bu ilaçlarla ilgili konfüzyon, deliryum, halüsinasyonlar ve konvülsiyonlar gibi nöropsişik yan tesirler bildirilmiştir⁽¹⁾. Elektrofizyolojik çalışmalarla, KG'in SSS'de eksitabiliteyi artırdığı ve epileptiform etkiler

oluşturdukları gösterilmiştir⁽³⁾. Bu nedenle bu ilaçlar deneysel epilepsi oluşturmak amacıyla kullanılmaktadırlar⁽⁴⁾. Ayrıca intraserebroventriküler ouabain verilerek deneysel mania modeli oluşturulmuştur⁽⁵⁾. KG'lerin klinik olarak major depresyona benzer etkiler oluşturduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur⁽⁶⁾.

Antiepileptik ve anksiyolitik ilaçların SSS'deki eksitabilite durumu ve nöromediyatör düzeyleri üzerine olan etkileri arasında benzerlik bulunmaktadır. Benzodiazepinler

* Bu çalışma 2-7 Kasım 1997 tarihinde Antalya'da düzenlenen XIV. Ulusal Farmakoloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

ve glutamat reseptör antagonistleri gibi bazı ilaçların hem anksiyolitik hem de antiepileptik aktiviteleri mevcuttur^(7,8). Böylece anksiyete ve konvulsiyon ile ilgili mekanizmaların benzerliği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada KG' in SSS'de konvulsif etki ile birlikte anksiyete de oluşturabilecekleri düşüncesiyle, subkronik digoksin uygulamasının farelerdeki etkilerini yükseltmiş artı labirent yöntemi ile inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, ağırlıkları 25-40 g arasında değişen her iki cinsiyetten albino fareler kullanılmıştır. Çalışma süresince su ve yem kısıtlaması yapılmamış ve her deney hayvanı bir kez kullanılmıştır. Artı labirent testi, yerden yüksekliği 15 cm olan ve 21x8 cm ölçülerinde iki adet açık kol ile 21x8x12 cm ölçülerinde iki adet kapalı koldan oluşan gereç ile yapılmıştır.

Herbirinde 8 adet fare bulunan 6 grup oluşturulmuştur. Altı gün süreyle birinci ve ikinci gruplara serum fizyolojik (10 ml/kg), üçüncü ve dördüncü gruplara düşük doz digoksin (1mg/kg/gün), beşinci ve altıncı gruplara ise yüksek doz digoksin (2.5 mg/kg/gün) verilmiştir. Anksiyetenin değerlendirilmesi 6. günde yapılmıştır. Ölçümlerden 30 dakika önce; I., III. ve V. gruplara serum fizyolojik verilmiş II., IV. ve VI. gruplara ise diazepam (2 mg/kg) verilmiştir. Çalışmada kullanılan ilaçlar 10 ml/kg hacminde ve intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Enjeksiyonlardan 30 dakika sonra fareler artı labirent gerecinin merkezi bölümüne bırakılıp 300 saniye süreyle izlenmiş, bu süre içinde açık kollarda geçirilen süreler ve kapalı kollara girme sayıları ölçülmüştür. Açık kollarda geçirilen süreler için ortalama±ortalamanın standart hatası, kapalı kollara girme sayısı için ortalanca hesaplanmıştır (Tablo). Açık kollarda

Tablo. Farelerde Subkronik Digoksin Uygulamasının Açık Kollarda Geçirilen Süreler ve Kapalı Kollara Girme Sayıları Üzerine Etkileri ve Bu Etkilerin Diazepam ile Etkileşimi.

Gruplar	İlaçlar	Doz	Açık kollarda geçirilen süre (saniye) ^a	Kapalı kollara girme sayıları ^b
I	Serum fizyolojik + Serum fizyolojik	1 ml/100 g 1 ml/100 g	67.5 ± 4.3	5
II	Serum fizyolojik + Diazepam	1 ml/100 g 2 mg/kg	134.2 ± 5.7*	3.5
III	Digoksin + Serum fizyolojik	1 mg/kg/gün 1 ml/100 g	34.2 ± 2.2*	3
IV	Digoksin + Diazepam	1 mg/kg/gün 2 mg/kg	81.3 ± 3.4	3
V	Digoksin + Serum fizyolojik	2.5 mg/kg/gün 1 ml/100 g	27.6 ± 3.2*	2.5
VI	Digoksin + Diazepam	2.5 mg/kg/gün 2 mg/kg	69.4 ± 6.8	3

*: p<0.05 kontrol (I. Grup; SF+SF) grubuna göre

a: aritmetik ortalama ± standart hata, b: ortalanca

geçirilen süre, anksiyetenin; kapalı kollara girme sayısı ise motor aktivitenin değerlendirilmesi için kullanılmıştır.

Bulguların karşılaştırılmasında istatistiksel yöntem olarak varyans analizi kullanılmış ve anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri esas alınmıştır.

BULGULAR

Sadece serum fizyolojik (SF) verilen I. grupta (SF+SF) açık kollarda geçirilen süre 67.5 ± 4.2 (san) bulunmuş, tek doz diazepam (2 mg/kg) verilen II. grupta (SF+diazepam) ise bu süre (134.2 ± 5.7) I. gruba (kontrol) göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.05$) (Tablo, şekil 1).

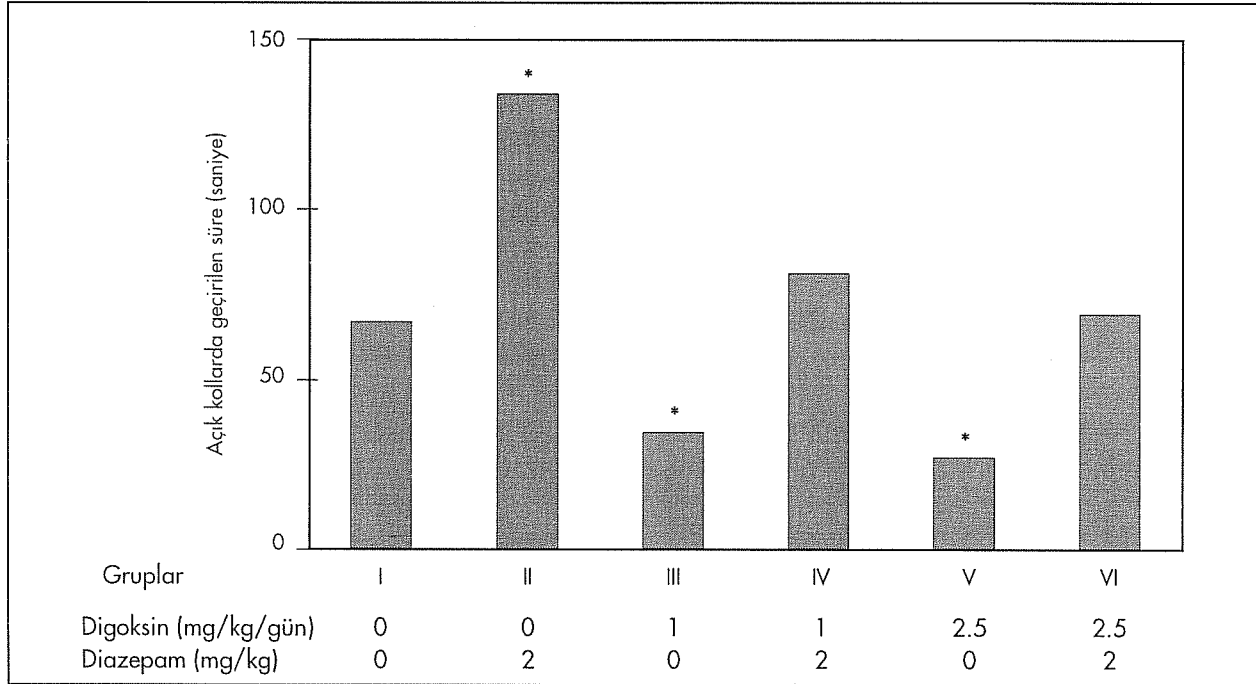
Altı gün süreyle düşük doz digoksin (1mg/kg/gün) uygulanan III. grupta (digoksin+SF) açık kollarda geçirilen süre (34.2 ± 2.2 sn.) I. gruba (kontrol) göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$). Aynı süre ve dozda digoksin

uygulanıp ölçümden önce diazepam (2 mg/kg) verilen IV. grupta (Digoksin+diazepam) ise kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (81.3 ± 3.4) (Tablo, şekil 1).

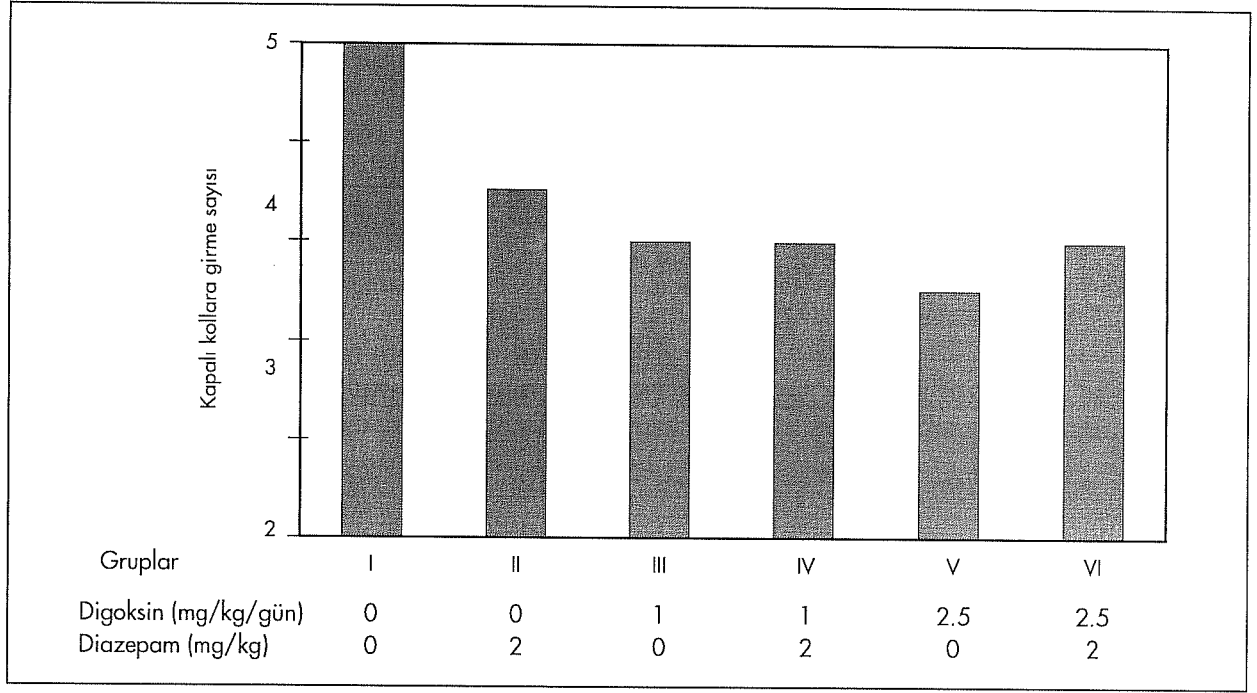
Altı gün süreyle yüksek doz digoksin (2.5 mg/kg/gün) uygulanan V. grupta (Digoksin+SF) açık kolda geçirilen süre (27.6 ± 3.2 san) I. gruba (kontrol) göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$). Aynı süre ve dozda digoksin uygulanıp, ölçümden 30 dakika önce diazepam (2 mg/kg) verilen VI. grupta (digoksin+diazepam) ise kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo, şekil 1).

Kronik digoksin uygulanan iki grubun açık kolda geçirdikleri süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo, şekil 1).

Kontrol grubu ile diğer grupların kapalı kollara girme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Tablo, şekil 2).



Şekil 1. Farelere subkronik uygulanan digoksin ile diazepamın artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süreler üzerine etkileri.



Şekil 2. Farelere subkronik uygulanan digoksin ile diazepamın artı labirent testinde kapalı kollara girme sayısı üzerine etkileri.

TARTIŞMA

Anksiyete ile ilgili modellerin hiçbirisinin insandaki anksiyete durumunu tam olarak yansıtmadığı kabul edilmekle birlikte artı labirent (plus maze) testi deneysel anksiyete çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Artı labirent testinde gereç üzerine bırakılan farelerin açık kollarda geçirdikleri süre anksiyetenin, kapalı kollara girme sayısı ise motor aktivitenin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Bu yöntem ile yapılan çalışmalarda kafein, ve m-klorfenilpiperazin (m-CPP) gibi maddelerin açık kollarda geçirilen sürede azalma (anksiyete benzeri etki), başta benzodiazepinler olmak üzere bazı anksiyolitik ilaçların da bu sürede artma oluşturdukları bildirilmiştir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Yaptığımız bu çalışmada da farelere 6 gün süreyle verilen digoksinin (1 ve 2.5 mg/kg/gün) açık kollarda geçirilen süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Li ve arkadaşları, sıçan-

larda yaptıkları bir çalışmada, 5 mg/kg digoksinin 3, 5 ve 7 günlük uygulamadan sonra Na-K ATPaz aktivitesinin tüm dokularda azalttığını bildirmişlerdir⁽¹³⁾. Bu nedenle bu çalışmada subkronik uygulama için 6 günlük süre tercih edilmiştir. Anksiyojenik etkiyi gösteren açık kollarda geçirilen süredeki azalmanın kapalı kollara girme sayısında değişiklik olmadan gerçekleşmesi, bu etkinin motor aktivitedeki değişiklikten bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Ancak El-Mallakh ve arkadaşları 1995'de ouabainin intraserebroventriküler uygulanması ile motor aktivitenin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Bu fark, söz konusu çalışmada fare yerine sıçan kullanılması ve ouabainin akut olarak direkt beyine verilmesi ya da ouabain ile digoksin arasındaki fark ile ilgili olabilir. Artı labirent yönteminin sıçanlarda benzodiazepin antagonistleri ile oluşan anksiyete ölçümünde duyarlı bir yöntem olmadığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Bu nedenle yaptığımız çalışmada digoksinin farelerde anksiyete benzeri etki oluşturmaması, artı labirent yönteminin değerlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Digoksinin başta monoaminler olmak üzere SSS'de birçok nöromediyatör üzerine etkili olması^(15,16) ve bu nöromediyatörlerin de anksiyete ile ilgili olmaları, digoksin ile oluşan anksiyete benzeri etkinin birçok nöromediyatör ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Söz konusu nöromediyatörlerden olan gama-aminobütirik asit (GABA) ve glutamatın SSS'de digoksinin bazı etkilerine de aracılık ettiği bilinmektedir. Digoksin ile indüklenen konvülsiyonların GABA agonistleri ve glutamat antagonistleri ile önlendiğini bildirilmiştir⁽³⁾. Buradan hareketle digoksin ile oluşan anksiyete benzeri etkide GABA ve glutamatın rolü olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda digoksin ile oluşan anksiyetenin diazepam ile önlenebilmesi olasılığı digoksinin anksiyojenik etkisinde GABAerjik sistemin olası rolü olasılığını desteklemektedir. Bilindiği gibi diazepam etkilerini GABA/BZ reseptör kompleksine bağlanarak oluşturmaktadır⁽¹⁷⁾.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları farelerde yapılan subkronik digoksin uygulamasının artı labirent yönteminde lokomotor aktiviteyi etkilemeden anksiyojenik etki oluşturduğunu göstermektedir. Digoksinin bu etkisinin, anksiyete durumunu düzenleyen nöromediyatörler aracılığı ile oluşabileceği düşünülmektedir. Böylece uzun süren digital tedavisinde ortaya çıkabilecek anksiyete benzeri etki gerektiğinde diazepam ile önlenebileceği sonucuna varılabilir.

Geliş tarihi : 05.01.2001

Yayına kabul tarihi : 02.04.2001

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet KURT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Farmakoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı, 1.cilt Ankara, Feryal Matbaası, 2000; 535.
2. Cooke DM. The use of central nervous system manifestations in the early detection of digitalis toxicity. *Heart Lung*. 1993; 22: 477-481.
3. Gautam SK, Kulkarni SK. GABA/BZ and NMDA receptor interaction in digoxin-induced convulsions in rats. *Indian J Exp Biol* 1991; 29: 636-640.
4. Kesim Y, Marangoz C, Ayyıldız M, et al. The effects of the purinergic system on digitalis-induced epileptiform activity. *J Basic and Clin Physiol and Pharmacol*. 1994; 5: 167-178.
5. el-Mallakh RS, Harrison LT, Li R, et al. An animal model for mania: Preliminary results. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995; 19: 955-962.
6. Patten SB, Love EJ. Drug-induced depression. *Psychother Psychosom*. 1997; 66: 63-73.
7. Jessa M, Nazar M, Plaznik A. Effects of intra-accumbens blockade of NMDA receptors in two models of anxiety, in rats. *Neuroscience Research Communications*. 1996; 19: 19-25.
8. Young D, Dragunow M. MK-801 and NBQX prevent electrically induced status epilepticus. *Neuroreport*. 1994; 5: 1481-1484.
9. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*. 1987; 92: 180-185.
10. Baldwin HA, File SE. Caffeine-induced anxiogenesis: The role of adenosine, benzodiazepine and noradrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989; 32: 181-186.
11. Griebel GG, Moreau JL, Jenck FF. Evidence that tolerance to the anxiogenic-like effects of m-CPP does not involve alteration in the function of 5-HT_{2C} receptors in the rat chorioid plexus. *Behav Pharmacol*. 1994; 5: 642-645.
12. Kurt M, Arik AC, Celik S. The effects of Sertraline and Fluoxetine on anxiety in the elevated plus-maze test in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000; 11: 173-180.

13. Li PW, Ho CS. The chronic effects of long term digoxin administration on Na⁺/K⁺-ATPase activity in rat tissues. *Int J Cardiol* 1993; 40: 95-100.
14. Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 525-529.
15. Buterbaugh GG, Spratt JL. The possible role of brain monoamines in the acute toxicity of digitoxigenin. *J Pharmacol Exper Ther* 1970; 175: 121-130.
16. Plunkett LM, Tackett RL. Central dopamine receptors and their role in digoxine-induced cardiotoxicity in the dog. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 29-34.
17. Gilman AG. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. In: Hobbs WR, Rall TW and Verdoorn TA (ed.) *Hypnotics and Sedatives: Ethanol* (ninth edition) Mc Grow-Hill Companies. New York. 1996: 361-396.