DULOKSETİNİN FARELERDE DEPRESYON, ANKSİYETE, AĞRI, ÖĞRENME-BELLEK VE LOKOMOSYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Pınar Çobantürk[1], Oğuz Mutlu[1], Füruzan Akar[1], İpek Çelikyurt[1], Pelin Tanyeri[2], Faruk Erden[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,Kocaeli
[2]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,Sakarya

ÖZET

Depresyon, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve önemli morbidite ile mortaliteye sahip bir ruh sağlığı bozukluğudur. Bu çalışmanın amacı, yeni nesil bir antidepresan ilaç olan duloksetinin farelerde depresyon, anksiyete, ağrı, öğrenme-bellek ve lokomosyon üzerindeki etkilerini incelemektir. Çalışmamızda 60 adet Balb-c erkek fare kullanılarak çeşitli davranış testleri uygulanmıştır. Depresyon değerlendirilmesinde Porsolt'un Zorunlu Yüzme Testi, anksiyete değerlendirilmesinde Yükseltilmiş Artı Labirent Testi , ağrı değerlendirilmesinde Sıcak Plaka Testi, öğrenme-bellek değerlendirilmesinde Pasif Sakınma Testi ve lokomosyon değerlendirilmesinde Açık Alan Testi kullanılmıştır. Duloksetin, 10 ve 20 mg/kg dozlarında uygulanmış ve sonuçlar fluoksetin, diazepam ve metamizol ile karşılaştırılmıştır. Bulgularımız, duloksetinin depresyon semptomlarını azaltmada, anksiyeteyi hafifletmede ve ağrı yönetiminde etkili olduğunu göstermektedir. Zorunlu Yüzme Testi'nde duloksetin, hareketsizlik süresini anlamlı derecede kısaltarak antidepresan etkisini ortaya koymuştur. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi'nde, duloksetin anksiyolitik etkiler göstermiş ve farelerin açık kolda geçirdiği süreyi artırmıştır. Sıcak Plaka Testi'nde, duloksetin ağrıya karşı analjezik etki sergilemiş, ilk yalama süresini uzatmıştır. Pasif Sakınma Testi'nde, duloksetinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi bulunmamış, farelerin karanlık bölgeye geçiş süresinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Açık Alan Testi'nde, duloksetin lokomosyon üzerine belirgin bir etkide bulunmamış, farelerin genel hareket kabiliyetini olumsuz yönde etkilememiştir. Bu bulgular, duloksetinin depresyon, anksiyete ve ağrı tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini ve özellikle depresyonla birlikte anksiyete ve ağrı yaşayan hastalarda umut verici sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. Çalışmamız, duloksetinin geniş spektrumlu terapötik etkilerini ortaya koymakta ve klinik kullanımını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Duloksetin, depresyon, anksiyete, bellek,ağrı,fare

Giriş

Depresyonun patofizyolojisi karmaşık olup, nörotransmitter dengesizlikleri, nöroinflamasyon ve nöroplastisite değişiklikleri gibi çeşitli biyolojik mekanizmaları içerir. Depresyon tedavisinde kullanılan mevcut ilaçların yan etkileri ve sınırlı etkililikleri, yeni ve daha etkili tedavi seçeneklerinin araştırılmasını gerektirmektedir.

Duloksetin, güçlü ve selektif bir serotonin (5-HT) ve norepinefrin geri alım inhibitörü olup, dopaminin zayıf bir geri alım inhibitörüdür. Bu çalışmanın amacı, duloksetinin farelerde depresyon, anksiyete, ağrı, öğrenme-bellek ve lokomosyon üzerindeki etkilerini incelemektir. Çalışmamızda kullanılan çeşitli davranış testleri aracılığıyla, duloksetinin bu alanlardaki etkilerini değerlendirerek, referans ilaçlarla karşılaştırmayı hedefledik. Bu bağlamda, çalışmamızın bulgularının, duloksetinin depresyon, anksiyete ve ağrı tedavisinde potansiyel bir ajan olarak klinik kullanımına dair önemli bilgiler sağlayacağına inanıyoruz.

Gereç ve Yöntem

Denekler

Bu çalışmada, 25-35 g ağırlığında, 9 haftalık, toplam 60 adet Balb-c erkek fare kullanılmıştır. Fareler, deney süresince 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, 22 ± 2°C sıcaklıkta ve %50 ± 10 bağıl nem oranında, standart laboratuvar koşullarında tutulmuştur. Fareler, deney öncesinde ve sırasında ad libitum su ve yem ile beslenmiştir. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İlaçlar ve Dozlar

Çalışmada kullanılan duloksetin (10 ve 20 mg/kg), fluoksetin (15 mg/kg), diazepam (2 mg/kg) ve metamizol sodyum (200 mg/kg) intraperitoneal (i.p.) yolla uygulanmıştır. İlaçlar her bir davranış testinden 30 dakika önce verilmiştir. Kullanılan ilaçların dozları ve uygulama şekilleri, literatürde belirtilen etkili doz ve yöntemlere dayanmaktadır.

Davranış Testleri

Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)

Depresyon benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılan Zorunlu Yüzme Testi, farelerin depresif davranışlarını ölçmek amacıyla uygulanmıştır. Fareler, 23-25°C sıcaklığında, 10 cm derinliğinde su içeren Pleksiglas silindirlere (yükseklik 25 cm, çap 10 cm) bırakılmış ve 6 dakika boyunca gözlemlenmiştir. İlk 2 dakika alıştırma süresi olarak kabul edilmiş, son 4 dakikalık dönemde hareketsizlik süresi kaydedilmiştir.

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için YALT kullanılmıştır. Labirent, iki açık (29 cm uzunluk x 5 cm genişlik) ve iki kapalı kollardan (29 cm x 5 cm x 15 cm yükseklikte duvarlar) oluşmaktadır ve yerden 40 cm yüksekte bulunmaktadır. Fareler, açık kollardan birine bakacak şekilde merkez kısmına yerleştirilmiş ve 5 dakika boyunca labirenti keşfetmelerine izin verilmiştir. Açık kollarda harcanan zaman ve açık kola giriş sayısı kaydedilmiştir.

Sıcak Plaka Testi

Ağrıya yanıtı değerlendirmek için Sıcak Plaka Testi kullanılmıştır. Fareler, 55 ± 0.1°C sıcaklığında bir sıcak plaka üzerine yerleştirilmiş ve arka pençelerini ilk yalamaları için geçen süre ölçülmüştür. Maksimum bekleme süresi 60 saniye olarak belirlenmiştir.

Pasif Sakınma Testi

Öğrenme ve bellek fonksiyonlarını değerlendirmek için Pasif Sakınma Testi uygulanmıştır. Test düzeneği, aydınlık ve karanlık olmak üzere iki bölmeden oluşmaktadır. Aydınlık bölmeye yerleştirilen fare, karanlık bölmeye geçtiğinde elektrik şokuna maruz kalmıştır. 24 saat sonra fare tekrar aydınlık bölmeye yerleştirilmiş ve karanlık bölgeye geçiş süresi kaydedilmiştir.

Açık Alan Testi

Lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için Açık Alan Testi kullanılmıştır. Test düzeneği, 40 cm çapında ve 30 cm yüksekliğinde PVC'den yapılmış dairesel bir alan olup, zemin yedi eşit bölgeye ayrılmıştır. Fareler, 5 dakika boyunca açık alan içinde serbestçe dolaşmalarına izin verilmiş ve yer değiştirme sayısı kaydedilmiştir.

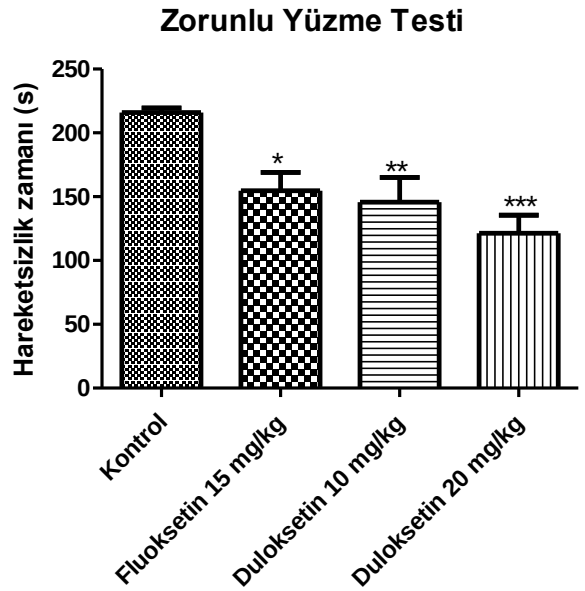
İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farkların istatistiksel analizi, One-Way ANOVA testi ve post hoc Tukey's testi kullanılarak yapılmıştır. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Zorunlu Yüzme Testi

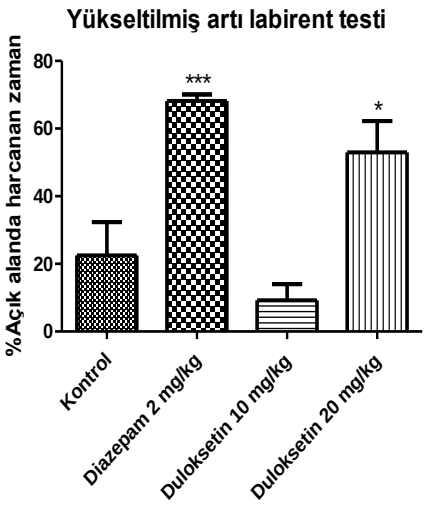
Zorunlu Yüzme Testi sonuçlarına göre, fluoksetin 15 mg/kg ($p<0.05$) ve duloksetin 10 mg/kg ($p<0.01$) ve 20 mg/kg ($p<0.001$) dozları, kontrol grubuna kıyasla farelerin hareketsizlik süresini anlamlı derecede kısaltmıştır. Bu bulgu, duloksetinin depresyon semptomlarını hafifletmede etkili olduğunu göstermektedir(Şekil 1)



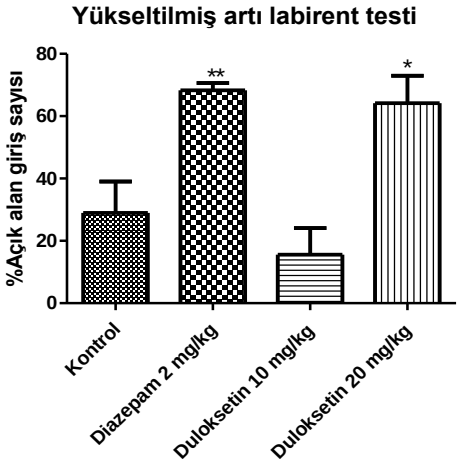
Şekil 1:Hareketsizlik süresinde Duloksetin ve fluoksetin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalma görülmüştür.

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi sonuçlarına göre, diazepam 2 mg/kg ($p<0.001$) ve duloksetin 20 mg/kg ($p<0.05$) dozları, farelerin açık kollarda geçirdiği süreyi ve açık kollara giriş sayısını anlamlı derecede artırmıştır. Bu sonuçlar, duloksetinin anksiyolitik etkilerini ortaya koymaktadır (Şekil 2) ve (Şekil 3)



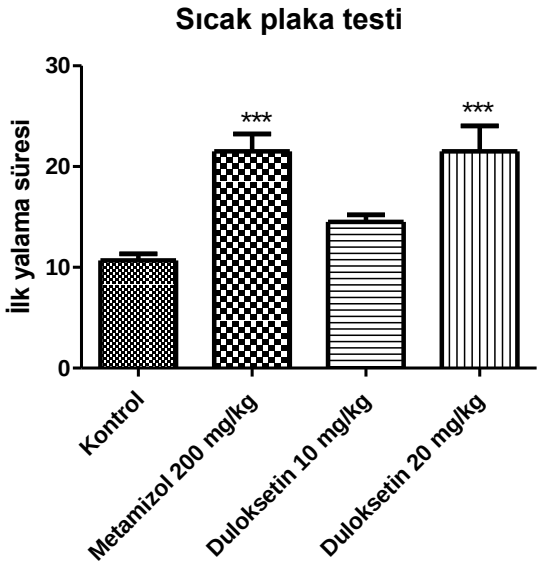
Şekil 2: Açık kollarda harcanan zaman (%): Diazepam ve duloksetin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artış görülmüştür.



Şekil 3: Açık kollara giriş sayısı (%): Diazepam ve duloksetin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artış görülmüştür.

Sıcak Plaka Testi

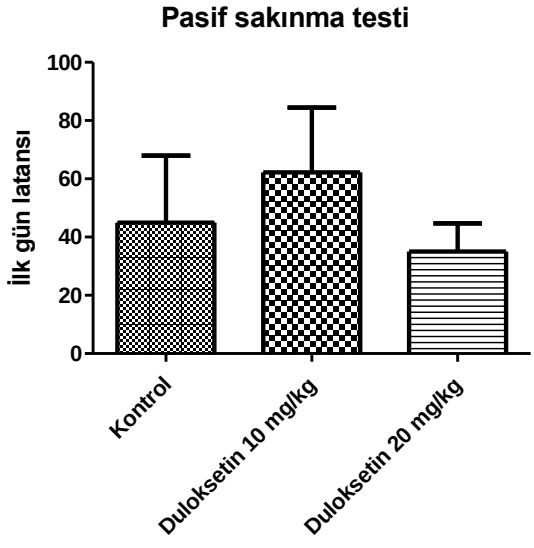
Sıcak Plaka Testi sonuçlarında, metamizol 200 mg/kg ($p<0.001$) ve duloksetin 20 mg/kg ($p<0.001$) dozları, farelerin ilk yalama süresini anlamlı derecede uzatmıştır. Bu bulgu, duloksetinin analjezik etkisini doğrulamaktadır (Şekil 4).

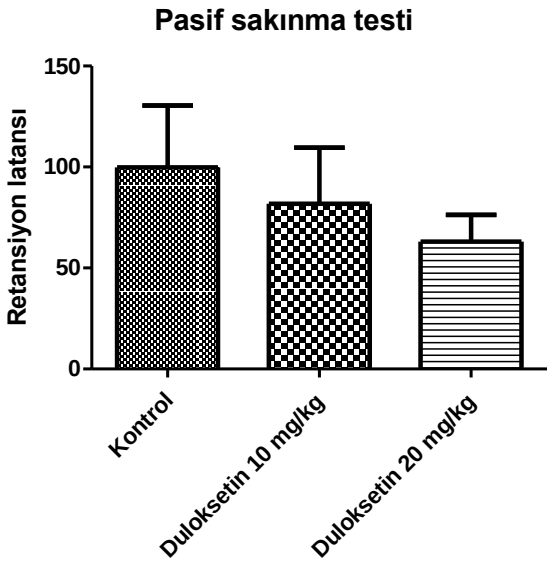


Şekil 4: İlk yalama süresi : Metamizol ve duloksetin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede uzama görülmüştür.

Pasif Sakınma Testi

Pasif Sakınma Testi sonuçlarına göre, duloksetin 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozları, hem ilk gün latansı hem de retansiyon latansı üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu sonuç, duloksetinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir (Şekil 5)ve (Şekil 6)

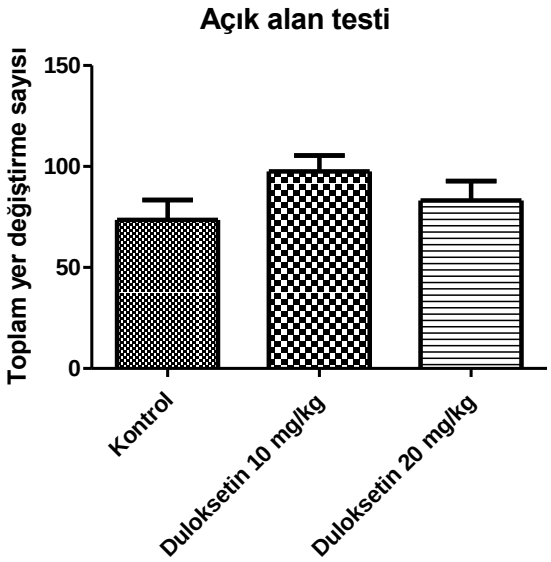




Şekil 5 ve Şekil 6:İlk gün latansı ve retansiyon latansı : Duloksetin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Açık Alan Testi

Açık Alan Testi sonuçlarında, duloksetin 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarının toplam yer değiştirme sayısı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu bulgu, duloksetinin lokomosyon üzerinde bozucu bir etkisi olmadığını göstermektedir (Şekil 7).



Şekil 7: Toplam yer değiştirme sayısı**:** Duloksetin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, duloksetinin farelerde depresyon, anksiyete, ağrı, öğrenme-bellek ve lokomosyon üzerine olan etkileri incelenmiş ve çeşitli davranış testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bulgularımız, duloksetinin depresyon ve anksiyete semptomlarını hafifletmede ve analjezik etki göstermede etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Zorunlu Yüzme Testi (ZYT) sonuçları, duloksetinin 10 ve 20 mg/kg dozlarında depresyon semptomlarını azaltmada etkili olduğunu ve bu etkinin doz bağımlı olduğunu göstermiştir. Hareketsizlik süresinin anlamlı derecede azalması, duloksetinin antidepresan etkilerini doğrulamaktadır.

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YALT) sonuçları, duloksetinin 20 mg/kg dozunda anksiyolitik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Açık kollarda harcanan zamanın ve açık kollara giriş sayısının artması, duloksetinin anksiyete semptomlarını hafifletebileceğini ve duloksetinin anksiyete tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini desteklemektedir.

Sıcak Plaka Testi sonuçlarında, duloksetinin 20 mg/kg dozunda analjezik etkiler gösterdiği bulunmuştur. İlk yalama süresinin uzaması, duloksetinin ağrı yönetiminde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, duloksetinin depresyon ve anksiyete ile birlikte sıkça görülen ağrı semptomlarını hafifletebileceğini düşündürmektedir. Metamizol ile benzer etkiler göstermesi, duloksetinin analjezik etkinliğini vurgulamaktadır.

Pasif Sakınma Testi (PS) sonuçları, duloksetinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Hem ilk gün latansı hem de retansiyon latansında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu, duloksetinin bilişsel yan etkilerinin minimal olabileceğini düşündürmektedir. Antidepresan tedavilerin bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilememesi, hastaların yaşam kalitesi açısından kritik öneme sahiptir.

Açık Alan Testi sonuçlarında, duloksetinin lokomosyon üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Toplam yer değiştirme sayısında anlamlı bir değişiklik gözlenmemesi, duloksetinin genel hareket kabiliyetini olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Bu bulgu, duloksetinin günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde edilen bulgular, duloksetinin depresyon ve anksiyete semptomlarını hafifletmede, analjezik etkiler göstermede etkili olduğunu ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler yaratmadığını göstermektedir.

Zorunlu Yüzme Testi'nde duloksetin, hareketsizlik süresini anlamlı derecede azaltarak antidepresan etkilerini ortaya koymuştur. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi'nde, duloksetin anksiyolitik etkiler göstermiş ve farelerin açık kollarda geçirdiği süreyi artırmıştır. Sıcak Plaka Testi'nde, duloksetin ağrıya karşı analjezik etkiler sergilemiş, ilk yalama süresini uzatmıştır. Pasif Sakınma Testi'nde, duloksetinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi bulunmamış, farelerin karanlık bölgeye geçiş süresinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Açık Alan Testi'nde, duloksetin lokomosyon üzerinde bozucu bir etkide bulunmamış, farelerin genel hareket kabiliyetini olumsuz yönde etkilememiştir.

Bu bulgular, duloksetinin depresyon, anksiyete ve ağrı tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini ve özellikle bu semptomların birlikte görüldüğü hastalarda umut verici sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. Duloksetinin, geniş spektrumlu terapötik etkileri ve minimal bilişsel yan etkileri ile klinik kullanımını desteklemektedir.

Gelecekte yapılacak çalışmalar, duloksetinin uzun dönem etkilerini ve farklı dozlarda etkinliğini daha kapsamlı bir şekilde incelemelidir. Ayrıca, klinik çalışmalarla desteklenen bu bulgular, duloksetinin çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların tedavisindeki potansiyelini daha iyi anlamak için önemlidir. Klinik uygulamalarda, duloksetinin depresyon, anksiyete ve ağrı ile mücadelede daha yaygın ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Monroe, S. M., & Harkness, K. L. (2022). Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. *Annual Review of Clinical Psychology, 18*, 329-357. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440
2. Maeshima, H., Baba, H., Satomura, E., Shimano, T., Inoue, M., Ishijima, S., Suzuki, T., & Arai, H. (2016). Residual memory impairment in remitted depression may be a predictive factor for recurrence. *Journal of Clinical Psychiatry, 77*(2), 247-251. https://doi.org/10.4088/JCP.14m09694
3. Molteni, R., Rossetti, A. C., Savino, E., Racagni, G., & Calabrese, F. (2016). Chronic Mild Stress Modulates Activity-Dependent Transcription of BDNF in Rat Hippocampal Slices. *Neural Plasticity, 2016*, 2592319. https://doi.org/10.1155/2016/2592319
4. Jia, X., Hong, H., & DiCarlo, J. J. (2021). Unsupervised changes in core object recognition behavior are predicted by neural plasticity in inferior temporal cortex. *eLife, 10*, e60830. https://doi.org/10.7554/eLife.60830
5. Oliveira, R. A. A., Baptista, A. F., Sá, K. N., Barbosa, L. M., Nascimento, O. J. M. D., Listik, C., Moisset, X., Teixeira, M. J., & Clinicians participants of the panel of experts recommended by the Brazilian Academy of Neurology, Andrade, D. C. (2020). Pharmacological treatment of central neuropathic pain: Consensus of the Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 78*(11), 741-752. https://doi.org/10.1590/0004-282X20200166
6. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature, 266*(5604), 730-732. https://doi.org/10.1038/266730a0